

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LENVIMA 4 mg kõvakapslid
LENVIMA 10 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

LENVIMA 4 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

LENVIMA 10 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

LENVIMA 4 mg kõvakapslid

Kollakaspunase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta tindiga märgistus „C“ ja kehal „LENV 4 mg“.

LENVIMA 10 mg kõvakapslid

Kollase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta tindiga märgistus „C“ ja kehal „LENV 10 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diferentseerunud kilpnäärmevähk (*differentiated thyroid cancer, DTC*)

LENVIMA on monoteerapiana näidustatud radioaktiivse joodiga ravi suhtes refraktoorse progresseeruva, lokaalselt levinud või metastaatilise, diferentseerunud (papillaarne/folikulaarne/Hürthle-rakuline) kilpnäärmevähiga täiskasvanud patsientide raviks.

Maksarakuline vähk (*hepatocellular carcinoma, HCC*)

LENVIMA on monoteerapiana näidustatud kaugelearenenud või opereerimatu hepatotsellulaarse kartsinoomiga (*hepatocellular carcinoma, HCC*) ravimiseks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saanud eelnevat süsteemset ravi (vt lõik 5.1).

Endomeetriumi vähk (*endometrial carcinoma, EC*)

LENVIMA kombinatsioonis pembrolizumabiga on näidustatud kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga täiskasvanud patsientide raviks, kelle haigus progresseerub, või pärast eelnevat platiinapõhist ravi mis tahes seisundis ja kes ei ole kuratiivse kirurgilise ravi ega kiiritusravi kandidaadid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi LENVIMAgaga tuleb alustada ja see peab toimuma vähiravi kasutamises kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Enne lenvatiniibiga ravi katkestamist või annuse vähendamist tuleb alustada iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse optimaalset ravi (ravimitega või muu raviga); seedetraktis avalduvat toksilisust tuleb aktiivselt ravida, et vähendada neerukahjustuse või -puudulikkuse tekkimise riski (vt lõik 4.4

Annustamine

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

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

Diferentseerunud kilpnäärmevähk (differentiated thyroid cancer, DTC)

Lenvatiniibi soovitatav ööpäevane annus on 24 mg (kaks 10 mg kapslit ja üks 4 mg kapsel) üks kord ööpäevas. Ööpäevast annust tuleb vajaduse korral muuta vastavalt annuse/toksilisuse kohandamise kavale.

Annuse kohandamine ja annustamise katkestamine DTC korral

Kõrvaltoimete tekkimisel võib osutada vajalikuks lenvatiniibi annustamise katkestamine, annuse kohandamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.4). Kergete kuni mõõdukate kõrvaltoimete (nt 1. või 2. aste) korral ei ole lenvatiniibi kasutamise katkestamine üldjuhul vajalik, välja arvatud, kui patsient seda optimaalsest ravist hoolimata ei talu. Raskete (nt 3. aste) või talumatute kõrvaltoimete korral tuleb lenvatiniibi kasutamine katkestada kuni nähu leevendumiseni 0 kuni -1 astmeni või algtasemeni.

Lenvatiniibiga seotud toksilisuste korral (vt tabel 4) tuleb pärast kõrvaltoime lahenemist/vähendamist 0 kuni -1 astmeni või algtasemeni ravi jätkata lenvatiniibi vähendatud annusega, nagu tabelis 1 soovitatud.

Tabel 1 Lenvatiniibi soovitatava ööpäevase annuse muutmine DTC-ga patsientidel^a		
Annuse tase	Annus ööpäevas	Kapslite arv
Soovitatav ööpäevane annus	24 mg suu kaudu üks kord ööpäevas	Kaks 10 mg kapslit ja üks 4 mg kapsel
Annuse esmakordne vähendamine	20 mg suu kaudu üks kord ööpäevas	Kaks 10 mg kapslit
Annuse teistkordne vähendamine	14 mg suu kaudu üks kord ööpäevas	Üks 10 mg kapsel ja üks 4 mg kapsel
Annuse kolmandat korda vähendamine	10 mg suu kaudu üks kord ööpäevas ^a	Üks 10 mg kapsel
^a : Annuse edasised vähendamised tuleb teha patsientidel individuaalselt, sest andmed annuste kohta alla 10 mg on piiratud.		

Eluohtlike reaktsioonide (nt 4. aste) korral tuleb ravi lõpetada, välja arvatud mitteeeluohlikuks tunnustatava laboratoorse kõrvalekallete korral, mille puhul võib ravi kohandada sarnaselt raskete (nt 3. astme) reaktsioonidega.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Lenvatiniibi soovitatav ööpäevane annus on 8 mg (kaks 4 mg kapslit) üks kord ööpäevas patsientidel kehakaaluga < 60 kg ja 12 mg (kolm 4 mg kapslit) üks kord ööpäevas patsientidel kehakaaluga ≥ 60 kg. Annuse kohandamised lähtuvad ainult täheldatud toksilisustest ning mitte kehakaalu

muutustest ravi ajal. Ööpäevast annust tuleb vajaduse korral muuta vastavalt annuse/toksilisuse kohandamise kavale.

Annuse kohandamine ja annustamise katkestamine HCC korral

Kõrvaltoimete tekkimisel võib osutada vajalikuks lenvatiniibi annustamise katkestamine, annuse kohandamine või ravi lõpetamine. Kergete kuni mõõdukate kõrvaltoimete (nt 1. või 2. aste) korral ei ole lenvatiniibi kasutamise katkestamine üldjuhul vajalik, välja arvatud, kui patsient seda optimaalsest ravist hoolimata ei talu. Lenvatiniibiga seotud toksilisuste kohta vt tabel 4. Üksikasjad jälgimise, annuse kohandamise ja annustamise katkestamise kohta on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Lenvatiniibi soovitatava ööpäevase annuse muutmise HCC-ga patsientidel			
Algannus		≥ 60 kg kehakaal 12 mg (kolm 4 mg kapslit suu kaudu üks kord ööpäevas)	< 60 kg kehakaal 8 mg (kaks 4 mg kapslit suu kaudu üks kord ööpäevas)
Püsivad ja talumatud 2. astme või 3. astme toksilisused^a			
Kõrvaltoime	Muudatus	Kohandatud annus^b (≥ 60 kg kehakaal)	Kohandatud annus^b (< 60 kg kehakaal)
Esmane ilmnemine ^c	Katkestada, kuni vähenenud astmeni 0...1 või algtasemeni ^d	8 mg (kaks 4 mg kapslit) suu kaudu üks kord ööpäevas	4 mg (üks 4 mg kapsel) suu kaudu üks kord ööpäevas
Teine ilmnemine (sama reaktsioon või uus reaktsioon)	Katkestada, kuni vähenenud astmeni 0...1 või algtasemeni ^d	4 mg (üks 4 mg kapsel) suu kaudu üks kord ööpäevas	4 mg (üks 4 mg kapsel) suu kaudu üle päeva
Kolmas ilmnemine (sama reaktsioon või uus reaktsioon)	Katkestada, kuni vähenenud astmeni 0...1 või algtasemeni ^d	4 mg (üks 4 mg kapsel) suu kaudu üle päeva	Katkestada
Eluohtlikud toksilisused (4. aste): katkestada^c			
a.	Alustada iivelduse, oksendamise või kõhulahtisuse meditsiinilist haldamist enne annustamise katkestamist või annuse vähendamist.		
b.	Vähendada annust järk-järgult, lähtudes eelmisest annuse tasemest (12 mg, 8 mg, 4 mg või 4 mg üle päeva).		
c.	Hematoloogiline toksilisus või proteiinuuria – annuse kohandamine ei ole esmasel ilmnemisel vajalik.		
d.	Hematoloogilise toksilisuse korral võib annustamist taasalustada, kui see on vähenenud 2. astmeni; proteiinuuria – jätkata, kui väheneb tasemeni alla 2 g / 24 tundi.		
e.	Välja arvatud laboratoorsed kõrvalekalded, mida ei hinnata eluohtlikuks, mida tuleb käsitleda kui 3. astet.		

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

Endomeetriivähk (endometrial carcinoma, EC)

LENVIMA soovitatav annus on 20 mg suukaudselt kord ööpäevas, koos pembrolizumabiga kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kuni aktsepteerimatu toksilisuseni või haiguse progresseerumiseni (vt jaotist 5.1).

Vt pembrolizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet lisainfo saamiseks annustamise kohta.

EC annuse kohandamine ja ravi katkestamine

Lenvatiniibiga seotud toksilisuste kohta vt tabel 4. LENVIMA manustamisel koos pembrolizumabiga, katkestuste, annuse vähendamise või LENVIMA'ga ravi lõpetamisel nagu ette nähtud (vt tabel 3). Peatage või katkestage pembrolizumabi manustamine vastavalt pembrolizumabi ravimi omaduste kokkuvõttele. Pembrolizumabi annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Tabel 3 Soovitatud lenvatiniibi ööpäevase annuse muudatused EC patsientidel		
Algannus koos pembrolizumabiga		20 mg suu kaudu kord ööpäevas (kaks 10 mg kapslit)
Püsivad ja talumatud 2. astme või 3. astme toksilisused		
Kõrvaltoime	Muudatus	Kohandatud annus
Esmane ilmnemine	Katkestada, kuni vähenenud astmeni 0...1 või algtasemeni	14 mg suu kaudu kord ööpäevas (üks 10 mg kapsel + üks 4 mg kapsel)
Teine ilmnemine (sama reaktsioon või uus reaktsioon)	Katkestada, kuni vähenenud astmeni 0...1 või algtasemeni	10 mg suu kaudu kord ööpäevas (üks 10 mg kapsel)
Kolmas ilmnemine (sama reaktsioon või uus reaktsioon)	Katkestada, kuni vähenenud astmeni 0...1 või algtasemeni	8 mg suu kaudu kord ööpäevas (kaks 4 mg kapslit)
Eluohtlikud toksilisused (4. aste): lõpetada^b		
a. Annuste kohta alla 8 mg on andmed piiratud.		
b. Ravi tuleb lõpetada eluohtlike (4. astme) reaktsioonide korral, v.a 4. astme laboratoorsed kõrvalekalded, mida ei loeta eluohtlikeks, võib ravida raskete (nt 3. astme) kõrvaltoimetena.		

Tabel 4 Lenvatiniibi annuse muutmist vajavad kõrvaltoimed			
Kõrvaltoime	Raskusaste	Tegevus	Annuse vähendamine ja lenvatiniibi kasutamise uuesti alustamine
Hüpertensioon	3. aste (hoolimata optimaalsest antihüpertensiivsest ravist)	Katkestada	Väheneb 0, 1. või 2. astmeni. Vt üksikasjalikke juhiseid tabelist 5 lõigus 4.4.
	4. aste	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Proteinuuria	≥ 2 g / 24 tundi	Katkestada	Väheneb alla 2 g / 24 tundi.
Nefrootiline sündroom	-----	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Neerukahjustus või -puudulikkus	3. aste	Katkestada	Väheneb astmeni 0...1 või algtasemeni.
	4. aste*	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Südame funktsioonihäire	3. aste	Katkestada	Väheneb astmeni 0...1 või algtasemeni.
	4. aste	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.

Tabel 4 Lenvatiniibi annuse muutmist vajavad kõrvaltoimed

Kõrvaltoime	Raskusaste	Tegevus	Annuse vähendamine ja lenvatiniibi kasutamise uuesti alustamine
PRES/RPLS	Ükskõik milline aste	Katkestada	Vähenedes astmeni 0...1 tuleb kaaluda uuesti alustamist vähendatud annusega.
Hepatoksilisus	3. aste	Katkestada	Väheneb astmeni 0...1 või algtasemeni.
	4. aste*	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Arteriaalsed tromboembooliad	Ükskõik milline aste	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Verejooks	3. aste	Katkestada	Väheneb astmeni 0...1.
	4. aste	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Seedetrakti perforatsioon või fistul	Ükskõik milline aste	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Seedetrakti perforatsioon või fistul	3. aste	Katkestada	Väheneb astmeni 0...1 või algtasemeni.
	4. aste	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
Seedetraktiväline fistul	4. aste	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.
QT-intervalli pikenemine	>500 ms	Katkestada	Väheneb <480 ms või algtasemeni.
Kõhulahtisus	3. aste	Katkestada	Väheneb astmeni 0...1 või algtasemeni.
	4. aste (hoolimata ravist)	Lõpetada	Mitte uuesti alustada.

*4. astme laboratoorseid kõrvalekaldeid, mida ei loeta eluohtlikeks, võib ravida raskete (nt 3. astme) kõrvaltoimetena).

Eirirühmad

DTC

Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat, asiaatidest patsientidel, kaasnevate haigustega (nagu hüpertensioon ja maksa- või neerukahjustus) või alla 60 kg kaaluvatel patsientidel näib olevat lenvatiniibi talutavus väiksem (vt lõik 4.8). Kõikidel patsientidel, välja arvatud raske maksa- või neerukahjustusega patsiendid (vt allpool), tuleb alustada ravi soovitatava 24 mg annusega ja seejärel annust täiendavalt kohandada olenevalt individuaalsest talutavusest.

HCC

Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat, europiidsetel või naissoost patsientidel või neil, kelle ravieelne maksafunktsiooni kahjustus on suurem (Child-Pugh A skoor 6 võrreldes skooriga 5), näib olevat lenvatiniibi talutavus väiksem.

HCC-ga patsiendid peale nende, kellel on mõõdukas või raske maksafunktsiooni kahjustus või raske neerufunktsiooni kahjustus, tuleb alustada ravi soovitusliku algannusega 8 mg (kaks 4 mg kapslit) kehakaalu < 60 kg korral ja 12 mg (kolm 4 mg kapslit) kehakaalu ≥ 60 kg korral, pärast mida tuleb annust täiendavalt kohandada, lähtudes individuaalsest talutavusest.

Hüpertensiooniga patsiendid

Enne ravi alustamist lenvatiniibiga tuleb vererõhk hästi ravile allutada ja seda tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

DTC

Algannuse kohandamine maksafunktsiooni põhjal ei ole kerge (Child-Pugh A) või mõõduka (Child-Pugh B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel on soovitatav algannus 14 mg üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest talutavusest võib osutada vajalikuks annust täiendavalt kohandada. Vt ka lõik 4.8 „Muud erirühmad“.

HCC

HCC uuringus osalevates patsiendipopulatsioonides ei olnud annuse kohandamine maksafunktsiooni alusel vajalik neil patsientidel, kellel oli kerge maksafunktsiooni vähenemine (Child-Pugh A). Olemasolevad väga piiratud andmed ei ole piisavad, et võimaldada annustamissoovitusi HCC-ga patsientidele, kellel on mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus (Child-Pugh B). Nende patsientide korral on soovitatav hoolikas üldise ohutuse jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Lenvatiniibi ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel ning kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav.

EC

Lenvatiniibi kombinatsiooni kohta pembrolizumabiga maksafunktsiooni kahjustustega patsientidel on andmed piiratud. Kombinatsiooni algannuse kohandamine ei ole vajalik maksafunktsiooni kahjustuste tõttu keskmise (Child-Pugh A) või mõõduka (Child-Pugh C) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Raske (Child-Pugh C) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav algusannus 10 mg lenvatiniibi üks kord ööpäevas. Vaadake pembrolizumabiravimi omaduste kokkuvõtet info saamiseks annustamise kohta kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel. Täiendav annuste kohandamine võib olla vajalik, olenevalt individuaalsest talutavusest.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

DTC

Algannuse kohandamine neerufunktsiooni põhjal ei ole kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav algannus 14 mg üks kord ööpäevas. Olenevalt individuaalsest talutavusest võib osutada vajalikuks annust täiendavalt kohandada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ei ole uuritud, mistõttu lenvatiniibi kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 4.8).

HCC

Annuse kohandamine neerufunktsiooni põhjal ei ole kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik. Olemasolevad andmed ei võimalda annustamissoovitusi HCC ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele.

EC

Algannuse kohandamine ei ole vajalik neerufunktsiooni kahjustuse tõttu keskmise kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Tõsise neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul on soovitatav algannus 10 mg lenvatiniibi kord ööpäevas. Täiendav annuste kohandamine võib olla vajalik, olenevalt individuaalsest talutavusest. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ei ole uuritud, seetõttu ei ole lenvatiniibi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

Eakad

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

Lapsed

Lenvatiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2 kuni < 18 aastat ei ole tõestatud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Lenvatiniibi ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel loomkatsetega kindlaksmääratud ohutusprobleemide tõttu (vt lõik 5.3).

Rass

Algannuse kohandamine rassi põhjal ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Kättesaadavad andmed muust rassist patsientide kohta peale euroopiidsest rassist või asiaatidest patsientide on piiratud (vt lõik 4.8).

Manustamisviis

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

Lenvatiniibi kapslid võib alla neelata tervelt koos veega või manustada suspensioonina, mis valmistatakse terve(te) kapsli(te) vees, õunamahlas või piimas lahustamise teel. Suspensiooni võib manustada suukaudselt või toitmisvoolikuga. Kui manustatakse toitmisvoolikuga, siis tuleb suspensioon valmistada veega (suspensiooni ettevalmistamine ja manustamine vt lõik 6.6).

Kui lenvatiniibi suspensiooni ei kasutata ära kohe pärast valmistamist, võib seda hoida kaetud anumaskülmpakis temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ maksimaalselt 24 tundi. Pärast külmpakist väljavõtmist tuleb suspensiooni enne kasutamist umbes 30 sekundit loksutada. Kui suspensiooni ei manustata 24 tunni jooksul, tuleb see ära visata.

Kasutamisel koos pembrolizumabiga vaadake pembrolizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpertensioon

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

korral suurendada või lisada ühe või mitu ravimit mõnest teisest antihüpertensiivsete ainete klassist. Vajadusel hüpertensiooni ravi vastavalt tabelis 5 esitatud soovitudele.

Tabel 5 Soovitud hüpertensiooni raviks	
Vererõhu tase	Soovitatavad tegevused
Süstoolne vererõhk ≥ 140 mmHg kuni < 160 mmHg või diastoolne vererõhk ≥ 90 mmHg kuni < 100 mmHg	Jätkata ravi lenvatiniibiga ja alustada hüpertensiooniravi, kui patsient seda veel ei saa, VÕI jätkata ravi lenvatiniibiga ja suurendada kasutatava hüpertensiooniravi annust või alustada täiendavat hüpertensiooniravi
Süstoolne vererõhk ≥ 160 mmHg või diastoolne vererõhk ≥ 100 mmHg olenemata optimaalsest hüpertensiooniravist	1. Katkestada ravi lenvatiniibiga 2. Kui süstoolne vererõhk on ≤ 150 mmHg, diastoolne vererõhk on ≤ 95 mmHg ja patsient on saanud stabiilses annuses hüpertensiooniravi vähemalt 48 tundi, jätkata ravi lenvatiniibi vähendatud annusega (vt lõik 4.2)
Eluohlikud tagajärjed (pahaloomuline hüpertensioon, neuroloogiline defitsiit või hüpertensiivne kriis)	Näidustatud on kiireloomuline sekkumine. Katkestage ravi lenvatiniibiga ja alustage sobivat ravi.

Aneurüsmid ja arteri dissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteri dissektsioonide teket. Enne lenvatiniibi kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Proteinuuria

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

Hepatotoksilisus

DTC korral olid envatiniibiga ravitud patsientidel kõige sagedamini esinenud maksaga seotud kõrvaltoimedalaniini aminotransferaasi (ALAT) taseme tõus, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) taseme tõus ja vere bilirubiinitaseme tõus. Lenvatiniibiga ravitud DTC-ga patsientidel esines maksapuudulikkust ja ägedat hepatiiti ($< 1\%$; vt lõik 4.8). Maksapuudulikkuse juhtumeid esines üldjuhul progresseeruva metastaatilise maksahaigusega patsientidel.

Lenvatiniibiga ravitud HCC-ga patsientidel uuringus REFLECT teatati maksaga seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas hepaatilise entsefalopaatiast ja maksapuudulikkusest (sealhulgas fataalsetest reaktsioonidest) suurema sagedusega (vt lõik 4.8) kui sorafeniibiga ravitud patsientidel. Patsientidel, kellel oli ravieelselt ulatuslikum maksafunktsiooni kahjustus ja/või suurem maksa kasvajakoomus, oli suurem risk hepaatilise entsefalopaatia ja maksapuudulikkuse tekkeks. Hepaatilise entsefalopaatia ilmnes sagedamini ka patsientidel vanuses 75 aastat ja vanemad. Ligikaudu pooltest maksapuudulikkuse juhtudest ja kolmandikust hepaatilise entsefalopaatia juhtudest teatati patsientidel, kelle haigus progresseerus.

Andmed mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh B) HCC-ga patsientidel on väga piiratud ja hetkel puuduvad andmed raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh C) HCC-ga patsientidel. Kuna lenvatiniibi eritatakse peamiselt hepaatilise metabolismi teel, on mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel eeldatav suurem ekspositsioon.

EC-ga patsientide puhul, keda raviti lenvatiniibi ja pembrolizumabiga, esinesid kõige sagedamini sellised maksaga seotud kõrvaltoimed nagualaniinaminotransferaasi (ALT) ja aspartaataminotransferaasi (AST) aktiivsuse suurenemine. Maksapuudulikkus ja hepatiit (<1%; vt lõiku 4.8) on esinenud EC-ga patsientidel, keda raviti lenvatiniibi ja pembrolizumabiga.

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav hoolikas üldise ohutuse jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Maksafunktsiooni analüüse tuleb jälgida enne ravi alustamist ja seejärel ravi ajal 2 esimese kuu jooksul iga 2 nädala järel ja pärast seda kord kuus. HCC-ga patsiente tuleks jälgida maksafunktsiooni halvenemise, sealhulgas hepaatilise entsefalopaatia suhtes. Hepatotoksilisuse korral võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Neerupuudulikkus ja neerukahjustus

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust ja neerupuudulikkust (vt lõik 4.8). Esmane täheldatud riskifaktor oli seedetraktis avalduvast toksilisusest põhjustatud dehüdratsioon ja/või hüповoleemia. Seedetraktis avalduvat toksilisust tuleb aktiivselt ravida, et vähendada neerukahjustuse või -puudulikkuse tekkimise riski. Võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

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

Kõhulahtisus

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on sageli esinenud kõhulahtisust, mis tekib tavaliselt varakult ravi algul (vt lõik 4.8). Dehüdratsiooni vältimiseks tuleb alustada kohe kõhulahtisuse ravi. 4. astme kõhulahtisuse püsimisel, hoolimata ravist, tuleb ravi lenvatiniibiga lõpetada.

Südame funktsioonihäire

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

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

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud PRES-i ehk RPLS-i (< 1%; vt lõik 4.8). PRES on neuroloogiline häire, mis võib avalduda peavalu, krampihoogude, letargia, segasuse, vaimse funktsiooni muutuste, pimeduse ja muude nägemis- või neuroloogiliste häiretena. Võib esineda kergelt kuni rasket hüpertensiooni. PRES-i diagnoos peab olema kinnitatud magnetresonantsuuringu tulemustega. Tuleb kasutada sobivaid meetmeid vererõhu kontrolli all hoidmiseks (vt lõik 4.4). PRES-i tunnuste või sümptomitega patsientidel võib osutada vajalikuks annustamine katkestada, annust kohandada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Arterite trombembooliad

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

Fertiilses eas naised

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

Verejooksud

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete teadete kohaselt on esinenud kasvajaga seotud tõsiste, sealhulgas surmaga lõppenud verejooksude juhtumeid (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgse järelevalve käigus esines tõsiseid ja surmaga lõppenud unearteri verejookse anaplastilise kilpnäärmevähiga patsientidel sagedamini kui diferentseerunud kilpnäärmevähi või muu kasvajakasvaja patsientidel. Kasvaja suurematesse veresoontesse (nt unearterisse) tungimise/infiltratsioonist tuleb arvestada lenvatiniibiga ravi järgse kasvaja kahanemise/nekroosiga seotud raske verejooksu tekkimise potentsiaalse riski tõttu. Mõned verejooksud tekkisid sekundaarselt kasvaja kahanemisele ja fistuli, nt trahhea-söögitoru fistuli moodustumisele. Mõnel aju metastaasidega või ilma nendeta patsiendil esines surmaga lõppenud intrakraniaalse verejooksu juhtumeid. Verejookse on esinenud ka muudes piirkondades peale aju (nt trahhea, kõhuõõs, kopsud). On teatatud ühest fataalsest maksakasvaja verejooksust HCC-ga patsiendil.

Enne ravi alustamist lenvatiniibiga peaks maksatsirroosiga patsientidel läbi viima söögitoru veenilaiendite uuringu ja järgneva ravi osana standardravist.

Verejooksu korral võib osutada vajalikuks annustamise katkestamine, annuse kohandamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2, tabel 3).

Seedetrakti perforatsioon ja fistulite moodustumine

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

Seedetraktivälised fistulid

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

QT-intervalli pikenedamine

QT/QTc-intervalli pikenedamist esines sagedamini lenvatiniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (vt lõik 4.8). Elektrokardiogramme tuleb raviga seotult ja perioodiliselt ravi jooksul jälgida kõikidel patsientidel, pöörates erilist tähelepanu kaasasündinud pikenedatud QT-intervalli sündroomiga, südame paispuudulikkusega, bradüarütmiatega patsientidele ja patsientidele, kes kasutavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid, sealhulgas Ia ja III klassi antiarütmikume. QT-intervalli pikenedamise korral >500 ms tuleb ravi lenvatiniibiga katkestada. Kui

QT-intervalli pikenedamine on vähenenud < 480 ms või algtasemeni, tuleb lenvatiniibi kasutamist jätkata vähendatud annusega.

Elektroluutide kõrvalekalded, nt hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia, suurendavad QT-intervalli pikenedamise riski, ning seetõttu tuleb kõiki patsiente enne ravi alustamist elektroluutide kõrvalekallete suhtes jälgida ja need korrigeerida. Ravi ajal tuleb kaaluda EKG ja elektroluutide (magneesiumi, kaaliumi ja kaltsiumi) tasemete perioodilist jälgimist. Vere kaltsiumisisaldust tuleb jälgida vähemalt kord kuus ja ajal kasutada vajaduse korral kaltsiumilisandeid. Olenevalt EKG muutuste raskusest ja olemasolust ja hüpokaltseemia püsimisest tuleb lenvatiniibi annustamine vajaduse korral katkestada või annust kohandada.

Kilpnaeret stimuleeriva hormooni supressiooni halvenemine / kilpnaarme funktsioonihäire

Lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel on esinenud hüpotüreoosi (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist lenvatiniibiga ja perioodiliselt ravi ajal tuleb jälgida kilpnaarme funktsiooni. Hupotureoosi tuleb ravida standardsete ravijuhendite kohaselt eutureoidse seisundi säilitamiseks.

Lenvatiniib halvendab eksogeenset kilpnaarme supressiooni (vt lõik 4.8). Kilpnaeret stimuleeriva hormooni (TSH) tasemeid tuleb ravi suhtes radioaktiivse joodiga refraktoorse diferentseerunud kilpnaarmevahiga patsientidel regulaarselt kontrollida ja kilpnaarmehormooni manustamist kohandada sobivate TSH-tasemete saavutamiseks olenevalt patsiendi ravi eesmärgist.

Haavade paranemise tüsistused

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

Lõualuu osteonekroos (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Lenvatiniibiga ravitud patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest. Mõnedest juhtudest teatati patsientidel, kes said enne või samal ajal ravi antiresorptiivse luuteraapiaga ja/või teiste angiogeneesi inhibiitoritega, nt bevatsisumaabi, türosiinkinaasi inhibiitorite (TKI) või mTOR-i inhibiitoritega. Seega tuleb olla ettevaatlik, kui lenvatiniibi kasutatakse koos antiresorptiivse ravi ja/või teiste angiogeneesi inhibiitoritega või pärast neid.

Invasiivsed stomatoloogilised protseduurid on tuvastatud riskitegurid. Enne ravi lenvatiniibiga tuleb kaaluda hammaste kontrollimist ja sobivat ennetavat hambaravi. Patsientidel, kes on varem saanud või saavad intravenoosseid bisfosfonaate, tuleb võimaluse korral vältida invasiivseid stomatoloogilisi protseduure (vt lõik 4.8).

Eriruhmad

Kättesaadavad andmed muust rassist patsientide kohta peale euroopiidsest rassist või asiaatidest patsientide ning ≥ 75 aasta vanuste patsientide kohta on piiratud. Lenvatiniibi kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik, võttes arvesse lenvatiniibi väiksemat talutavust asiaatidest ja eakatel patsientidel (vt lõik 4.8).

Lenvatiniibi kasutamise kohta kohe pärast sorafenibi või muud vähiravi andmed puuduvad ja võib tekkida aditiivse toksilisuse risk, kui ravimite vahele ei jaa piisavat valjauhteperioodi. Kliinilistes uuringutes oli minimaalne valjauhteperiood 4 nädalat.

Patsiendid, kellel oli ECOG Ps ≥ 2 , ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse (v.a diferentseerunud kilpnaarmevahiga patsiendid).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite toime lenvatiniibile

Keemiaravi ravimid

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

Lenvatiniibi toime muudele ravimitele

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

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas lenvatiniib imendub rinnapiima. Lenvatiniib ja selle metaboliidid imenduvad rottide piima (vt lõik 5.3). Riski imikutele/vastsündinutele ei saa välistada, seetõttu on lenvatiniib vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lenvatiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, nt väsimus ja pearinglus kõrvaltoimete tõttu. Nende sümptomite tekkimisel peavad patsiendid olema autojuhtimisel või masinate kasutamisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

DTC

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (mida esines $\geq 30\%$ patsientidest) olid hüpertensioon (68,6%), kõhulahtisus (62,8%), isu halvenemine (51,5%), kehakaalu vähenemine (49,1%), väsimus (45,8%), iiveldus (44,5%), proteinuuria (36,9%), stomatiit (35,8%), oksendamine (34,5%), düsfoonia (34,1%), peavalu (34,1%) ja palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom (32,7%). Hüpertensioon ja proteinuuria kalduvad tekkima varakult ravi algul lenvatiniibiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Enamik 3. või 4. astme kõrvaltoimetest tekkis ravi esimese 6 kuu jooksul, välja arvatud kõhulahtisus, mida esines kogu ravi ajal, ja kehakaalu vähenemine, mis kaldus aja jooksul kumuleeruma.

Kõige tähtsamad tõsised kõrvaltoimed on neerupuudulikkus ja neerukahjustus (2,4%), arterite trombembooliad (3,9%), südamepuudulikkus (0,7%), intrakraniaalne tuumori verejooks (0,7%), PRES/RPLS (0,2%), maksapuudulikkus (0,2%) ja kopsuarterite trombemboolia (insult (1,1%), transitoorne isheemiline atakk (0,7%) ja müokardiinfarkt (0,9%)).

452 radioaktiivse joodiga ravi suhtes refraktoorse diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsiendil kasutati kõrvaltoimete tekkimisel annuse vähendamist ja ravi lõpetamist vastavalt 63,1%-l ja 19,5%-l patsientidest. Kõige sagedamini annuse vähendamist põhjustanud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$ patsientidest) olid hüpertensioon, proteinuuria, kõhulahtisus, väsimus, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, kehakaalu vähenemine ja isu halvenemine. Kõige sagedamini lenvatiniibiga ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimed olid proteinuuria, asteenia, hüpertensioon, insult, kõhulahtisus ja kopsuarteri trombemboolia.

HCC

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (mida esines $\geq 30\%$ patsientidest) olid hüpertensioon (44,0%), kõhulahtisus (38,1%), isu halvenemine (34,9%), väsimus (30,6%) ja kehakaalu vähenemine (30,4%).

Kõige tähtsamad tõsised kõrvaltoimed olid maksapuudulikkus (2,8%), hepaatiline entsefalopaatia (4,6%), söögitoru veenilaiendite verejooks (1,4%), peaaju verejooks (0,6%), arterite trombembooliad (2,0%), sealhulgas müokardi infarkt (0,8%), ajuinfarkt (0,4%), insult (0,4%) ja neerupuudulikkus / neerufunktsiooni kahjustumine (1,4%). HCC-ga patsientidel esines rohkem neutrofiilide arvu suurenemist (8,7% lenvatiniibil võrreldes teiste kasvajatüüpidega peale HCC (1,4%)), mis ei olnud seotud infektsiooni, sepsise või bakteriaalse peritoniidiga.

496 HCC-ga patsiendil kasutati kõrvaltoimete tekkimisel annuse muutmist (peatamist või vähendamist) ja annustamise katkestamist vastavalt 62,3% ja 20,2% patsientidest. Kõige sagedamini annuse muutmist põhjustanud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$ patsientidest) olid isu halvenemine, kõhulahtisus, proteinuuria, hüpertensioon, väsimus, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom ja trombotsüütide arvu vähenemine. Kõige sagedamini lenvatiniibi annustamise katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed olid hepaatiline entsefalopaatia, väsimus, vere bilirubiinitaseme tõus, proteinuuria ja maksapuudulikkus.

EC

Lenvatiniib ohutust kombinatsioonis pembrolizumabiga on hinnatud 530 kaugelearenenud endomeetriumi vähiga patsiendil, kellele manustati 20 mg lenvatiniibi üks kord ööpäevas ja 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (mida esines $\geq 20\%$ patsientidest) olid hüpertensioon (63%), kõhulahtisus (57%), hüpotüreooos (56%), iiveldus (51%), isu halvenemine (47%), oksendamine (39%), väsimus (38%), kehakaalu vähenemine (35%), artralgia (33%), proteinuuria (29%), kõhukinnisus (27%), peavalu (27%), kuseteede infektsioon (27%),

düsfoonia (25%), kõhuvalu (23%), asteenia (23%), palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom (23%), stomatiit (23%), aneemia (22%) ja hüpomagneseemia (20%).

Kõige sagedamini esinenud rasked (≥ 3 . aste) kõrvaltoimed (mida esines $\geq 5\%$ patsientidest) olid hüpertensioon (37,2%), kehakaalu vähenemine (9,1%), kõhulahtisus (8,1%), lipaasi aktiivsuse suurenemine (7,7%), isu halvenemine (6,4%), asteenia (6%), väsimus (6%), hüpokaleemia (5,7%), aneemia (5,3%) ja proteiinuuria (5,1%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi lenvatiibiga 30,6% patsientidest ning ravi nii lenvatiibi kui ka pembrolizumabiga 15,3% patsientidest. Kõige sagedamini lenvatiibiga ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimed (mis esinesid $\geq 1\%$ patsientidest) olid hüpertensioon (1,9%), kõhulahtisus (1,3%), asteenia (1,3%), isu halvenemine (1,3%), proteiinuuria (1,3%) ja kehakaalu vähenemine (1,1%).

Lenvatiibi annustamine katkestati kõrvaltoimete tõttu 63,2% patsientidest. Lenvatiibi ja pembrolizumabi annustamine katkestati kõrvaltoimete tõttu 34,3% patsientidest. Kõiges sagedamini lenvatiibi annustamise katkestanud kõrvaltoimed (esines $\geq 5\%$ patsientidest) olid hüpertensioon (12,6%), kõhulahtisus (11,5%), proteiinuuria (7,2%), oksendamine (7%), väsimus (5,7%) ja isu halvenemine (5,7%).

Kõrvaltoimete tõttu vähendati annust 67,0% patsientidest. Kõige sagedamini lenvatiibi annuse vähendamist põhjustanud kõrvaltoimed (mis esinesid $\geq 5\%$ patsientidest) olid hüpertensioon (16,2%), kõhulahtisus (12,5%), palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom (9,1%), väsimus (8,7%), proteiinuuria (7,7%), isu halvenemine (6,6%), iiveldus (5,5%), asteenia (5,1%) ja kehakaalu vähenemine (5,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Lenvatiibi ohutusprofiil ainuravimina põhineb andmetel 452 DTC-ga patsiendilt ja 496 HCC-ga patsiendilt, võimaldades vaid levinud ravimi kõrvaltoimete iseloomustamist DTC-ga ja HCC-ga patsientidel. Selles osas esitatud kõrvaltoimed põhinevad nii DTC-ga kui ka HCC-ga patsientide ohutusandmetel (vt lõik 5.1).

Lenvatiibi ohutusprofiil kombineeritud ravimina põhineb 530 EC patsiendi andmetel, keda raviti lenvatiibiga, kombinatsioonis pembrolizumabiga (vt lõik 5.1).

Kliinilistes uuringutes DTC, HCC ja EC korral täheldatud ning lenvatiibi turuletulekujärgse kasutamise põhjal selgunud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 5. Kõrvaltoimete esinemissageduse kategooria näitab kõige konservatiivsemat esinemissageduse hinnangut erinevates populatsioonides. Kõrvaltoimed, mis esinevad teadaolevalt lenvatiibi või kombineeritud ravi komponentidega eraldi manustamise korral, võivad esineda ka kombineeritud ravi ajal nende ravimpreparaatidega, isegi kui nendest kõrvaltoimetest ei ole teatatud kombineeritud ravi kliiniliste uuringute käigus.

Täiendava ohutuslase info saamiseks lenvatiibi manustamisel kombinatsioonis teiste ravimitega vt vastava kombineeritud ravi komponendi (pembrolizumabi) ravimi omaduste kokkuvõtet.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

- väga sage ($\geq 1/10$)
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- harv ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$)
- väga harv ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6 Lenvatiniibiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed[§]		
Organsüsteemi klass	Lenvatiniibi monoteeraapia	Kombinatsioonis pembrolizumabiga
(MedDRA terminoloogia)		
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	kuseteede infektsioon	kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt	perineumi abstsess	perineumi abstsess
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	trombotsütopeenia ^{a, †} lümfopenia ^{a, †} leukopeenia ^{a, †} neutropeenia ^{a, †}	trombotsütopeenia ^{a, †} lümfopenia ^{a, †} leukopeenia ^{a, †} neutropeenia ^{a, †} aneemia
Aeg-ajalt	põrna infarkt	
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	hüpotüreosis kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres ^{*, †}	hüpotüreosis kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres [*] hüpertüroidism
Sage		neerupealiste puudulikkus
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus	
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	hüpokaltseemia ^{*, †} hüpokaleemia [†] hüperkolesteroleemia ^{b, †} hüpomagneseemia ^{b, †}	hüpokaltseemia ^{*, †} hüpokaleemia [†] hüperkolesteroleemia ^{b, †}
	kehakaalu langus isu vähenemine	hüpomagneseemia ^{b, †} kehakaalu langus isu vähenemine
Sage	dehüdratsioon	dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired		
Väga sage	unetus	
Sage		unetus
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	pearinglus peavalu düsgeusia	pearinglus peavalu düsgeusia
Sage	insult [†]	
Aeg-ajalt	posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom monoparees transitoorne isheemiline atakk	posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom insult [†] monoparees transitoorne isheemiline atakk
Südame häired		
Aeg-ajalt	müokardiinfarkt ^{c, †} südamepuudulikkus elektrokardiogrammi QT-intervalli pikenemine väljutusfraktsiooni langus	elektrokardiogrammi QT-intervalli pikenemine
Aeg-ajalt		müokardiinfarkt ^{c, †} südamepuudulikkus

Tabel 6 Lenvatiniibiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed[§]		
Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Lenvatiniibi monoteeraapia	Kombinatsioonis pembrolizumabiga
		väljutusfraktsiooni langus
Vaskulaarsed häired		
Väga sage	verejooks ^{d,*,†} hüpertensioon ^{e,*} hüpotensioon	verejooks ^{d,*,†} hüpertensioon ^{e,*}
Sage		hüpotensioon
Teadmata	aneurüsmid ja arteridissektsioonid	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	düsfoonia	düsfoonia
Sage	Kopsuarteri tromboemboolia [†]	kopsuarteri tromboemboolia [†]
Aeg-ajalt	pneumotooraks	pneumotooraks
Seedetrakti häired		
Väga sage	kõhulahtisus seedetrakti- ja kõhuvalud ^f oksendamine iiveldus suupõletik ^g suuvalu ^h kõhukinnisus düspepsia suukuivus lipaasi aktiivsuse suurenemine [‡] amülaasi aktiivsuse suurenemine [‡]	kõhulahtisus seedetrakti- ja kõhuvalud ^f oksendamine iiveldus suupõletik ^g suuvalu ^h kõhukinnisus suukuivus lipaasi aktiivsuse suurenemine amülaasi aktiivsuse suurenemine [‡]
Sage	anaalfistul kõhupuhitus seedetrakti perforatsioon	pankreatiit ⁱ kõhupuhitus düspepsia koliit seedetrakti perforatsioon
Aeg-ajalt	pankreatiit ⁱ koliit	anaalfistul
Maksa ja sapiteede häired		
Väga sage	bilirubiinisisalduse suurenemine veres ^{j,*,‡} hüpoalbumineemia ^{j,*,‡} alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{*,‡} aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{*,‡} vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine [‡] gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine [‡]	bilirubiinisisalduse suurenemine veres ^{j,*,‡} hüpoalbumineemia ^{j,*,‡} alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{*,‡} aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{*,‡} vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine [‡]
Sage	maksapuudulikkus ^{k,*,†} hepaatiline entsefalopaatia ^{l,*,†} maksafunktsiooni kõrvalekalded koletsüstiit	koletsüstiit maksafunktsiooni kõrvalekalded gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	maksarakkude kahjustus / hepatiit ^m	maksapuudulikkus ^{k,*,†} hepaatiline entsefalopaatia ^{l,†} maksarakkude kahjustus / hepatiit ^m

Tabel 6 Lenvatiniibiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed[§]		
Organsüsteemi klass (MedDRA terminoloogia)	Lenvatiniibi monoteeraapia	Kombinatsioonis pembrolizumabiga
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom	palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom
	lööve	lööve
	alopeetsia	
Sage	hüperkeratoos	alopeetsia
Aeg-ajalt		hüperkeratoos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	seljavalu	seljavalu
	artralgia	artralgia
	müalgia	müalgia
	jäsemevalu	jäsemevalu
	luu- ja lihasevalu	
Sage		luu- ja lihasevalu
Aeg-ajalt	lõualuu osteonekroos	
Neerude ja kuseteede häired		
Väga sage	proteinuuria*	proteinuuria*
	vere kreatiniinisalduse suurenemine [‡]	vere kreatiniinisalduse suurenemine [‡]
Sage	neerupuudulikkus ^{n, *, †}	neerupuudulikkus ^{n, *, †}
	neerufunktsiooni kahjustus*	
	Uureasisalduse suurenemine veres	
Aeg-ajalt	nefrootiline sündroom	neerupuudulikkus* uureasisalduse suurenemine veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	väsimus	väsimus
	asteenia	asteenia
	perifeerne turse	perifeerne turse
Sage	halb enesetunne	halb enesetunne
Aeg-ajalt	paranemise halvenemine	paranemise halvenemine
Teadmata	seedetraktiväline fistul ^o	

§: Tabelis 6 toodud kõrvaltoimete sagedus ei pruugi olla seotud üksnes lenvatiniibiga, vaid võib olla seotud kaasnevate haigustega või meditsiinitoimetega, mida kasutatakse kombineeritult.

*: Teatud kõrvaltoimete täiendavat iseloomustust vt lõik 4.8.

†: Sealhulgas surmaga lõppenud juhtumid.

‡: Sagedus põhineb labori andmetel.

Järgmised terminid on ühendatud:

- a: Trombotsütopeenia hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist. Neutropeenia hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist. Leukopeenia hõlmab leukopeeniat ja vere valgeliblede arvu vähenemist. Lümfopenia hõlmab lümfopeniat ja lümfotsüütide arvu vähenemist.
- b: Hüpomagneseemia hõlmab hüpomagneseemiat ja vere magneesiumitaseme langust. Hüperkolesteroleemia hõlmab hüperkolesteroleemiat ja vere kolesteroolitaseme tõusu.
- c: Müokardiinfarkt hõlmab müokardiinfarkti ja ägedat müokardiinfarkti.
- d: Verejooks hõlmab kõiki verejooksu tähistavaid termineid. Verejooksuga seotud terminid, mis ilmsid 5 või enamal DTC-ga subjektidel, olid: ninaverejooks, verikõha, hematuuria, põrutus, veri väljaheites, igemeverejooks, petehhiad, kopsuverejooks, rektaalne verejooks, vere sisaldumine uriinis, hematoom ja tupeverejooks. Verejooksuga seotud terminid, mis ilmsid 5 või enamal HCC-ga subjektidel, olid: ninaverejooks hematuuria, igemeverejooks, verikõha, söögitoru veenilaiendite verejooks, hemorroidide veritsemine, verejooks suust, rektaalne verejooks ja seedetrakti ülaosa verejooks.
- e: Hüpertensioon hõlmab: hüpertensiooni, hüpertensiivset kriisi, diastoolse vererõhu tõusu, ortostaatilist hüpertensiooni ja vererõhu tõusu.
- f: Seedetrakti- ja kõhuvalud hõlmavad: ebamugavustunnet kõhupiirkonnas, kõhuvalu, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhu valulikkust, epigastrilist ebamugavustunnet ja seedetrakti valu.

- g: Suupõletik hõlmab: aftooset stomatiiti, aftooset haavandit, igemete taandumist, igemehaavandeid, suu limaskesta haavandumist, stomatiiti, glossiiti, suuhaavandeid ja limaskestapõletikku.
- h: Suuvalu hõlmab: suuvalu, keelevalu, igemevalu, ebamugavustunnet suuneelus, orofarüngaalset valu ja ebamugavustunnet keeles.
- i: Pankreatiit hõlmab: pankreatiiti ja ägedat pankreatiiti.
- j: Hüperbilirubineemia hõlmab: hüperbilirubineemiat, vere bilirubiinisalduse suurenemist, kollatõbe ja konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemist. Hüpoalbumineemia hõlmab hüpoalbumineemiat ja vere albumiinisalduse vähenemist.
- k: Maksapuudulikkus hõlmab: maksapuudulikkust, ägedat maksapuudulikkust ja kroonilist maksapuudulikkust.
- l: Hepaatiline entsefalopaatia hõlmab: hepaatilist entsefalopaatiat, maksakoomat, metaboolset entsefalopaatiat ja entsefalopaatiat.
- m: Maksarakkude kahjustus ja hepatiit hõlmab: ravimist põhjustatud maksakahjustust, maksa steatoosi ja kolestaatilist maksakahjustust.
- n: Neerupuudulikkuse juhtumid hõlmavad: ägedat neerupuudulikkuse eelset seisundit, neerupuudulikkust, ägedat neerupuudulikkust, ägedat neerukahjustust ja neerutuubulite nekroosi.
- o: Seedetraktiivne fistul hõlmab väljaspool magu ja soolestikku tekkivaid fistuleid, näiteks trahhea, trahhea-söögitoru, söögitoru, naissuguorganite fistuleid ja naha fistuleid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpertensioon (vt lõik 4.4)

DTC

Keskses III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines hüpertensiooni (sealhulgas hüpertensiooni, hüpertensiivset kriisi, diastoolse vererõhu tõusu ja vererõhu tõusu) 72,8% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ja 16,0% platseeboga ravitavatest patsientidest. Mediaanne aeg selle tekkimiseni lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel oli 16 päeva. 3. või kõrgema astme nähte (sealhulgas üks 4. astme näht) esines 44,4% lenvatiniibiga ravitud patsientidest võrreldes 3,8%-ga platseeboga ravitud patsientidest. Enamikul juhtudel see kadus või leevenes pärast annustamise katkestamist või annuse vähendamist, mida esines vastavalt 13,0% ja 13,4% patsientidest. 1,1% patsientidest lõpetas hüpertensiooni tõttu alatiseks ravi.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines hüpertensiooni (sealhulgas hüpertensiooni, vererõhu tõusu, diastoolse vererõhu tõusu ja ortostaatilist hüpertensiooni) 44,5% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ning 3. astme hüpertensioon ilmnas 23,5% patsientidest. Mediaanne aeg selle tekkimiseni oli 26 päeva. Enamikul juhtudel see kadus pärast annustamise katkestamist või annuse vähendamist, mida esines vastavalt 3,6% ja 3,4% patsientidest. 1 patsient (0,2%) lõpetas hüpertensiooni tõttu lenvatiniibi võtmise.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1), teatati hüpertensioonist 65% patsientidest lenvatiniibi ja pembrolizumabi kombinatsiooni puhul. 3. või kõrgema astme reaktsioonid ilmnasid 38,4% patsientidest lenvatiniibi ja pembrolizumabi kombinatsiooni rühmas. Keskmine lenvatingiibi ja pembrolizumabi kombineeritud ravi kõrvaltoimete ilmnemise aeg oli 15 päeva. Lenvatiniibi annustamise katkestamine, vähendamine ja lõpetamine esines vastavalt 11,6%, 17,7% ja 2,0% patsientidest.

Proteinuuria (vt lõik 4.4)

DTC

Keskses III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines proteinuuriat 33,7% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ja 3,1% patsientidest platseeboga ravitud rühmas. Mediaanne aeg selle tekkimiseni oli 6,7 nädalat. 3. astme nähte esines 10,7% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ning neid ei esinenud platseeboga ravitud patsientidel. Enamikul juhtudel see kadus või leevenes pärast annustamise katkestamist või annuse vähendamist, mida esines vastavalt 16,9% ja 10,7% patsientidest. Proteinuuria tõttu lõpetas alatiseks ravi 0,8% patsientidest.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines proteinuuriat 26,3% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ja 3. astme reaktsioone ilmnas 5,9% patsientidest. Mediaanne aeg selle tekkimiseni oli 6,1 nädalat. Enamikul juhtudel see kadus pärast annustamise katkestamist või annuse vähendamist, mida esines vastavalt 6,9% ja 2,5% patsientidest. Proteinuuria tõttu lõpetas alatiseks ravi 0,6% patsientidest.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1), teatati proteinuuriast 29,6% lenvatiniibi ja pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioonid esinesid 5,4% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 34,5 päeva. Lenvatiniibi annustamise katkestamine, vähendamine ja lõpetamine esines vastavalt 6,2%, 7,9% ja 1,2% patsientidest.

Neerupuudulikkus ja neerukahjustus (vt lõik 4.4)

DTC

Keskmes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) tekkis neerupuudulikkus 5,0%-l patsientidest ja neerukahjustus 1,9%-l patsientidest (3,1%-l patsientidest oli ≥ 3 . astme neerupuudulikkus või -kahjustus). Platseeborühmas tekkis neerupuudulikkus või -kahjustus 0,8%-l patsientidest (0,8%-l oli ≥ 3 . aste).

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) tekkis neerupuudulikkus/neerukahjustus 7,1%-l lenvatiniibiga ravitud patsientidest. 3. või kõrgema astme reaktsioonid ilmnasid 1,9%-l lenvatiniibiga ravitud patsientidest. *Südame funktsioonihäire (vt lõik 4.4)*

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1), tekkis 18,2% lenvatiniibi ja pembrolizumabiga ravitud patsientidest neerupuudulikkuse/neerukahjustuse sündmus. ≥ 3 . astme reaktsioonid ilmnasid 4,2% patsientidest. Keskmine vallandumise aeg oli 86,0 päeva. Lenvatiniibi annustamise katkestamine, vähendamine ja lõpetamine esines vastavalt 3,0%, 1,7% ja 1,2% patsientidest.

Südame häired (vt jaotis 4.4)

DTC

Keskmes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines lenvatiniibiga ravitud rühmas 6,5%-l patsientidest südame väljutusfaasi vähenemist / südamepuudulikkust (1,5%-l juhtudest oli ≥ 3 . aste) ja platseeborühmas 2,3%-l (mitte ühelgi ei olnud ≥ 3 . astet).

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines südame funktsioonihäireid (sealhulgas kongestiivset südamepuudulikkust, kardiogeenset šokki ja kardiopulmonaarset puudulikkust) 0,6%-l patsientidest (0,4%-l juhtudest oli ≥ 3 . aste) lenvatiniibiga ravitud rühmast.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati südame häiretest 1,0% lenvatiniibi ja pembrolizumabiga ravitud patsientidel ja ≥ 3 . astme reaktsioone esineb 0,5% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 112,0 päeva. Annuse vähendamist ja lenvatiniibi ravi lõpetamist esines 0,2% patsientidest.

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

DTC

Keskstes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines lenvatiniibiga ravitud rühmas üks PRES-i juhtum (2. aste) ja platseeborühmas seda ei esinenud.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines lenvatiniibiga ravitud rühmas 1 PRES-i juht (2. aste).

1823 patsiendi seas, keda raviti kliinilistes uuringutes lenvatiniibiga monoterapiaga, oli 5 PRES-i juhtu (0,3%) (0,2% olid 3. või 4. aste), mis kõik leevenesid pärast ravi ja/või annuste katkestamist või pärast alatist lõpetamist.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) esines üks PRES juhtum (1. aste) lenvatiniibi ja pembrolizumabiga ravitud rühmal, mille puhul lenvatiniibi manustamine katkestati.

Hepatotoksilisus (vt lõik 4.4)

DTC

Keskstes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) olid kõige sagedamini esinenud maksaga seotud kõrvaltoimed hüpoalbumineemia (9,6% lenvatiniibi rühmas vs 1,5% platseebo rühmas) ja maksaensüümide taseme tõus, sealhulgasalaniini aminotransferaasi taseme tõus (7,7% lenvatiniib vs 0 platseebo), aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus (6,9% lenvatiniib vs 1,5% platseebo) ja vere bilirubiinitaseme tõus (1,9% lenvatiniib vs 0 platseebo). Mediaanne aeg maksanähtude tekkimiseni lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel oli 12,1 nädalat. Maksaga seotud 3. või kõrgema astme nähte (sealhulgas üks 5. astme maksapuudulikkuse juhtum) esines 5,4% lenvatiniibiga ravitud patsientidest võrreldes 0,8%-ga platseeboga ravitud patsientidest. Maksaga seotud nähtude tõttu katkestas annustamise ja vähendas annust vastavalt 4,6% ja 2,7% patsientidest ning lõpetas ravi alatiseks 0,4%.

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

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) olid kõige sagedamini esinenud maksatoksilisusega seotud kõrvaltoimed vere bilirubiinitaseme tõus (14,9%), aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus (13,7%),alaniini aminotransferaasi taseme tõus (11,1%), hüpoalbumineemia (9,2%), hepaatiline entsefalopaatia (8,0%), gamma-glutamüültransferaasi taseme tõus (7,8%) ja vere leeliselise fosfataasi taseme tõus (6,7%). Mediaanne aeg hepatotoksilisuse oli 6,4 nädalat. Maksaga seotud ≥ 3 . astme nähte esines 26,1% lenvatiniibiga ravitud patsientidest. Maksapuudulikkus (sealhulgas fataalsed juhud 12 patsiendil) ilmnes 3,6%-l patsientidest (kõik olid ≥ 3 . aste). Hepaatiline entsefalopaatia (sealhulgas fataalsed juhud 4 patsiendil) ilmnes 8,4%-l patsientidest (5,5% olid ≥ 3 . aste). Lenvatiniibiga ravitud rühmas ilmnes hepatotoksilisuse tõttu 17 (3,6%) surmajuhtu võrreldes 4 surmajuhuga (0,8%) sorafeniibiga ravitavas rühmas. Maksaga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas annustamise ja vähendas annust vastavalt 12,2% ja 7,4% patsientidest ning lõpetas ravi alatiseks 5,5%.

Erinevates kliinilistes uuringutes, milles 1327 patsienti said lenvatiniibi monoterapiaga HCC-st erinevatel näidustustel, esines maksapuudulikkus (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) 4 patsiendil

(0,3%), maksavigastus 2 patsiendil (0,2%), äge hepatiit 2 patsiendil (0,2%) ja maksarakkude vigastus 1 patsiendil (0,1%).

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati hepatoksisilisuset 33,7% lenvatiniibi ja pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioon esines 12,1% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 56,0 päeva. Annuse vähendamist ja lenvatiniibi ravi lõpetamist esines vastavalt 5,2%, 3,0% ja 1,2% patsientidest.

Arterite trombembooliad (vt lõik 4.4)

DTC

Keskses III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines arterite trombembooliat 5,4%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest ja 2,3%-l platseeborühma patsientidest.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines arterite trombembooliat 2,3%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest. Kliinilistes uuringutes ilmnes 1823 lenvatiniibiga monoterapiaga ravitud patsiendi hulgas 10 arterite trombemboolia juhtu (0,5%) (5 müokardiinfarkti ja 5 insulti), mis lõppesid surmaga.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati arterite tromboembooliatest 3,7% lenvatiniibi ja pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioone esines 2,2% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 59,0 päeva. Annuse vähendamist ja lenvatiniibi ravi lõpetamist esines 0,2% ja 2,0% patsientidest.

Verejooks (vt lõik 4.4)

DTC

Keskses III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1), esines verejooksunähte 34,9% lenvatiniibiga ravitud patsientidest (1,9% -l oli ≥ 3 . aste) võrreldes 18,3%-ga (3,1% -l oli ≥ 3 . aste) platseeboga ravitud patsientidest. Esinemissagedus oli $\geq 0,75\%$ võrreldes platseeboga järgmistel nähtudel: ninaverejooks (11,9%), hematuuria (6,5%), põrutus (4,6%), igemete veritsemine (2,3%), veri väljaheites (2,3%), rektaalne verejooks (1,5%), hematoom (1,1%), hemorroidide veritsemine (1,1%), kõriverejooks (1,1%), petehhiad (1,1%) ja intrakraniaalne kasvaja verejooks (0,8%). Selles uuringus esines 16 patsiendi seas, kes said ravi lenvatiniibiga ja kellel olid uuringu algul kesknärvisüsteemi metastaasid, üks surmaga lõppenud intrakraniaalse verejooksu juhtum.

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

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1), esines verejooksunähte 24,6% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ja 5,0%-l oli ≥ 3 . astme reaktsioonid ilmnedid 3,4%-l, 4. astme reaktsioonid 0,2%-l patsientidest ning 7 patsiendil (1,5%-l) esines 5. astme reaktsioon, sealhulgas peaju verejooks, ülemise seedetrakti verejooks, soolestiku verejooks ja kasvaja verejooks. Mediaanne aeg selle esmakordse tekkimiseni oli 11,9 nädalat. Verejooks põhjustas annustamise katkestamise või annuse vähendamise vastavalt 3,2%-l ja 0,8%-l patsientidest ja ravi lõpetamise 1,7%-l patsientidest. Erinevates kliinilistes uuringutes, milles 1327 patsienti said lenvatiniibi monoterapiiana HCC-st erinevatel näidustustel, tekkis 2%-l patsientidest ≥ 3 . astme verejooks, kolmel (0,2%) tekkis 4. astme verejooks ja 8 patsiendil (0,6%) tekkis 5. astme kõrvaltoime, sealhulgas arteriaalne verejooks, hemorraagiline insult, intrakraniaalne verejooks, intrakraniaalne kasvaja verejooks, veriokse, veriroe, verirõga ja kasvaja verejooks.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati verejooksust 24,4% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioone esines 3,0% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 65,0 päeva. Annuse vähendamist ja lenvatiniibi ravi lõpetamist esines vastavalt 1,7%, 1,2% ja 1,7% patsientidest.

Hüpokaltseemia (vt lõik 4.4)

DTC

Keskmes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines hüpokaltseemiat 12,6% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ja mitte ühtegi juhtumit platseeboga ravitud rühmas. Mediaanne aeg selle esmakordse tekkimiseni lenvatiniibiga ravitavatel patsientidel oli 11,1 nädalat. 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid tekkis 5,0% lenvatiniibiga ravitud patsientidest vs 0 platseeboga ravitud patsientidest. Enamik kõrvaltoimetest kadus pärast toetavat ravi ilma annustamist katkestamata või annust vähendamata, mida esines vastavalt 1,5% ja 1,1% of patsientidest; ühel 4. astme hüpokaltseemiaga patsiendil lõpetati ravi alatiseks.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines hüpokaltseemiat 1,1% lenvatiniibiga ravitud patsientidest ning 3. astme reaktsioonid ilmnedid 0,4%-l. Lenvatiniibi annustamise katkestamist hüpokaltseemia tõttu esines ühes subjektil (0,2%-l) ning annust vähendamist või ravi lõpetamist ei ilmnenu.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati hüpokaltseemiast 3,9% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioone esines 1,0% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 148,0 päeva. Lenvatiniibi annuse muutmisest ei teatud.

Seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine (vt lõik 4.4)

DTC

Keskmes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines seedetrakti perforatsiooni või fistulit 1,9%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest ja 0,8%-l platseeborühma patsientidest.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines seedetrakti perforatsiooni või fistulit 1,9%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati fistuli moodustumise sündmustest 2,5% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioone esines 2,5% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 117,0 päeva. Lenvatiniibi ravi lõpetamist esines 1,0% patsientidest. Seedetrakti perforatsiooni sündmustest teatati 3,9% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioone esines 3,0% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 42 päeva. Manustamise katkestamist ja lenvatiniibi ravi lõpetamist esines vastavalt 0,5% ja 3,0% patsientidest.

Seedetraktivälised fistulid (vt lõik 4.4)

Lenvatiniibi kasutamist on seostatud fistulite tekkimisega, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudel. Fistuleid muudes kehapiirkondades peale mao või soolestiku täheldati mitmesuguste näidustuste korral. Neid kõrvaltoimeid tekkis ravi jooksul erinevatel ajahetkedel alates kahest nädalast kuni rohkem kui 1 aasta möödumiseni lenvatiniibiga ravi alustamisest, mediaanselt ligikaudu 3 kuu jooksul alustamisest.

QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)

DTC

Keskmes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines QT/QTc-intervalli pikenemist 8,8%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest ja 1,5%-l platseeborühma patsientidest. QT-intervallide pikenemisi üle 500 ms esines 2%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest võrreldes nende puudumisega platseeborühmas.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines QT/QTc-intervalli pikenemist 6,9%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest. QTcF-intervallide pikenemisi üle 500 ms esines 2,4%-l.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati QT-intervalli pikenemisest 3,9% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioone esines 0,5% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 115,5 päeva. Manustamise katkestamist ja lenvatiniibi vähendamist esines vastavalt 0,2% ja 0,5% patsientidest.

Kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres (vt lõik 4.4)

DTC

Keskmes III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) oli 88% kõigist patsientidest ravieelne TSH-taseme tõus 0,5 mÜ/l või vähem. Normaalse ravieelse TSH-tasemega patsientidel täheldati ravi ajal TSH-taseme tõusu üle 0,5 mÜ/l 57%-l patsientidest lenvatiniibi ravirühmas võrreldes 14%-ga platseeboga ravitud patsientidest.

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) ületas 89,6%-l kõigist patsientidest ravieelne TSH-tase normi ülempiiri. TSH-taseme tõusu üle normi ülempiiri täheldati pärast algaset 69,6%-l lenvatiniibiga ravitud patsientidest.

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati hüpotüreoosist 68,2% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioone esines 1,2% patsientidest. Keskmine ilmnemise aeg oli 62.0 päeva. Manustamise katkestamist ja lenvatiniibi vähendamist esines vastavalt 2,2% ja 0,7% patsientidest.

Vere TSH suurenemisest teatati 12,8% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel ning ≥ 3 . astme reaktsioonidest ei teatatud ühegi patsiendi puhul. Manustamise katkestamist esines 0,2% patsientidest.

Kõhulahtisus (vt lõik 4.4)

DTC

Keskses III faasi uuringus SELECT (vt lõik 5.1) esines kõhulahtisust 67,4%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest (9,2% oli ≥ 3 . aste) ja 16,8%-l platseeborühma patsientidest (mitte ükski ei olnud ≥ 3 . aste).

HCC

III faasi uuringus REFLECT (vt lõik 5.1) esines kõhulahtisust 38,7%-l lenvatiniibiga ravitavatest patsientidest (4,2%-l oli ≥ 3 . aste).

EC

III faasi uuringus 309 (vt lõik 5.1) teatati kõhulahtisusest 54,2% lenvatiniibi pluss pembrolizumabiga ravitud patsientidel (7,6% oli ≥ 3 . astme juhtumid). Annuse katkestamist, vähendamist ja lenvatiniibi ravi lõpetamist esines vastavalt 10,6%, 11,1% ja 1,2% patsientidest.

Lapsed

Lastel läbi viidud uuringutes 207, 216, 230 ja 213 (vt lõik 5.1) oli lenvatiniibi ohutusprofiil kasutamisel nii ainuravimina kui kas koos ifosfamiidi ja etoposiidiga või everoliimusega sarnane lenvatiniibiga ravitud täiskasvanutel täheldatuga. Retsidiveerunud või refraktoorse osteosarkoomiga patsientidel teatati pneumotooraksi tekkest sagedamini kui DTC, HCC, neerurakulise kartsinoomi (*renal cell carcinoma*, RCC) ja EC-ga täiskasvanutel. Uuringus 207 tekkis pneumotooraks 6-1 (10,9%) lenvatiniibi ainuravimina ja 7-1 (16,7%) lenvatiniibi kombinatsioonis ifosfamiidi ja etoposiidiga saanud patsiendil. Kokku katkestas pneumotooraksi tõttu uuringuravi 2 patsienti. Uuringus 230 teatati pneumotooraksi tekkest 12 patsiendil (11 (28,2%) neist said ravi lenvatiniibiga kombinatsioonis ifosfamiidi ja etoposiidiga ning 1 (2,6%) sai ravi ifosfamiidi ja etoposiidiga). Uuringus 216 teatati pneumotooraksist 3 patsiendil (4,7%), kellel oli Ewingi sarkoom, rabadomüosarkoom (RMS) või Wilmsi kasvaja; kõigil 3 patsiendil olid ravi alguses kopsümetastaasid. Uuringus 231 teatati pneumotooraksist 7 patsiendil (5,5%), kellel oli käävrakuline sarkoom, diferentseerumata sarkoom, RMS, pahaloomuline perifeerse närvitupe kasvaja, sünoviaalsarkoom, käävrakuline kartsinoom või pahaloomuline ossifitseeriv fibromüksoom; kõigil 7 patsiendil olid ravi alguses kopsümetastaasid või esmane haigus rindkereseinas või pleuraõõnes. Uuringutes 216, 230 ja 231 ei katkestanud ükski patsient uuringuravi pneumotooraksi tõttu. Pneumotooraksi teke paistis peamiselt olevat seotud kopsümetastaaside ja kaasneva haigusega.

Uuringu 207 ainuravi annuse leidmise kohordis teatati kõige sagedamini ($\geq 40\%$) järgmistest kõrvaltoimetest: isutus, kõhulahtisus, hüpötüreoidism, oksendamine, kõhuvalu, palavik, hüpertensioon ja kehakaalu langus, ning laiendatud ainuravi kohordis, kuhu kuulusid retsidiveerunud või refraktoorse osteosarkoomiga patsiendid, olid kõige sagedamini teatatud ($\geq 40\%$) kõrvaltoimed isutus, peavalu, oksendamine, hüpötüreoidism ja proteiinuuria.

Uuringu 207 kombinatsioonravi annuse leidmise kohordis teatati kõige sagedamini ($\geq 50\%$) järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine, aneemia, iiveldus, kõhulahtisus, hüpötüreoidism, kõhuvalu, artralgia, ninaverejooks, neutropeenia, kõhukinnisus, peavalu ja käe-/jalavalu, ning laiendatud kombinatsioonravi kohordis olid kõige sagedamini teatatud ($\geq 50\%$) kõrvaltoimed aneemia, iiveldus, vere valgeliblede arvu vähenemine, kõhulahtisus, oksendamine ja trombotsüütide arvu vähenemine.

Uuringu 216 I faasis (kombineeritud annuse leidmise kohort) olid kõige sagedamini ($\geq 40\%$) teatatud kõrvaltoimed hüpertensioon, hüpötüreoidism, hüpertriglütserideemia, kõhuvalu ja kõhulahtisus ning II faasis (kombinatsioonravi laiendatud kohort) olid kõige sagedamini ($\geq 35\%$) teatatud kõrvaltoimed hüpertriglütserideemia, proteiinuuria, kõhulahtisus, vähenenud lümfotsüütide arv, vähenenud valgeliblede arv, vere suurenenud kolesteroolisisaldus, väsimus ja vähenenud trombotsüütide arv.

Uuringus OLIE (uuring 230) olid kõige sagedamini teatatud ($\geq 35\%$) kõrvaltoimed hüpötüreoidism, aneemia, iiveldus, trombotsüütide arvu vähenemine, proteiinuuria, oksendamine, seljavalu, febriilne neutropeenia, hüpertensioon, kõhukinnisus, kõhulahtisus, neutrofiilide arvu vähenemine ja palavik.

Uuringus 231 olid kõige sagedamini teatatud ($\geq 15\%$) kõrvaltoimed hüpötüreoidism, hüpertensioon, proteiinuuria, vähenenud söögiisu, kõhulahtisus ja vähenenud trombotsüütide arv.

Muud erirühmad

Eakad

DTC

Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli 3. või 4. astme hüpertensiooni, proteiinuuria, isu vähenemise ja dehüdratsiooni tekkimine tõenäolisem.

HCC

Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat esines tõenäolisemalt hüpertensiooni, proteinuuriat, isu vähenemist, asteeniat, dehüdratatsiooni, peeringlust, halba enesetunnet, perifeerset turset, pruriiti ja hepaatilist entsefalopaatiat. Hepaatilist entsefalopaatiat esines patsientidel vanuses ≥ 75 aastat enam kui kaks korda sagedamini (17,2%) võrreldes patsientidega vanuses < 75 aastat (7,1%). Hepaatiline entsefalopaatia oli üldiselt seotud ebasoodsate haigustunnuste esinemisega ravielselt või kaasnevate ravimite tarvitamisega. Selles vanuserühmas ilmnisid suurema sagedusega ka arterite trombemboolia juhud.

EC

Patsientidel vanuses ≥ 75 esines tõenäolisemalt seedetrakti infektsioone ja ≥ 3 . Astme hüpertensiooni ($\geq 10\%$ rohkem võrreldes patsientidega vanuses < 65).

Sugu

DTC

Naistel tekkis sagedamini hüpertensiooni (sealhulgas 3. või 4. astme hüpertensiooni), proteinuuriat ja palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroomi, kuid meestel tekkis sagedamini väljutusfraktsiooni langust ja seedetrakti perforatsiooni ja fistuleid.

HCC

Naistel tekkis sagedamini hüpertensiooni, väsimust, EKG QT pikendamist ja alopeetsiat. Meestel esines sagedamini (26,5%-l) düsfooniad kui naistel (12,3%-l), kehakaalu vähenemist ja trombotsüütide arvu vähenemist. Maksapuudulikkuse juhte täheldati vaid meessoost patsientidel.

Rahvus

DTC

Asiaatidest patsientidel esines sagedamini ($\geq 10\%$ erinevus) kui europiidest rassist patsientidel perifeerset turset, hüpertensiooni, väsimust, palmaar-plantaarset erütrodüesteasiat, proteinuuriat, stomatiiti, trombotsütopeeniat ja müalgiat; samas kui europiidest rassist patsientidel esines sagedamini kõhulahtisust, kehakaalu langust, iiveldust, oksendamist, kõhukinnisust, asteeniat, kõhuvalu, jäsemevalu ja suukuivust. Võrreldes europiidest rassist patsientidega vähendati lenvatiniibi annust suuremal osal asiaatidest patsientidel. Mediaanne aeg annuse esmakordse vähendamiseni ja keskmine ööpäevane annus oli asiaatidest patsientidel väiksem kui europiidest rassist patsientidel.

HCC

Asiaatidest patsientidel esines sagedamini kui europiidest rassist patsientidel proteinuuriat, neutrofiilide arvu vähenemist, trombotsüütide arvu vähenemist, vere valgeliblede arvu vähenemist ja palmaar-plantaarset erütrodüesteasiat, samas kui europiidest rassist patsientidel oli suurem väsimus, hepaatilise entsefalopaatia, ägeda neerukahjustuse, ärevuse, asteenia, iivelduse, trombotsütopeenia ja oksendamise esinemus.

EC

Aasia päritolu patsientidel esines rohkem kui europiidsetel patsientidel ($\geq 10\%$ erinevus) aneemiatkehva enesetunnet, neutrofiilide arvu vähenemist, stomatiiti, trombotsüütide arvu vähenemist, proteinuuriat ja PPE-d, sellal kui europiidsetel patsientidel esines sagedamini limaskestast põletikku, kõhuvalu, kõhulahtisust, kuseteede infektsioone, kaalulangust, hüpomagneesemiat, peeringlust, asteeniat ja väsimust.

Ravieelne hüpertensioon

DTC

Ravieelse hüpertensiooniga patsientidel esines sagedamini 3. või 4. astme kõrvaltoimetena hüpertensiooni, proteinuuriat, kõhulahtisust ja dehüdratsiooni ning tõsisemaid dehüdratsiooni, hüpotensiooni, kopsuarteri trombemboolia juhtumeid, pahaloomulist pleuraefusiooni, kodade virvendust ja seedetrakti sümptomeid (köhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine).

Maksafunktsiooni kahjustus

DTC

Ravieelse maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel esines sagedamini hüpertensiooni ja palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomi ning sagedamini 3. või 4. astme hüpertensiooni, asteeniat, väsimust ja hüpokaltseemiat võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

HCC

Patsientidel ravieelse Child-Pugh (CP) skooriga 6 (ligikaudu 20% patsientidest uuringus REFLECT) ilmnis sagedamini isu vähenemist, väsimust, proteinuuriat, hepaatilist entsefalopaatiat ja maksapuudulikkust võrreldes patsientidega, kelle ravieelne CP skoor oli 5. Ka hepatotoksilisuse juhtusid ja verejooksusid esines patsientidel CP skooriga 6 sagedamini kui patsientidel CP skooriga 5.

Neerufunktsiooni kahjustus

DTC

Ravieelse neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel esines sagedamini 3. või 4. astme hüpertensiooni, proteinuuriat, väsimust, stomatiiti, perifeerset turset, trombotsütopeeniat, dehüdratsiooni, QT-intervalli pikenemist, hüpotüreoot, hüponatreemiat, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõusu veres ja kopsupõletikku võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega. Neil patsientidel oli ka neerudega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus suurem ja kaldus esinema sagedamini maksaga seotud kõrvaltoimeteid.

HCC

Ravieelse neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel esines sagedamini väsimust, hüpotüreoot, dehüdratsiooni, kõhulahtisust, isu vähenemist, proteinuuriat ja hepaatilist entsefalopaatiat. Neil patsientidel esines rohkem ka neerudega seotud reaktsioone ja arteriaalse trombemboolia juhte.

Patsiendid kehakaaluga < 60 kg

DTC

Väiksema kehakaaluga patsientidel (< 60 kg) esines sagedamini palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomi, proteinuuriat, 3. või 4. astme hüpokaltseemiat ja hüponatreemiat ja suundumust 3. või 4. astme anoreksia tekkimisele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Sümptomid ja ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakvastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX08

Lenvatiniib on multikinaasi inhibiitor, millel on olnud *in vitro* ja *in vivo* põhiliselt antiangiogeensed omadused, ning *in vitro* mudelites täheldati ka tuumori kasvu otsesest inhibeerimist.

Toimemehhanism

Lenvatiniib on retseptor-türosiinkinaasi (RTK) inhibiitor, mis inhibeerib selektiivselt vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) retseptorite VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ja VEGFR3 (FLT4) kinaaside aktiivsust lisaks muudele proangiogeense ja onkogeense teega seotud retseptor-türosiinkinaasidele, kaasa arvatud fibroblastide kasvufaktori (FGF) retseptorid FGFR1, 2, 3 ja 4, trombotsüütidest tuleneva kasvufaktori (PDGF) retseptor PDGFR α , KIT ja RET.

Lisaks on lenvatiniibil ilmnenud selektiivne otsene antiproliferatiivne toime maksarakkude liinides, mis sõltub aktiveeritud FGFR-i signaalimisest, mida omistatakse FGFR-signaalimise inhibitsioonile lenvatiniibi poolt.

Süngeensete hiire kasvaja mudelite puhul vähendas lenvatiniib kasvajaga seotud makrofaage, suurendas aktiveeritud tsütotoksiliste T-rakkude hulka ja näitas üles suuremat kasvaja vastast aktiivsust kombinatsioonis anti-PD-1 monoklonaalse antikehaga, võrreldes kummagi raviga eraldi.

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

Toimemehhanismi hüpotüreooosi suhtes ei ole täielikult välja selgitatud.

Kliiniline efektiivsus

Radioaktiivse joodiga ravi suhtes refraktoorne diferentseerunud kilpnäärmevähk

Uuring SELECT oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrolliga uuring, milles osales 392 radioaktiivse joodiga ravi suhtes refraktoorse diferentseerunud kilpnäärmevähiga patsienti, kellel oli sõltumatu, keskselt läbivaadatud radiograafiline tõend haiguse progresseerumisest

12 kuu jooksul (+1 kuu aken) enne uuringusse kaasamist. Refraktoorsust radioaktiivse joodi suhtes määratleti ühe või mitme mõõdetava kahjustusena, mis kas ei omastanud joodi või progresseerusid hoolimata ravist radioaktiivse joodiga, või mille puhul oli radioaktiivse joodiga ravi kumulatiivne aktiivsus > 600 mCi või 22 GBq ja viimane annus vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist. Randomiseerimine stratifitseeriti geograafiliste piirkondade (Euroopa, Põhja-Ameerika ja muud), varasema VEGF/VEGFR-ile suunatud ravi (patsiendid võisid olla saanud 0 kuni 1 varasemat VEGF/VEGFR-ile suunatud ravi) ja vanuse (≤ 65 aastat või > 65 aastat) järgi. Põhiline efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus, mis määrati pimendatud sõltumatu radioloogilise läbivaatusega, kasutades soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriume (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) 1.1. Teisesteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid ravivastuse üldine esinemissagedus ja üldine elulemus. Haiguse kinnitust leidnud progresseerumise korral võisid platseeborühma patsiendid saada soovi korral ravi lenvatiniibiga.

Tingimustele vastavad patsiendid, kellel oli RECIST 1.1 kohaselt mõõdetav haigus, randomiseeriti suhtega 2:1 ravile lenvatiniibiga 24 mg üks kord ööpäevas ($n = 261$) või platseeboga ($n = 131$). Ravielsed demograafilised andmed ja haiguse iseärasused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus. 392 randomiseeritud patsiendist ei olnud 76,3% varem VEGF/VEGFR-ile suunatud ravi saanud, 49,0% olid naised, 49,7% olid eurooplased ja mediaanne vanus oli 63 aastat. Histoloogiliselt oli 66,1%-l kinnitust leidnud papillaarse kilpnäärmevähi diagnoos ja 33,9%-l oli follikulaarne kilpnäärmevähi, sealhulgas 14,8% Hürthle-rakuline ja 3,8% heledarakuline. Metastaase esines 99% patsientidest: 89,3% kopsudes, 51,5% lümfisõlmedes, 38,8% luudes, 18,1% maksas, 16,3% pleuras ja 4,1% ajus. Enamikul patsientidest oli ECOG-staatus 0; 42,1%-l oli staatus 1; 3,9%-l oli staatus üle 1. Enne uuringusse kaasamist tehtud radioaktiivse joodiga ravi mediaanne kumulatiivne aktiivsus oli 350 mCi (12,95 GBq).

Lenvatiniibiga ravitud patsientidel tõestati progresseerumisvaba elulemuse statistiliselt olulist pikenedamist võrreldes platseeborühmaga ($p < 0,0001$) (vt joonis 1). Positiivset toimet progresseerumisvabale elulemusele täheldati kõikides vanuse (üle või alla 65 aasta), soo, rassi, histoloogilise alatüübi ja geograafiliste piirkondade alarühmades ja neil, kes olid saanud varem 0 või 1 VEGF/VEGFR-ile suunatud raviviise. Pärast sõltumatu läbivaatusega haiguse progresseerumise kinnitust viidi esmase efektiivsuse analüüsi ajal 109 (83,2%) platseeborühma randomiseeritud patsienti üle avatud ravile lenvatiniibiga.

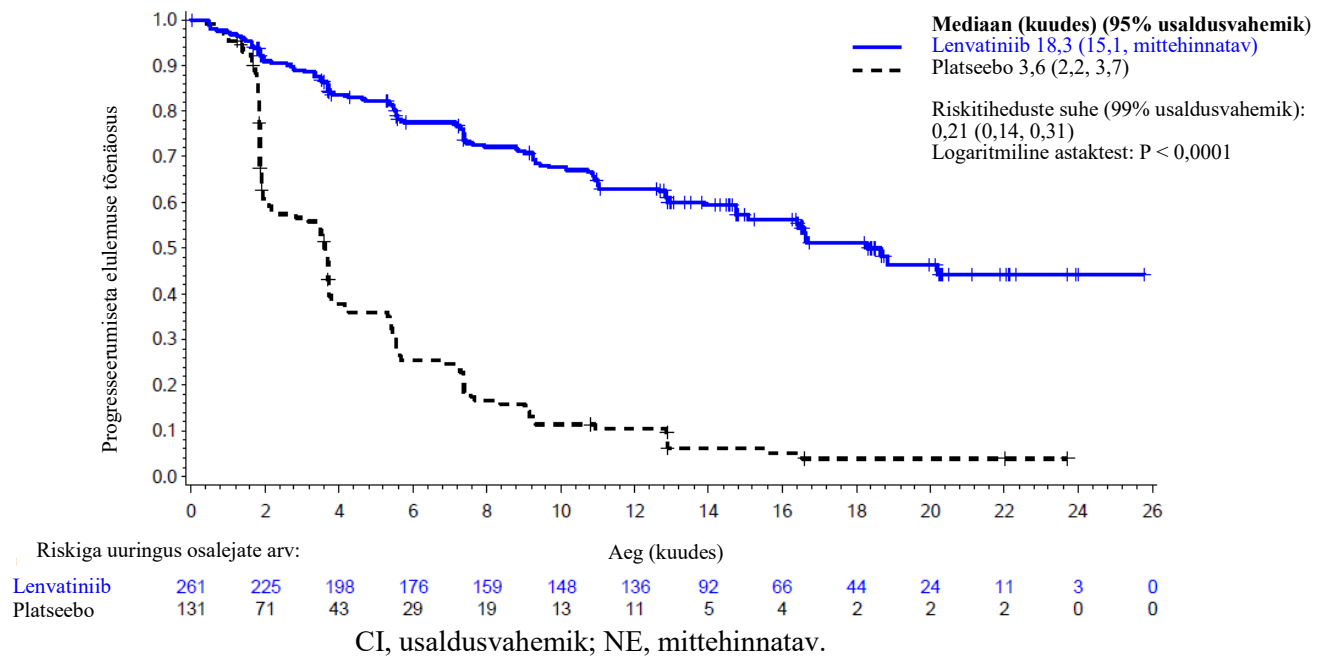
Sõltumatu radioloogilise läbivaatuse tulemusena oli objektiivse ravivastuse esinemissagedus (täielik ravivastus pluss osaline ravivastus) lenvatiniibi rühmas oluliselt suurem ($p < 0,0001$) (64,8%) kui platseeboga ravitud rühmas (1,5%). Neljal (1,5%) lenvatiniibiga ravitud uuringus osalejal saavutati täielik ravivastus ja 165 uuringus osalejal (63,2%) osaline ravivastus, ning platseeboga ravitud uuringus osalejatest ei tekkinud täielikku ravivastust mitte ühelgi ja 2 (1,5%) uuringus osalejal tekkis osaline ravivastus.

Mediaanne aeg annuse esmakordse vähendamiseni oli 2,8 kuud. Mediaanne aeg objektiivse ravivastuse tekkimiseni oli 2,0 (95% usaldusvahemik: 1,9, 3,5) kuud; kuid 70,4% patsientidest, kellel tekkis täielik või osaline ravivastus lenvatiniibile, tekkis see 24 mg annuse kasutamisel kuni 30 päeva jooksul.

Üldise elulemuse analüüsi täpsust ei võimaldanud saavutada asjaolu, et platseeborühma haiguse kinnitust leidnud progresseerumisega patsientidel oli võimalus minna üle avatud lenvatiniibi kasutamisele. Esmase efektiivsuse analüüsi ajal ei olnud ravirühmade vahel üldises elulemuses statistiliselt olulisi erinevusi (riskitiheduste suhe = 0,73; 95% usaldusvahemik: 0,50, 1,07, $p = 0,1032$). Lenvatiniibi rühmas ega platseebolt üle viidud rühmas ei olnud mediaanset üldist elulemust saavutatud.

Tabel 7 Efektiivsusega seotud tulemused DTC-ga patsientidel		
	Lenvatiniib N = 261	Platseebo N = 131
Progresseerumiseta elulemus*		
Progresseerumiste või surmajuhtumite arv (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediaanne progresseerumiseta elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	18,3 (15,1, mittehinnatav)	3,6 (2,2, 3,7)
Riskitiheduste suhe (99% usaldusvahemik) ^{b,c}	0,21 (0,14, 0,31)	
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Varem 0 VEGF/VEGFR-ile suunatud ravi saanud patsiendid (%)		
Progresseerumiste või surmajuhtumite arv	195 (74,7)	104 (79,4)
Mediaanne progresseerumiseta elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	18,7 (16,4, mittehinnatav)	3,6 (2,1, 5,3)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) ^{b,c}	0,20 (0,14, 0,27)	
Varem 1 VEGF/VEGFR-ile suunatud ravi saanud patsiendid (%)		
Progresseerumiste või surmajuhtumite arv	66 (25,3)	27 (20,6)
Mediaanne progresseerumiseta elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	15,1 (8,8, mittehinnatav)	3,6 (1,9, 3,7)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) ^{b,c}	0,22 (0,12, 0,41)	
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus^a		
Objektiivse ravivastusega patsientide arv (%) (95% usaldusvahemik)	169 (64,8) (59,0, 70,5)	2 (1,5) (0,0, 3,6)
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Täielike ravivastuste arv	4	0
Osaliste ravivastuste arv	165	2
Mediaanne aeg objektiivse ravivastuse saavutamiseni, ^d kuudes (95% usaldusvahemik)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Ravivastuse kestus, ^d kuudes, mediaanne (95% usaldusvahemik)	Mittehinnatav (16,8, mittehinnatav)	Mittehinnatav (mittehinnatav, mittehinnatav)
Üldine elulemus		
Surmajuhtumite arv (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediaanne üldine elulemus kuudes (95% usaldusvahemik)	Mittehinnatav (22,0, mittehinnatav)	Mittehinnatav (20,3, mittehinnatav)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) ^{b, e}	0,73 (0,50, 1,07)	
P-väärtus ^{b, e}	0,1032	
CI, usaldusvahemik; NE, mittehinnatav; OS, üldine elulemus; PFS, progresseerumiseta elulemus; RPSFT, astaku säilimisega struktuurilise ebaõnnestumisaja mudel; VEGF/VEGFR, vaskulaarne endoteeli kasvufaktor / vaskulaarne endoteeli kasvufaktori retseptor.		
a: Sõltumatu radioloogiline läbivaatus.		
b: Stratifitseeritud piirkondade (Euroopa vs Põhja-Ameerika vs muud), vanuserühma (≤ 65 aastat vs > 65 aastat) ja varasema VEGF/VEGFR-ile suunatud ravi (0 vs 1) järgi.		
c: Hinnatud Coxi võrdeliste riskide mudeli abil.		
d: Hinnatud Kaplani-Meieri meetodil; 95% usaldusvahemik arvatati üldistatud Brookmayeri ja Crowley meetodiga patsientide põhjal, kellel oli täielike või osaliste ravivastuste seast parim üldine ravivastus.		
e: Üleviimise mõju suhtes kohandamata.		

Joonis 1 Kaplani-Meieri progresseerumiseta elulemuse kõver, DTC



Hepatotsellulaarne kartsinoom

Lenvatiniibi kliinilist efektiivsust ja ohutust on hinnatud rahvusvahelises mitmekeskuselises avatud ja randomiseeritud III faasi uuringus (REFLECT) opereerimatu hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HCC-ga) patsientidel.

954 patsienti randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama kas lenvatiniibi (12 mg [ravieelne kehakaal \geq 60 kg] või 8 mg [ravieelne kehakaal < 60 kg]) manustatuna suukaudselt üks kord ööpäevas või 400 mg sorafeniibi manustatuna suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Patsiendid olid uuringus osalimiseks sobilikud, kui neil oli maksafunktsiooni staatus Child-Pugh A ja ECOG-staatus (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) 0 või 1. Patsiendid, kes olid saanud eelnevat süsteemset vähivastast ravi kaugelearenenud/opereerimatu HCC jaoks või mistahes VEGF-vastast ravi, välistati uuringust. Sihtkahjustustes, mida oli eelnevalt ravitud kiiritusravi või lokaalregionaalse raviga, pidi ilmne radiograafilised tõendid haiguse progresseerumisest. Patsiendid, kellel ilmnis kuvamisel maksa kaasatus \geq 50%, selge invasioon sapijuhasse või portaalveeni peaharusse (Vp4), välistati samuti uuringust.

- Demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid lenvatiniibi ja sorafeniibi rühmade vahel sarnased ning need on esitatud allpool kõigi 954 randomiseeritud patsientide kohta:
- Mediaanvanus: 62 aastat
- Meessoost: 84%
- Euroopiidsed: 29%, asiaadid: 69%, mustanahalised või afroameeriklased: 1,4%
- Kehakaal: < 60 kg – 31%, 60–80 kg – 50%, > 80 kg – 19%
- ECOG PS 0: 63%, ECOG PS 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Etioloogia: hepatiit B (50%), hepatiit C (23%), alkohol (6%)
- Makroskoopilise portaalveeni invasiooni (MPVI) puudumine: 79%
- MPVI, maksavälise kasvaja leviku (*extra-hepatic tumour spread*, EHS) või mõlema puudumine: 30%
- Kaasuv tsirroos (sõltumatul radioloogilisel läbivaatusel): 75%

- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staadium B: 20%; BCLC staadium C: 80%
- Eelnev ravi: hepatektoomia (28%), kiiritusravi (11%), lokaalregionaalsed teraapiad, sealhulgas transarteriaalne (kemo)embolisatsioon (52%), raadiosageduslik ablatsioon (21%) ja perkutaanne etanooli süstimine (4%)

Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*Overall Survival*, OS). Lenvatiniib oli OS osas sorafeniibiga võrreldes mitte-inferioorne, HR = 0,92 [95% CI (0,79, 1,06)] ja mediaanne OS 13,6 kuud vs 12,3 kuud (vt tabel 8 ja joonis 2). Asendustulemusnäitajate (PFS-i ja ORR-i) tulemused on esitatud tabelis 8 allpool.

Tabel 8: Efektiivsusega seotud tulemused uuringust REFLECT HCC korral				
Efektiivsusparameeter	Riskitiheduste suhe^{a, b} (95% CI)	P-väärtus^d	Mediaan (95% CI)^e	
			Lenvatiniib (N = 478)	Sorafeniib (N = 476)
Üldine elulemus	0,92 (0,79, 1,06)	NA	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Protsendid (95% CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NA	< 0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Andmete kaasamise viimane kuupäev: 13. nov 2016.

a Riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) on lenvatiniib vs. sorafeniib kohta, põhineb Coxi mudelil, sealhulgas ravirühmal kui teguril.

b Stratifitseeritud piirkondade (1. piirkond: Aasia ja Vaikne ookean; 2. piirkond: läänemaaailm), makroskoopiline portaalveeni invasioon või maksaväline levik või mõlemad (jah, ei), ECOG PS (0, 1) ja kehakaal (< 60 kg, ≥ 60 kg).

c Tulemused põhinevad kinnitatud ja kinnitamata vastustel.

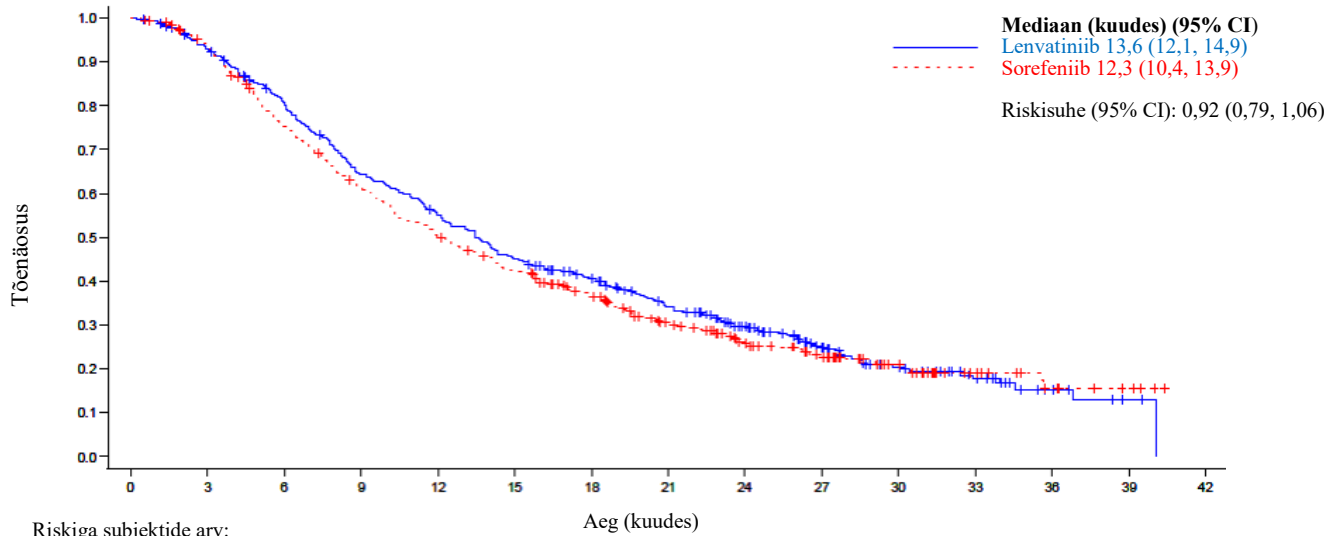
d P-väärtus on lenvatiniibi superioorsuse kohta sorafeniibi suhtes.

e Kvartiile on hinnatud Kaplani-Meieri meetodil ja 95% CI väärtusi hinnati üldistatud Brookmeyeri ja Crowley meetodiga.

f Ravivastuse määr (täielik või osaline ravivastus)

g Sõltumatul radioloogilisel läbivaatusel põhineva retrospektiivse analüüsi alusel. Objektiivse vastuse mediaankestus oli 7,3 (95%CI 5,6, 7,4) kuud lenvatiniibi rühmas ja 6,2 (95%CI 3,7, 11,2) kuud sorafeniibi rühmas.

Joonis 2 Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver, HCC



	Riskiga subjektide arv:														
	Aeg (kuudes)														
Lenvatiniib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafeniib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Andmete kaasamise viimane kuupäev: 13. nov 2016.
2. Riskisuhte mitte-inferioorsuse piir (HR: lenvatiniib vs sorafeniib = 1,08).
3. Mediaani on hinnatud Kaplani-Meieri meetodil ja 95% CI väärtusi hinnati üldistatud Brookmayeri ja Crowley meetodiga.
4. Riskitiheduste suhet hinnati Coxi võrdelise riski mudeliga ja ravi kui sõltumatu muutujaga ning stratifitseeriti IxRS-i stratifitseerimistegurite alusel. Võrdsete väärtuste korral kasutati Efroni meetodit.
5. + = tsenseeritud tähelepanekud.

Alarühmade analüüsid stratifitseerimistegurite (MPVI või EHS või mõlema esinemine või puudumine, ECOG PS 0 või 1, kehakaal <60 kg või ≥ 60 kg ja piirkond) eelistas riskisuhte järjepidevalt lenvatiniibi sorafeniibi ees, välja arvatud läänepiirkonnas [HR 1,08 (95% CI 0,82, 1,42), patsiendid EHS-ita [HR 1,01 (95% CI 0,78, 1,30)] ja patsiendid MPVI-ta, EHS-ita või mõlemata [HR 1,05 (0,79, 1,40)]. Alarühmade analüüside tulemusi tuleks käsitleda ettevaatlikult.

Ravi mediaankestus oli 5,7 kuud (Q1: 2,9, Q3: 11,1) lenvatiniibi rühmas ja 3,7 kuud (Q1: 1,8, Q3: 7,4) sorafeniibi rühmas.

Uuringu REFLECT mõlemas ravirühmas oli mediaanne üldine elulemus ligikaudu 9 kuud pikem subjektide, kes said ravijärgset vähivastast ravi võrreldes nendega, kes seda ei saanud. Lenvatiniibi rühmas oli mediaanne OS 19,5 kuud (95% CI: 15,7, 23,0) subjektidel, kes said ravijärgset vähivastast ravi (43%) ja 10,5 kuud (95% CI: 8,6, 12,2) neil, kes seda ei saanud. Sorafeniibi rühmas oli mediaanne OS 17,0 kuud (95% CI: 14,2, 18,8) subjektide, kes said ravijärgset vähivastast ravi (51%) ja 7,9 kuud (95% CI: 6,6, 9,7) neil, kes seda ei saanud. Mediaanne OS oli lenvatiniibi rühmas ligikaudu 2,5 kuu võrra pikem kui sorafeniibi rühmas mõlemas subjektide alarühmas (ravijärgse vähiraviga ja ilma selleta).

Endomeetriumi vähk

Lenvatiniibi efektiivsust kombinatsioonis pembrolizumabiga uuriti mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimedana, platseebokontrolliga uuringus kaugelearenenud endomeetriumi vähiga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt ühe platinapõhise kemoterapia raviskeemi järgi, mis tahes raviviisi abil, sh neodjuvant- ja adjuvantravi. Osalejad võisid saada kokku kuni 2 platinat sisaldavat ravimit, kui ühte neist manustati neoadjuvant- või adjuvantravi käigus. Uuringust jäeti välja endomeetriumi sarkoomiga (sh kartsinosarkoomiga) patsiendid või patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunne haigus või haigus, mis nõudis immuunsupressiooni. Randomiseerimisel toimus stratifitseerimine valepaardumisreparaatsiooni (*mismatch repair*, MMR) alusel (kas defektne

valepaardumisreparatsioon (*mismatch repair deficient*, dMMR) või mittedefektne valepaardumisreparatsioon (*mismatch repair proficient*, pMMR) [mitte-pMMR]), kasutades valideeritud IHC testi. pMMR-i kihi edasiseks stratifitseerimiseks kasutati järgmisi kriteeriume: sooritusvõime skoor ECOG-i järgi, geograafiline piirkond ja anamneesis olev vaaganapiirkonna kiiritus.. Patsiendid randomiseeriti (1:1) ühte järgmistest ravirühmadest:

- lenvatiniib 20 mg suu kaudu kord ööpäevas, kombineerituna 200 mg pembrolizumabiga veenisiseselt iga 3 nädala järel.
- uuringu läbiviija valik, mis koosnes kas 60 mg/m² doksorubitsiinist iga 3 nädala järel või 80 mg/m² paklitakseelist, mida manustati kord nädalas, 3 nädalat järjest / 1 nädal ilma.

Ravi lenvatiniibi ja pembrolizumabiga jätkus, kuni pimemenetlust kasutanud sõltumatu hindamiskomitee (*blinded independent central review*, BICR) kinnitas RECIST v1.1-defineeritud haiguse progresseerumise, vastuvõetamatu toksilisuse või pembrolizumabi korral maksimaalselt 24 kuud. Uuringu ravi manustamine oli lubatud üle RECIST-defineeritud ravi progresseerumise, kui raviv uurija leidis, et patsient saab sellest kliinilist kasu ja ravi on talutav. Kokku sai 121/411 (29%) lenvatiniibi ja pembrolizumabiga ravitud patsientidest pidevat uuringu ravi üle RECIST-defineeritud ravi progresseerumise. Progresseerumisejärgse ravi mediaanne kestus oli 2,8 kuud. Kasvaja oleku hindamist viidi läbi iga 8 nädala järel.

Kokku osales 827 patsienti, kes randomiseeriti lenvatiniibi ja pembrolizumabi (n=411) kombineeritud ravi rühma või uuringu läbiviija valikul doksorubitsiini (n=306) või paklitakseeli (n=110) ravirühma. Nende patsientide peamised näitajad olid: mediaanne vanus 65 aastat (vahemikus 30 kuni 86), 50% vanuses 65 või üle selle; 61% valged, 21% asiaadid ja 4% mustad; ECOG PS (59%) või 1 (41%) ja 84% pMMR kasvaja olekuga ning 16% dMMR kasvaja olekuga. Histoloogilised alamtüübid olid endometrioidne kartsinoom (60%), sersoosne (26%), heledarakuline kartsinoom (6%), segatüüpi (5%) ja muu (3%) kartsinoom. Kõik 827 patsienti said eelnevat süsteemset ravi EC vastu: 69% said üht, 28% said kahte ja 3% kolme eelnevat süsteemset ravi. Kolmkümmend seitse protsenti patsientidest said eelnevalt ainult neoadjuvant- või adjuvantravi.

Uuringu ravi mediaanne kestus oli 7,6 kuud (vahemikus 1 päev kuni 26,8 kuud). Lenvatiniibi mediaanne manustamise kestus oli 6,9 kuud (vahemikus 1 päev kuni 26,8 kuud).

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS ja PFS (hinnatud BICR poolt RECIST 1.1 abil). Teisesed efektiivsuse hindamise näitajad olid ORR, hinnatuna BICR poolt RECIST 1.1 abil. Uuringu eelmääratletud vaheanalüüs (jälgimisperioodi kestuse mediaan 11,4 kuud [vahemik: 0,3...26,9 kuud]) näitas OS-i ja PFS-i statistiliselt olulist paranemist *all-comer*-populatsioonis.

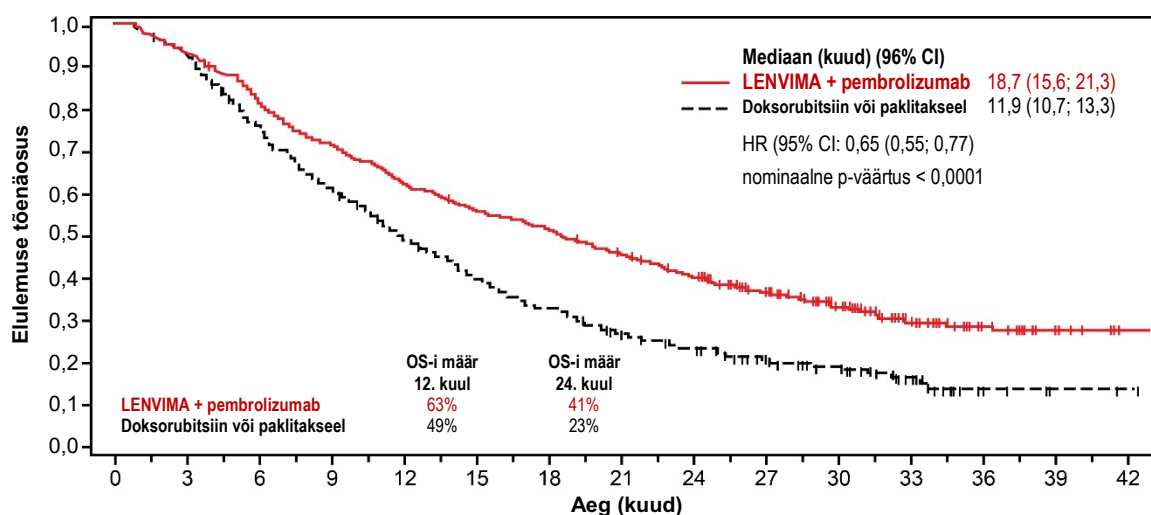
MMR-i alamrühmades olid efektiivsuse tulemused kooskõlas uuringu üldtulemustega.

OS-i eelmääratletud lõppanalüüs, mis hõlmas ligikaudu 16-kuulist täiendavat jälgimisperioodi pärast vaheanalüüsi (jälgimisperioodi kogukestuse mediaan 14,7 kuud [vahemik: 0,3...43,0 kuud]), tehti ilma korrigeerimiseta hargnevuse suhtes. Efektiivsuse tulemused *all-comer*-populatsioonis on kokku võetud Tabelis 9 ja Kaplan-Meieri kõverad OS-i lõpp- ja PFS-i vaheanalüüsi kohta on näidatud vastavalt joonistel 3 ja 4.

Tabel 9 Efektiivsuse tulemused endomeetriumi vähis uuringus 309		
Lõpptulemus	LENVIMA koos pembrolizumabiga N=411	Doksorubitsiin või paklitakseel N=416
OS		
Sündmusega patsientide arv (%)	276 (67%)	329 (79%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Riskitiheduste suhe ^a (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-väärtus ^b	<0,0001	

Tabel 9 Efektiivsuse tulemused endomeetriumiivähi uuringus 309		
Lõpptulemus	LENVIMA koos pembrolizumabiga N=411	Doksorubitsiin või paklitakseel N=416
PFS^d		
Sündmusega patsientide arv (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Riskitiheduste suhe ^a (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-väärtus ^c	<0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11;18)
Täielik ravivastus	7%	3%
Osaline ravivastus	25%	12%
p-väärtus ^f	<0,0001	
Ravivastuse aeg^d		
Mediaan (kuud) ^g (vahemik)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)
^a	Hinnatud Coxi võrdeliste riskide mudeli abil	
^b	Ühepoolne nominaalne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti alusel (lõppanalüüs). OS-i eelmääratletud vaheanalüüsi (jälgimisperioodi kestuse mediaan 11,4 kuud [vahemik: 0,3...26,9 kuud]) kohaselt saavutati lenvatiniibi ja pembrolizumabi võrdlemisel doksorubitsiini või paklitakseeliga OS-i puhul statistiliselt oluline paremus (HR: 0,62 [95%CI: 0,51; 0,75], p-väärtus < 0,0001).	
^c	Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti alusel	
^d	Eelmääratletud vaheanalüüsi ajal	
^e	Ravivastus: parim objektiivne ravivastus, nagu kinnitatud täielik või osaline ravivastus	
^f	Miettineni ja Nurmineni meetodi alusel, stratifitseeritud ECOG oleku, geograafilise piirkonna, vaagna kiirituse ajaloo alusel.	
^g	Põhineb Kaplan-Meieri hinnangul	

Joonis 3 Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad uuringus 309*

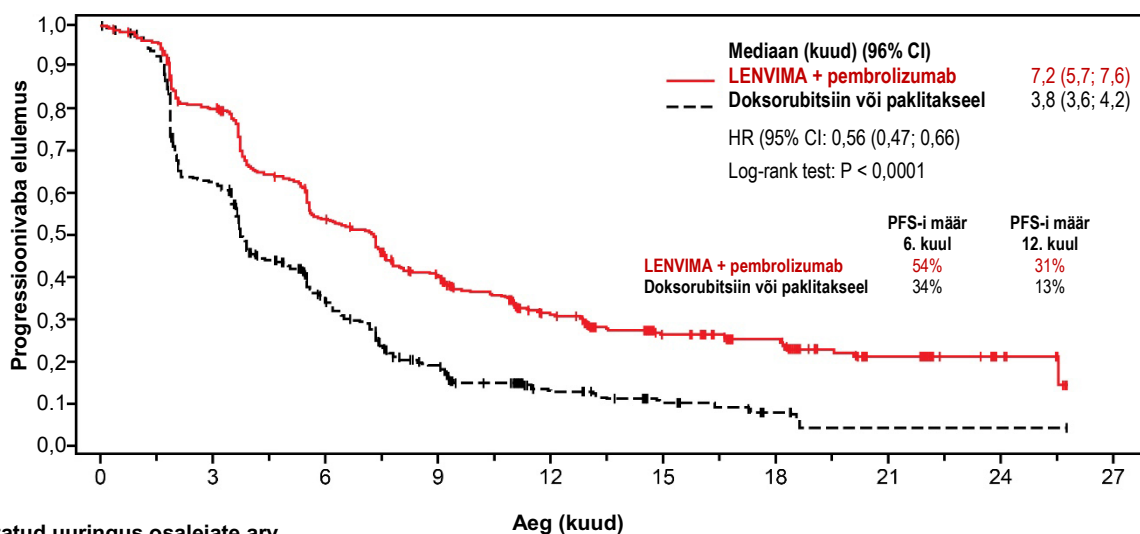


Ohustatud uuringus osalejate arv

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

* Põhineb uuringuplaanis määratletud lõppanalüüsil

Joonis 4 Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad uuringus 309



Ohustatud uuringus osalejate arv

	Aeg (kuud)									
LENVIMA + pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doksorubitsiin või paklitakseel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

QT-intervalli pikenedamine

Tervete vabatahtlikega läbiviidud põhjaliku QT-intervalli uuringu põhjal lenvatiniibi ühekordne 32 mg annus QT/QTc-intervalli ei pikendanud; kuid lenvatiniibiga ravitud patsientidel esines QT/QTc-intervalli pikenedamist sagedamini kui platseeboga ravitud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Euroopa ravimiamet on peatanud kohustuse esitada lenvatiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta maksarakulise vähi (HCC) ja endomeetriumi vähi (EC) ravis (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Lastel läbi viidud uuringud

Lenvatiniibi efektiivsust on hinnatud neljas avatud uuringus, kuid see ei ole tõestatud.

Uuring 207 oli avatud mitmekeskuseline I/II faasi uuring lenvatiniibi annuse leidmiseks ja toime hindamiseks ainuravimina ja kombinatsioonis ifosfamiidi ja etoposiidiga retsidiveerunud või refraktoorse solidtuumoritega lastel (vanuses 2 kuni < 18 aastat, osteosarkoomiga patsientidel 2 kuni ≤ 25 aastat). Kokku kaasati uuringusse 97 patsienti. Lenvatiniibi ainuravi annuse leidmise kohorti kaasati 23 patsienti, kes said suukaudselt üks kord ööpäevas ühte kolmest lenvatiniibi annusest (11, 14 või 17 mg/m²). Lenvatiniibi ifosfamiidi ja etoposiidiga kombinatsioonravi annuse leidmise kohorti kaasati kokku 22 patsienti, kes said ühte kahest lenvatiniibi annusest (11 või 14 mg/m²). Lenvatiniibi soovitatavaks annuseks määrati nii ainuravi kui ka kombinatsioonravi korral ifosfamiidi ja etoposiidiga 14 mg/m² suukaudselt üks kord ööpäevas.

Lenvatiniibi laiendatud ainuravi kohordis, kuhu kuulusid retsidiveerunud või refraktoorse DTC-ga patsiendid, oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja üldine ravivastuse määr (täielik ravivastus + osaline ravivastus). Kaasati üks patsient, kellel tekkis osaline ravivastus. Nii lenvatiniibi ainuravi kui ka ifosfamiidi ja etoposiidiga kombinatsioonravi laiendatud kohordis, kuhu kuulusid retsidiveerunud või refraktoorse osteosarkoomiga patsiendid, oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja progresseerumiseta elulemuse määr 4. kuul (PFS-4); PFS-4 binoomjaotuse väärtus kõigi 31 lenvatiniibi ainuravimina saanud patsiendi kohta oli 29% (95% CI: 14,2; 48,0); PFS-4 binoomjaotuse väärtus 20 lenvatiniibi

kombinatsioonis ifosfamiidi ja etoposiidiga saanud laiendatud kohordi patsiendi jaoks oli 50% (95% CI: 27,2; 72,8).

Uuring 216 oli mitmekeskuseline avatud kontrollrühmata I/II faasi uuring lenvatiniibi ohutuse, taluvuse ja kasvajakasvatuse toime kindlaks määramiseks kasutamisel kombinatsioonis everoliimusega lastel (ja noortel täiskasvanutel vanuses ≤ 21 aastat), kellel on retsidiveeruv või refraktaarne pahaloomuline soliidtuumor, sealhulgas kesknärvisüsteemi kasvajakasvaja. Uuringusse kaasati ja uuringus said ravi kokku 64 patsienti. I faasi (kombinatsioonravi annuse leidmine) kaasati ja selle jooksul said ravi 23 patsienti: 5 patsienti –1. annusetasemega (lenvatiniib 8 mg/m^2 ja everoliimus 3 mg/m^2) ja 18 patsienti 1. annusetasemega (lenvatiniib 11 mg/m^2 ja everoliimus 3 mg/m^2). Kombinatsioonravi soovitatav annus (*recommended dose*, RD) oli 11 mg/m^2 lenvatiniibi ja 3 mg/m^2 everoliimust võetuna üks kord ööpäevas. II faasi (kombinatsioonravi laiendatud kohordiga) kaasati 41 patsienti, keda raviti RD-ga järgmistes kohortides: Ewingi sarkoom (EWS, $n = 10$), rabadomüosarkoom (RMS, $n = 20$) ja kõrgmaliigne glioom (HGG, $n = 11$). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) 16. nädalal hindamiseks sobilikel patsientidel, mis põhines uurija hinnangul RECIST v1.1 või RANO (HGG patsientide puhul) alusel. EWS-i ja HGG kohortides ei täheldatud objektiivset ravivastust; RMS-i kohordis täheldati 2 osalist ravivastust (*partial response*, PR), mille tulemusena oli ORR 16. nädalal 10% (95% CI: 1,2; 31,7).

Uuring OLIE (uuring 230) oli avatud randomiseeritud mitmekeskuseline kontrollrühmaga II faasi uuring retsidiveerunud või refraktoorse osteosarkoomiga patsientidel (vanuses 2 kuni ≤ 25 aastat). Kokku randomiseeriti 81 patsienti vahekorras 1 : 1 (ravi said 78, kummaski rühmas 39) saama 14 mg/m^2 lenvatiniibi kombinatsioonis 3000 mg/m^2 ifosfamiidi ja 100 mg/m^2 etoposiidiga (A-rühm) või 3000 mg/m^2 ifosfamiidi ja 100 mg/m^2 etoposiidi (B-rühm). Ifosfamiidi ja etoposiidi manustati intravenoosselt iga 21-päevase tsükli 1. kuni 3. päeval maksimaalselt 5 tsükli vältel. Ravi lenvatiniibiga oli lubatud, kuni pimemenetlust kasutanud sõltumatu hindamiskomitee (*blinded independent central review*, BICR) kinnitas RECIST v1.1 definitsiooni kohase haiguse progresseerumise või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumiseta elulemus (PFS) BICR-i hinnangul RECIST v1.1 alusel. Uuring ei näidanud statistiliselt olulist erinevust PFS-i mediaanis – lenvatiniibi kombinatsioonis ifosfamiidi ja etoposiidiga saanud rühmas oli see 6,5 kuud (95% CI: 5,7; 8,2) ning ifosfamiidi ja etoposiidi rühmas 5,5 kuud (95% CI: 2,9; 6,5) (HR = 0,54 (95% CI: 0,27; 1,08)).

Uuring 231 on mitmekeskuseline avatud II faasi korvuuring, et hinnata lenvatiniibi kasvajakasvatuse toimet ja ohutust 2- kuni ≤ 21 -aastastel lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel, kellel on relapseerunud või refraktaarsed pahaloomulised soliidtuumorid, sealhulgas EWS, RMS ja HGG. Uuringusse kaasati 127 patsienti, keda raviti lenvatiniibi RD-ga (14 mg/m^2) järgmistes kohortides: EWS ($n = 9$), RMS ($n = 17$), HGG ($n = 8$) ja muud soliidtuumorid (nii difuusse keskjoone glioomi, medulloblastoomi kui ka ependüümoomiga patsientide arv $n = 9$; kõikide muude soliidtuumoritega patsientide arv $n = 66$). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ORR 16. nädalal hindamiseks sobilikel patsientidel, mis põhines uurija hinnangul RECIST v1.1 või RANO (HGG patsientide puhul) alusel. HGG, difuusse keskjoone glioomi, medulloblastoomi või ependüümoomiga patsientidel objektiivset ravivastust ei täheldatud. Nii EWS-i kui ka RMS-i kohortides täheldati kaht PR-i, mille tulemusena oli ORR 16. nädalal vastavalt 22,2% (95% CI: 2,8; 60,0) ja 11,8% (95% CI: 1,5; 36,4). Kõikide muude soliidtuumorite kohordis täheldati viit PR-i (sünoviaalsarkoomi ($n = 2$), kaposiformse hemangioendotelioomi ($n = 1$), Wilmsi nefroblastoomi ($n = 1$) ja heledarakulise kartsinoomiga ($n = 1$)), mille tulemusena oli ORR 16. nädalal 7,7% (95% CI: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lenvatiniibi farmakokineetilisi parameetreid on uuritud tervetel täiskasvanutel ning maksakahjustusega, neerukahjustusega ja soliidtuumoritega uuringus osalejatel.

Imendumine

Lenvatiniib imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, t_{\max} saavutatakse üldjuhul 1 kuni 4 tundi pärast annustamist. Toit imendumise ulatust ei mõjuta, kuid aeglustab imendumist. Tervetele

täiskasvanutele koos toiduga manustamisel saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 2 tundi hiljem. Absoluutset biosaadavust inimestel ei ole kindlaks määratud; kuid massitasakaalu uuringu andmed näitavad, et see on ligikaudu 85%. Lenvatiniibi suukaudne biosaadavus oli hea koertel (70,4%) ja ahvidel (78,4%).

Jaotumine

In vitro on lenvatiniibi seondumine inimese plasmavalkudega kõrge, 98% kuni 99% (0,3...30 µg/ml, mesilaat). See seondumine tulenes põhiliselt albumiinist, vähem seondumist toimus α1-happe glükoproteiini ja γ-globuliiniga.

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

Lenvatiniib on P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu substraat. Lenvatiniib ei ole OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ega sapisoolade ekspordipumba (*bile salt export pump*, BSEP) substraat.

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

Biotransformatsioon

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

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

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

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

In vitro transporterite uuringud

Järgmiste transporterite: OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 ja BSEP, puhul välistati kliiniliselt oluline inhibeerimine andmete kogumise lõpetamisega IC₅₀ > 50 × C_{max,seondumata}.

Lenvatiniibil oli minimaalne inhibeeriv toime või see puudus P-gp-vahendatud ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) vahendatud transpordi suhtes. Ei täheldatud ka P-gp mRNA ekspressiooni indutseerimist.

Lenvatiniibil oli minimaalne inhibeeriv toime OATP1B3-le ja MATE2-K-le või see puudus. Lenvatiniib inhibeerib nõrgalt MATE1. Inimese maksa tsütosoolis lenvatiniib aldehüüdoksüdaasi aktiivsust ei inhibeerinud.

Eritumine

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusega proportsionaalsus ja akumulatsioon

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

Lenvatiniib akumuleerub püsikontsentratsioonil minimaalselt. Selles vahemikus oli mediaanne akumulatsioonide indeks (Rac) 0,96 (20 mg) kuni 1,54 (6,4 mg). Rac indeks oli HCC-ga subjektidel, kellel esines kerge või mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus, sarnane teiste tahkete kasvaja vastava väärtusega.

Eriühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Lenvatiniibi farmakokineetikat pärast ühekordset 10 mg annust hinnati 6 uuringus osalejale, kellel oli kerge või mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus (vastavalt Child-Pugh A ja Child-Pugh B). 5 mg annuse kasutamist hinnati 6 raske maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejale (Child-Pugh C). Kontrollrühmas oli 8 tervet sarnaste demograafiliste andmetega uuringus osalejat, kellele manustati 10 mg annust. Lenvatiniibi kontsentratsioon oli kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel annusega kohandatud AUC_{0-t} ja $AUC_{0-\infty}$ andmete põhjal ligikaudu 119%, 107% ja 180% normaalsest. Maksakahjustusega patsientidel oli plasmas seondumine plasmavalkudega sarnane vastavalt tervetel vabatahtlikel saadud andmetega ning sõltuvust kontsentratsioonist ei täheldatud. Annustamissoovitust vt lõik 4.2.

Puuduvad piisavad andmed HCC-ga patsientide kohta, kellel on Child-Pugh skoor B (mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus, 3 patsienti, keda raviti Lenvatiniibiga keskses uuringus) ning andmed ei ole saadaval HCC-ga patsientide, kellel Child-Pugh skoor on C (raske maksafunktsiooni kahjustus), kohta. Lenvatiniib eritub peamiselt maksa kaudu ja selle kontsentratsioon võib nendes patsiendipopulatsioonides olla tõusnud.

Mediaanne poolväärtusaeg oli kerge, mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega ning normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel võrreldav ning oli 26 kuni 31 tundi. Uriiniga eritunud osa lenvatiniibi annusest oli kõikidel kohortidel väike (kõigil ravikohortidel < 2,16%).

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Lenvatiniibi kontsentratsioon $AUC_{0-\infty}$ andmete põhjal oli kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 101%, 90% ja 122% võrreldes normaalsete uuringus osalejatega. Neerukahjustusega patsientidel oli plasmas seondumine plasmavalkudega sarnane vastavalt tervetel vabatahtlikel saadud andmetega ning sõltuvust kontsentratsioonist ei täheldatud. Annustamissoovitust vt lõik 4.2.

Vanus, sugu, kehakaal, rass

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

Lapsed

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal 2...12-aastastel lastel (sealhulgas 3 last vanuses 2 kuni < 3 aastat, 28 last vanuses ≥ 3 kuni < 6 aastat ja 89 last vanuses 6 kuni ≤ 12 aastat kõigist lastel läbi viidud lenvatiniibiprogrammidest), mõjutas suukaudse lenvatiniibi kliirensit kehakaal, kuid mitte vanus. Eeldatav ekspositsioon (kontsentratsioonikõvera aluse pindala alusel tasakaalukontsentratsioonid korral (AUC_{ss})) annust 14 mg/m² saanud lastel oli võrreldav täiskasvanud patsientide omaga, kes said fikseeritud annust 24 mg. Nendes uuringutes ei leitud uuritud kasvajatüüpide puhul ilmseid erinevusi toimeaine lenvatiniibi farmakokineetikas lastel (vanuses 2...12 aastat), noorukitel ja noortel täiskasvanutel, kui laste kohta on andmete hulk suhteliselt piiratud, mistõttu ei saa teha lõplikke järeldusi (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Genotoksilisus

Lenvatiniib ei olnud genotoksiline.

Kantserogeensuse uuringuid ei ole lenvatiniibiga läbi viidud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

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

Lenvatiniibi manustamine organogeneesi ajal põhjustas embrüo suremust ja teratogeensust (loote väliseid ja luustiku anomaaliaid) rottidel kontsentratsioonidel, mis olid madalamad kliinilisest kontsentratsioonist (AUC põhjal) inimese maksimaalse talutava annuse korral, ning küülikutel (loote väliseid, soolte ja luustiku anomaaliaid) keha pindala põhjal; mg/m² inimese maksimaalse talutava annuse korral. Need tulemused näitavad, et lenvatiniibil on teratogeenne potentsiaal, mis võib olla seotud lenvatiniibi kui antiangiogeense aine farmakoloogilise aktiivsusega. Lenvatiniib ja selle metaboliidid imenduvad rottide piima.

Toksikoloogilised uuringud noorte loomadega

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

kaltsiumkarbonaat

mannitool

mikrokristalliline tselluloos

hüdrosüpropüülselluloos

väheasendatud hüdrosüpropüülselluloos

talk

Kapsli kest

hüpromelloos

titaandioksiid (E171)

kollane raudoksiid (E172)

punane raudoksiid (E172)

Trükitint

šellak

must raudoksiid (E172)

kaaliumhüdrosiid

propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid-/alumiinium-/PVC-/alumiiniumblistrid, milles on 10 kapslit. Karbis on 30, 60 või 90 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hooldajad ei tohi kapslit avada, et vältida korduvat kokkupuudet kapsli sisuga.

Suspensiooni ettevalmistamine ja manustamine

- Suspensiooni võib valmistada veega, õunamahlagaga või piimaga. Kui suspensiooni manustatakse toitmisvoolikuga, siis tuleb see valmistada veega.
- Asetage kapsel (kapslid) ettenähtud annuse kohaselt (kuni 5 kapslit) väikesesse anumasse (mahutavusega umbes 20 ml ehk 4 spl) või suusüstlasse (20 ml). Ärge avage ega purustage kapsleid.
- Lisage anumasse või suusüstlasse 3 ml vedelikku. Oodake 10 minutit, kuni kapsli kest (välispind) laguneb, seejärel segage või loksutage segu 3 minutit, kuni kapslid on täiesti lahustunud.
 - Kui kasutate suusüstalt, siis pange süstlale kork peale, eemaldage kolb ja kasutage esimesse süstlasse vedeliku lisamiseks teist süstalt või kalibreeritud pipetti, seejärel pange kolb enne segamist tagasi.
- Manustage kogu anuma või suusüstla sisu. Suspensiooni võib manustada anumast otse suhu või suusüstlaga otse suhu või toitmisvoolikusse.
- Järgmisena lisage kogu ravimi manustamise tagamiseks anumasse või suusüstlasse teist süstalt või pipetti kasutades veel 2 ml vedelikku, keerutage või loksutage ja manustage. Korrake seda sammu vähemalt kaks korda ja seni, kuni mingeid nähtavaid jääke ei ole alles jäänud.

Märkus. Kinnitatud on ravimi sobivus polüpropüleensüstalde ja polüvinüülkloriidist või polüuretaanist toitmisvoolikutega, mille läbimõõt on vähemalt 5 Fr, silikoonvoolikutega läbimõõduga vähemalt 6 Fr ja polüvinüülkloriidist, polüuretaanist või silikoonist voolikutega läbimõõduga kuni 16 Fr.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Lenvima 4 mg kõvakapslid

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg kõvakapslid

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. mai 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

LENVIMA 4 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

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

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1002/001 (30 kõvakapsliga pakend)
EU/1/15/1002/003 (60 kõvakapsliga pakend)
EU(1/15/1002/004 (90 kõvakapsliga pakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

LENVIMA 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LENVIMA 4 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

LENVIMA 10 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

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

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1002/002 (30 kõvakapsliga pakend)
EU/1/15/1002/005 (60 kõvakapsliga pakend)
EU/1/15/1002/006 (90 kõvakapsliga pakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

LENVIMA 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LENVIMA 10 mg kõvakapslid
Lenvatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Eisai

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

LENVIMA 4 mg kõvakapslid

LENVIMA 10 mg kõvakapslid

Lenvatiniib

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on LENVIMA ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on LENVIMA

LENVIMA on ravim, mis sisaldab toimeainena lenvatiniibi. Seda kasutatakse iseseisva ravimina progresseeruva või kaugelarenenud kilpnäärmevähi ravimiseks täiskasvanutel, kelle haigus ei ole allunud ravile radioaktiivse joodiga.

LENVIMAt saab kasutada ka iseseisva ravimina maksavähi (*hepatotsellulaarse kartsinoomi*) ravimiseks täiskasvanutel, keda ei ole varem ravitud teise vähivastase ravimiga, mis liigub kehas vereringega. LENVIMA on määratud patsientidele, kuna nende maksavähk on organismis levinud või kui seda ei saa kirurgiliselt eemaldada.

LENVIMAt võib kasutada ka koos teise vähivastase ravimiga nimega pembrolizumab, et ravida kaugelarenenud emaka limaskestast vähki (*endomeetriivähk*) täiskasvanutel, kelle vähk on levinud pärast varasemat ravi muu vähivastase ravimiga, mis liigub vereringe kaudu ja mida ei saa eemaldada kirurgia või kiiritamise abil.

Kuidas LENVIMA toimib

LENVIMA blokeerib valkude toimet, mida nimetatakse retseptor-türosiinkinaasideks (RTK) ja mis osalevad rakke hapniku ja toitainetega varustavate uute veresoonte arenemises ja aitavad neil kasvada. Neid valke võib sisalduda vähirakkudes suurel hulgal ning LENVIMA võib nende toime blokeerimisega aeglustada vähirakkude paljunemist ja kasvaja kasvu ja aidata vähile vajalikku verevarustust katkestada.

2. Mida on vaja teada enne LENVIMA võtmist

LENVIMAt ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LENVIMA võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on kõrge vererõhk
- kui olete rasestumisvõimeline naine (vt allpool lõiku „Rasestumisvastased vahendid, rasedus ja imetamine“)
- kui teil on esinenud südamehäireid või insulte
- kui teil on maksa- või neeruhäireid
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon või kiiritusravi
- kui teile on vaja teha kirurgiline protseduur. Teie arst võib katkestada LENVIMA kasutamise, kui teile tehakse suurem kirurgiline protseduur, sest LENVIMA võib mõjutada haavade paranemist. Pärast haavade piisavas paranemises veendumist võib ravi LENVIMAGA uuesti alustada
- kui olete vanem kui 75-aastane
- kui olete muust rassist peale euroopiidse või aasia rassi
- kui kaalute vähem kui 60 kg
- kui teil on esinenud organismis elunditevahelisi või naha ja elundi vahelisi ebanormaalseid ühenduskanaleid (mida nimetatakse fistuliteks).
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneina rebend.
- kui teil on või on olnud suu, hammaste ja/või lõualuu valu, turse või haavandid suus, tuimus või raskustunne lõualuus või hammaste lahtitulek. Teile võidakse soovitada hammaste kontrollimist enne ravi lenvatiniibiga, sest lenvatiniibiga ravitud patsientidel on teatatud lõualuukahjustusest (osteonekroosist). Kui teile on vaja teha invasiivset hambaravi või hambaoperatsioon, rääkige oma hambaarstile, et teid ravitakse lenvatiniibiga. Eriti tähtis on see siis, kui te saate või olete saanud ka intravenoosseid bisfosfonaate (kasutatakse luukahjustuste ennetamiseks)
- kui te saate või olete saanud ravimeid, mida kasutatakse osteoporoosi raviks (antiresorptiivsed ravimid) või vähi raviks, mis mõjutavad veresoonte moodustumist (angiogeneesi inhibiitorid), sest lõualuu kahjustuse risk võib olla suurenenud.

Enne LENVIMA võtmist võib teie arst teha teile analüüse, näiteks kontrollida vererõhku ja maksa või neerude talitlust ja kontrollida verd madala soolasisalduse ja kilpnääret stimuleeriva hormooni kõrge sisalduse suhtes. Arst arutab teiega nende analüüsides tulemusi ja otsustab, kas teile võib LENVIMAt määrata. Võite vajada lisaravi muude ravimitega või teil võidakse vähendada LENVIMA annust või tuleb olla eriti ettevaatlik kõrvaltoimete suurenenud riski tõttu.

Kui te ei ole kindel, pidage enne LENVIMA kasutamist nõu arstiga.

Lapsed ja noorukid

LENVIMAt ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja LENVIMA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka taimseid preparaate ja retseptita saadavaid ravimeid.

Rasestumisvastased vahendid, rasedus ja imetamine

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

- Kui võite rasestuda, kasutage selle ravimi võtmise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõppu väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna ei ole teada, kas LENVIMA võib suukaudsete rasestumisvastaste tablettide toimet vähendada ja kui need on teie tavapärased rasestumisvastased vahendid, kasutage lisaks ka barjäärimeetodit, näiteks pessaaari või kondoomi, kui olete LENVIMA-ravi ajal seksuaalvahekorras.
- Ärge võtke LENVIMAt, kui soovite ravi ajal rasestuda. Põhjuseks on, et see võib teie imikut tõsiselt kahjustada.
- Kui rasestute ravi ajal LENVIMAGA, öelge seda kohe arstile. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravi tuleks jätkata.

- Ärge imetage last, kui võtate LENVIMAt. Põhjuseks on, et see ravim imendub rinnapiima ja võib teie imetatavat imikut tõsiselt kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

3. Kuidas LENVIMAt võtta

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

Kui palju võtta

Kilpnäärmevähk

- LENVIMA soovitatav annus on tavaliselt 24 mg üks kord ööpäevas (2 kapslit 10 mg ja 1 kapsel 4 mg).
- Kui teil on raskeid maksa- või neeruhäireid, on soovitatav annus 14 mg üks kord ööpäevas (1 kapsel 10 mg ja 1 kapsel 4 mg).
- Kui teil on probleeme kõrvaltoimetega, võib arst teie annust vähendada.

Maksavähk

- LENVIMA soovitatav annus sõltub teie kehakaalust hetkel, kui alustate ravi. Tavaliselt on annus 12 mg üks kord ööpäevas (3 kapslit 4 mg), kui kaalute 60 kg või rohkem, ja 8 mg (2 kapslit 4 mg), kui kaalute vähem kui 60 kg.
- Kui teil on probleeme kõrvaltoimetega, võib arst teie annust vähendada.

Emakavähk

- Soovitatav LENVIMA annus on 20 mg kord ööpäevas (2 10 mg kapslit), kombinatsioonis pembrolizumabiga. Pembrolizumabi manustatakse arsti poolt süstina veeni, kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel.
- Arst võib vähendada teie annust, kui teil on probleeme kõrvaltoimetega.

Ravimi võtmine

- Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.
- Kokkupuute vältimiseks kapsli sisuga ärge kapsleid avage.
- Neelake kapslid veega tervelt alla. Kui te ei suuda kapsleid tervelt alla neelata, võite valmistada vedelikusegu vee, õunamahla või piimaga. Vedelikusegu võib võtta suukaudselt või manustada toitmisvoolikuga. Kui vedelikusegu manustatakse toitmisvoolikuga, siis tuleb see valmistada veega. Kui vedelikusegu ei kasutata ära kohe pärast valmistamist, siis võib seda hoida kaetud anumaskülmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi. Pärast külmkapist väljavõtmist loksutage vedelikusegu 30 sekundit. Kui vedelikusegu ei kasutata ära 24 tunni jooksul alates valmistamisest, siis tuleb see ära visata.

Vedelikusegu ettevalmistamine ja manustamine:

- Asetage terve kapsel (terved kapslid) ettenähtud annuse kohaselt (kuni 5 kapslit) väikesesse anumasse (mahutavusega umbes 20 ml ehk 4 spl) või suusüstlasse (20 ml). Ärge avage ega purustage kapsleid.
- Lisage anumasse või suusüstlasse 3 ml vedelikku. Oodake 10 minutit, kuni kapsli kest (välispind) laguneb, seejärel segage või loksutage segu 3 minutit, kuni kapslid on täiesti lahustunud.
 - Kui kasutate vedelikusegu valmistamiseks suusüstalt, siis pange süstlale kork peale, eemaldage kolb ja kasutage esimesse süstlasse vedeliku lisamiseks teist süstalt või ravimipipetti, seejärel pange kolb enne segamist tagasi.

- Otse suhu manustamiseks jooge vedelikusegu anumast või kasutage suukaudset süstalt või manustage toitmisvoolikusse.
- Järgmisena lisage kogu ravimi manustamise tagamiseks anumasse või suusüstlasse teist süstalt või pipetti kasutades veel 2 ml vedelikku, keerutage või loksutage ja manustage. Korrake seda sammu vähemalt kaks korda ja seni, kuni mingeid nähtavaid jääke ei ole alles jäänud.
- Võtke kapsleid iga päev ligikaudu samal ajal.

Kui kaua LENVIMAt võtta

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

Kui te võtate LENVIMAt rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate LENVIMAt võtta

Ärge võtke kahekordset annust (korraga kaht annust), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

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

- ühe kehapoole tuimus- või nõrkustunne, tugev peavalu, krambihoog, segasus, kõnehäired, nägemisvõime muutused või pearinglus – need võivad olla insuldi või ajuverejooksu nähud või raske vererõhu tõusu mõju ajule;
- valu või survetunne rindkeres, käe-, selja-, kaela- või lõuavalu, õhupuudus, kiirenenud või ebaregulaarne südametegevus, köha, huulte või sõrmede siniseks muutumine, suur väsimustunne – need võivad olla märgid südamehäirest, kopsuarteri trombist või õhu lekkimisest kopsust rinnaõõnde, mille tagajärjel ei ole kopsu õhuga täitumine võimalik;
- tugev kõhuvalu – see võib olla põhjustatud sooleseina mulgustumisest või fistulist (soolemulgustus, mis ulatub uurisena teise kehaosasse või nahale);
- must, tõrvavärvi või verine väljaheide või veriköha – need võivad olla keha sisemise verejooksu nähud; kollakas nahk või kollakad silmavalged (kollatõbi) või unisus, segasus, kontsentratsioonivõime halvenemine – need võivad viidata maksaprobleemidele;
- kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine – need võivad olla sagedad kõrvaltoimed, mis võivad muutuda tõsisteks, kui põhjustavad teil dehüdratsiooni, mis võib tekitada neerupuudulikkuse. Arst võib määrata teile ravimit nende kõrvaltoimete vähendamiseks;
- suu, hammaste ja/või lõualuu valu, turse või haavandid suus, tuimus või raskustunne lõualuus või hammaste lahtitulek – need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) nähud.

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

Järgmised kõrvaltoimed võivad tekkida, kui seda ravimit võetakse ainukesena:

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

- kõrge või madal vererõhk
- isutus või kehakaalu langus

- halb enesetunne (iiveldus) ja oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäire
- suur väsimus- või nõrkustunne
- häälekähedus
- sääрте turse
- lööve
- suukuivus, suu valulikkus või suupõletik, imelik maitse suus
- liigese- või lihasevalu
- pearinglus
- juuste väljalangemine
- verejooks (kõige sagedamini ninaverejooksud, aga ka muud tüüpi veritsemised, näiteks veri uriinis, verevalumid, igeme või sooleseina veritsemine)
- unehäired
- uriinianalüüsides valgusisalduse muutused (tõus) ja kuseteede infektsioonid (urineerimise sagenemine ja valu urineerimisel)
- peavalu
- seljavalu
- käe- ja jalanaha punetus, valulikkus ja turse (palmaar-plantaarne erütrodüesteesia)
- väheaktiivne kilpnääre (väsimus, kaalutõus, kõhukinnisus, külmatunne, kuiv nahk)
- vere kaaliumi- ja kaltsiumisisalduse muutused (langus)
- vere valgeliblede arvu vähenemine
- muutused vereproovi tulemustes, mis on seotud maksafunktsiooniga
- vere trombotsüütide arvu vähenemine, mis võib põhjustada verevalumeid ja haavade halba paranemist
- muutused vere magneesiumisisalduses (madal), kolesteroolisisalduses (kõrge) ja kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduses (kõrge)
- muutused neerutalitluse ja neerupuudulikkuse vereanalüüsides
- lipaasi ja amülaasi (seedimises osalevad ensüümid) aktiivsuse suurenemine

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- kehavedelike kaotus (dehüdratsioon)
- südamepekslemine
- nahakuivus, naha paksenemine ja kihelus
- paisumistunne või gaas sooltes
- südamehäired või trombid kopsarterites (hingamisraskus, valu rindkeres) või muudes elundites
- maksapuudulikkus
- unisus, segasus, kontsentratsioonivõime vähenemine, teadvusekaotus, mis võivad olla maksapuudulikkuse sümptomid
- halb enesetunne
- sapipõiepõletik
- insult
- anaalfistul (pära ja ümbritseva naha vahel moodustuv väike kanal)
- mulgustus (perforatsioon) maos või soolestikus

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

- valulik infektsioon või ärritus pära ümbruses
- miniinsult
- maksakahjustus
- tugev valu vasakul pool ülakõhus, millega võivad kaasneda palavik, külmavärinad, iiveldus ja oksendamine (põrna infarkt)
- pankreasepõletik
- haavade paranemise probleemid
- luukahjustus lõualuus (osteonekroos)
- käärsoolepõletik (koliit)
- neerupealistes toodetavate hormoonide sekretsiooni vähenemine

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

- muud tüüpi fistulid (ebanormaalne ühenduskanal organismi elundite vahel või elundi ja naha vahel ja all asuva struktuuri, näiteks kurgu ja hingetoru vahel). Sümptomid sõltuvad fistuli asukohast. Uute või ebatavaliste sümptomite tekkimisel, näiteks neelamisel kõhima hakkamisel, pidage nõu arstiga.
- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Järgmised kõrvaltoimed võivad tekkida, kui seda ravimit võetakse kombinatsioonis pembrolizumabiga:

Väga sageli (võib esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest)

- valgusisalduse muutused uriinianalüüsides (kõrge) ja kuseteede põletikud (sagenenud urineerimine ja valu urineerimisel)
- madal trombotsüütide arv veres, mis võib põhjustada haavandeid ja kehva haavade paranemist
- vere valgeliblede arvu vähenemine
- vere punaliblede arvu vähenemine
- kilpnäärme alatalitus (väsimus, kaalutõus, kõhukinnisus, külmatunne, kuiv nahk) ja kilpnääret stimuleeriva hormooni muutused vereanalüüsides (kõrge)
- kilpnäärme ületalitus (sümptomid võivad olla suur südame löögisagedus, higistamine ja kaalukaotus)
- kaltsiumisisalduse muutused vereanalüüsides (madal)
- kaaliumisisalduse muutused vereanalüüsides (madal)
- kolesteroolisisalduse muutused vereanalüüsides (kõrge)
- magneesiumisisalduse muutused vereanalüüsides (madal)
- isukaotus või kaalulangus
- pearinglus
- peavalu
- seljavalu
- kuiv, valulik või põletikuline suu, imeliku maitse tundmine
- veritsus (kõige sagedamini ninaverejooks, kuid ka muud tüüpi veritsused nagu näiteks veri uriinis, haavandid, igemete või sooleseina veritsemine)
- kõrge vererõhk
- kähe hääl
- halb enesetunne (iiveldus) ja oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu
- amülaasi aktiivsuse suurenemine (seedeptsessis osalev ensüüm)
- lipaasi aktiivsuse suurenemine (seedeptsessis osalev ensüüm)
- maksafunktsiooni vereanalüüsides muutused
- neerufunktsiooni vereanalüüsides muutused
- naha punetus, valulikkus ja higistamine kätel ja jalgadel (palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia)
- lööve
- liigese- või lihasevalu
- suur väsimus- või nõrkustunne
- jalgade tursed

Sageli (võib esineda kuni ühel inimesel kümnest)

- kehavedelike kadu (dehüdratsioon)
- unehäired
- südame puperdamine
- madal vererõhk
- vereklombid kopsudes (hingamisraskused, rinnavalu)
- kõhunäärme põletik

- pundunud või puhituse tunne
- seedehäired
- sapipõie põletik
- juuste kadu
- neerupuudulikkus
- halb enesetunne
- käärsoolepõletik (koliit)
- neerupealistes toodetavate hormoonide sekretsiooni vähenemine
- mulgustus (perforatsioon) maos või soolestikus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel sajast)

- peavalu, segasustunne, haigushood ja nägemise muutused
- infarkti sümptomid, sh tuimuse või nõrkuse tunne ühes kehapooles, tugev peavalu, segasus, kõneraskused, nägemise muutused või pearinglus
- mini-infarkt
- südamehaiguse sümptomid, sh rinnavalgu või -surve, valu kätes, seljas, kaelas või lõuas, õhupuudus, kiired või ebaregulaarsed südamelöögid, köhimine, sinakas huulte või sõrmede värv ja suur väsimustunne
- tõsised hingamisraskused ja rinnavalgu, mis on tingitud õhu lekkimisest kopsust rindkeresse, nii et kops ei saa õhuga täituda
- valulik infektsioon või ärritus päraku ümbruses
- anaalfistul (väike kanal, mis tekib päraku ja ümbritseva naha vahel)
- maksapuudulikkus või maksakahjustuse sümptomid, sh kollane nahk või silmavalgete kollaseks tõmbumine (kollatõbi) või unisus, segasus, kehv keskendumisvõime
- kuiv nahk, naha sügelus
- haava paranemise probleemid

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LENVIMAt säilitada

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida LENVIMA sisaldab

- Toimeaine on lenvatiniib.
 - LENVIMA 4 mg kõvakapslid. Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg lenvatiniibi (mesilaadina).
 - LENVIMA 10 mg kõvakapslid. Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg lenvatiniibi (mesilaadina).

- Teised koostisosad on kaltsiumkarbonaat, mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, talk. Kapslikest sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172). Trükitint sisaldab šellakit, musta raudoksiidi (E172), kaaliumhüdroksiidi, propüleenglükooli.

Kuidas LENVIMA välja näeb ja pakendi sisu

- 4 mg kapsel on kollakaspunase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta tindiga märgistus „C“ ja kehal „LENV 4 mg“.
- 10 mg kapsel on kollase keha ja kollakaspunase kaanega, ligikaudu 14,3 mm pikkune, kaanel musta tindiga märgistus „C“ ja kehal „LENV 10 mg“.
- Polüamiid-/alumiinium-/PVC-blistrid läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega pakendites, milles on 30, 60 või 90 kõvakapslit.
- Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
+370 5 2430444

България

Ewopharma AG
+359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0) 800 158 5
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
+36 1 200 46 50

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
+372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
+371 67450497

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
+40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel.