

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LENVIMA 4 mg cietās kapsulas
LENVIMA 10 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

LENVIMA 4 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 4 mg lenvatiniba (*lenvatinib*) (mesilāta veidā).

LENVIMA 10 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 10 mg lenvatiniba (*lenvatinib*) (mesilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

LENVIMA 4 mg cietās kapsulas

Dzeltenīgi sarkans korpuss un dzeltenīgi sarkans vāciņš, garums apmēram 14,3 mm, uz vāciņa melnas tintes marķējums “C”, bet uz korpusa – “LENV 4 mg”.

LENVIMA 10 mg cietās kapsulas

Dzeltens korpuss un dzeltenīgi sarkans vāciņš, garums apmēram 14,3 mm, uz vāciņa melnas tintes marķējums “C”, bet uz korpusa – “LENV 10 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diferencēts vairogdziedzera vēzis (DVV)

LENVIMA monoterapijas veidā ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar progresējošu, lokāli progresējošu vai metastātisku diferencētu (papillāru/folikulāru/Hirtla šūnu) vairogdziedzera vēzi (DVV), kas ir refraktāra pret terapiju ar radioaktīvo jodu (RAJ).

Hepatocelulāra karcinoma (HCC)

LENVIMA monoterapijas veidā ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar progresējošu vai nerezecējamu hepatocelulāru karcinomu (HCC), kuri iepriekš nav saņēmuši sistēmisku terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Endometrija vēzis (EV)

LENVIMA kombinācijā ar pembrolizumabu ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar progresējošu vai recidivējošu endometrija vēzi (EV), ja slimība progresē jebkādas platīnu saturošas terapijas laikā vai pēc šādas terapijas saņemšanas un šie pacienti nav kandidāti terapeitiskai ķirurģijai vai staru terapijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar LENVIMA jāsāk un jāuzrauga pretvēža līdzekļu lietošanā pieredzējušam veselības aprūpes speciālistam.

Pirms jebkādas lenvatiniba lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ir jāsāk optimāla sliktas dūšas, vemšanas un caurejas medicīniska ārstēšana. Lai samazinātu nieru darbības traucējumu vai mazspējas veidošanās risku, aktīvi jāārstē kuņģa-zarnu trakta toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ja pacients devu izlaidis un to nav iespējams lietot 12 stundu laikā, tad šī deva jāizlaiž, bet nākamā deva jālieto parastajā lietošanas laikā.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku uzlabošanos vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Diferencēts vairogdziedzera vēzis (DVV)

Lenvatiniba ieteicamā dienas deva ir 24 mg (divas 10 mg kapsulas un viena 4 mg kapsula) vienreiz dienā. Ja nepieciešams, dienas deva jāmaina atbilstoši devas/toksicitātes ārstēšanas plānam.

Devas pielāgošana un pārtraukšana DVV gadījumā

Blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai lenvatiniba terapijas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vieglu un vidēji smagu blakusparādību gadījumā (piemēram, 1. vai 2. pakāpes) lenvatiniba lietošanas pārtraukšana parasti nav nepieciešama, ja vien tās, neskatoties uz optimālu ārstēšanu, pacientam ir nepanesamas. Smagu (piemēram, 3. pakāpes) vai nepanesamu blakusparādību gadījumā lenvatiniba lietošana jāpārtrauc, līdz tās ir mazinājušās līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai.

Ar lenvatinibu saistītas toksicitātes gadījumā (skatīt 3. tabulu), pēc tam, kad blakusparādības ir pārgājušas/mazinājušās līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai, ārstēšana jāatsāk ar samazinātu lenvatiniba devu atbilstoši ieteikumiem 1. tabulā.

1. tabula. Devu pielāgošana salīdzinājumā ar lenvatiniba ieteicamo dienas devu pacientiem ar DVV^a		
Devas līmenis	Dienas deva	Kapsulu skaits
Ieteicamā dienas deva	24 mg iekšķīgi vienreiz dienā	Divas 10 mg kapsulas plus viena 4 mg kapsula
Pirmā devas samazināšana	20 mg iekšķīgi vienreiz dienā	Divas 10 mg kapsulas
Otrā devas samazināšana	14 mg iekšķīgi vienreiz dienā	Viena 10 mg kapsula plus viena 4 mg kapsula
Trešā devas samazināšana	10 mg iekšķīgi vienreiz dienā ^a	Viena 10 mg kapsula
a: Turpmāka devas samazināšana jāapsver katram pacientam atsevišķi, jo dati par devām, kas mazākas par 10 mg, ir ierobežoti.		

Ārstēšana ir jāpārtrauc dzīvībai bīstamu reakciju gadījumā (piemēram, 4. pakāpes), izņemot normai neatbilstošus laboratorisko analīžu rezultātus, ko neuzskata par dzīvībai bīstamiem un kuru gadījumā tie ir jāārstē tāpat kā smagas reakcijas (piemēram, 3. pakāpes).

Hepatoceļulāra karcinoma

Lenvatiniba ieteicamā dienas deva ir 8 mg (divas 4 mg kapsulas) vienreiz dienā pacientiem ar ķermeņa masu < 60 kg un 12 mg (trīs 4 mg kapsulas) vienreiz dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 60 kg.

Devas pielāgošana pamatojas tikai uz novēroto toksicitāti, nevis ķermeņa masas izmaiņām ārstēšanas laikā. Ja nepieciešams, dienas deva jāmaina atbilstoši devas/toksicitātes ārstēšanas plānam.

Devas pielāgošana un pārtraukšana HCC gadījumā

Dažu blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai lenvatiniba terapijas pārtraukšana. Vieglu un vidēji smagu blakusparādību gadījumā (piemēram, 1. vai 2. pakāpes) lenvatiniba lietošanas pārtraukšana parasti nav nepieciešama, ja vien tās, neskatoties uz optimālu ārstēšanu, pacientam ir nepanesamas. Ar lenvatinibu saistīto toksicitāti skatīt 4. tabulā. Sīkāka informācija par novērošanu, devas pielāgošanu un lietošanas pārtraukšanu ir sniegta 2. tabulā.

2. tabula. Devu pielāgošana salīdzinājumā ar lenvatiniba ieteicamo dienas devu pacientiem ar HCC			
Sākuma deva		≥60 kg ķM 12 mg (trīs 4 mg kapsulas iekšķīgi vienreiz dienā)	<60 kg ķM 8 mg (divas 4 mg kapsulas iekšķīgi vienreiz dienā)
Pastāvīga vai nepanesama 2. pakāpes vai 3.pakāpes toksicitāte^a			
Blakusparādība	Pielāgošana	Koriģētā deva^b (≥60 kg ķM)	Koriģētā deva^b (<60 kg ķM)
Pirmreizējs notikums ^c	Pārtraukt, līdz reakcija mazinājusies līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai ^d	8 mg (divas 4 mg kapsulas) iekšķīgi vienreiz dienā	4 mg (viena 4 mg kapsula) iekšķīgi vienreiz dienā
Otrais notikums (tāda pati vai jauna blakusparādība)	Pārtraukt, līdz reakcija mazinājusies līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai ^d	4 mg (viena 4 mg kapsula) iekšķīgi vienreiz dienā	4 mg (viena 4 mg kapsula) iekšķīgi pārdienās
Trešais notikums (tāda pati vai jauna blakusparādība)	Pārtraukt, līdz reakcija mazinājusies līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai ^d	4 mg (viena 4 mg kapsula) iekšķīgi pārdienās	Pārtraukt
Dzīvībai bīstama toksicitāte (4.pakāpe): pārtraukt^e			
a: Pirms pārtraukšanas vai devas mazināšanas uzsākt sliktas dūšas, vemšanas vai caurejas ārstēšanu. b: Samaziniet devu secīgi, pamatojoties uz iepriekšējo devu (12 mg, 8 mg, 4 mg vai 4 mg pārdienās). c: Hematoloģiska toksicitāte vai proteīnūrija – nav nepieciešama devas pielāgošana pirmreizēja notikuma gadījumā. d: Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā devas lietošanu var atsākt pēc samazināšanās līdz 2. pakāpei; a.proteīnūrijas gadījumā atsākt, kad tā mazinās līdz 2 g/24 stundās. e: Izņemot normai neatbilstošus laboratorisko analīžu rezultātus, ko neuzskata par dzīvībai bīstamiem un kuru gadījumā tie ir jāārstē kā 3. pakāpes reakcijas.			

Blakusparādību pakāpes noteiktas atbilstoši Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute – NCI*) vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*).

Endometrija vēzis (EV)

LENVIMA ieteicamā deva ir 20 mg iekšķīgi vienreiz dienā kombinācijā ar pembrolizumabu devā 200 mg vienreiz 3 nedēļās vai 400 mg vienreiz 6 nedēļās, to ievadot 30 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā. Terapiju ieteicams turpināt līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildu informāciju par dozēšanu skatīt pembrolizumaba zāļu aprakstā (ZA).

Devas pielāgošana un pārtraukšana EV gadījumā

Ar lenvatinibu saistīto toksicitāti skatīt 4. tabulā. Lietojot LENVIMA kombinācijā ar pembrolizumabu, LENVIMA deva ir jāizlaiž, jāsamazina vai terapija jāpārtrauc atbilstoši noteiktajām indikācijām (skatīt 3. tabulu). Izlaidiet pembrolizumaba devu vai pārtrauciet tā terapiju saskaņā ar norādījumiem pembrolizumaba zāļu aprakstā. Pembrolizumaba devas samazināšana nav ieteicama.

3. tabula. Devu pielāgošana salīdzinājumā ar lenvatiniba ieteicamo dienas devu pacientiem ar EC^a		
Sākuma deva kombinācijā ar pembrolizumabu		20 mg iekšķīgi vienreiz dienā (divas 10 mg kapsulas)
Pastāvīga vai nepanesama 2. pakāpes vai 3.pakāpes toksicitāte		
Blakusparādība	Pielāgošana	Koriģētā deva
Pirmreizējs notikums	Pārtraukt, līdz reakcija mazinājusies līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai	14 mg iekšķīgi vienreiz dienā (viena 10 mg kapsula + viena 4 mg kapsula)
Otrais notikums (tāda pati vai jauna blakusparādība)	Pārtraukt, līdz reakcija mazinājusies līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai	10 mg iekšķīgi vienreiz dienā (viena 10 mg kapsula)
Trešais notikums (tāda pati vai jauna blakusparādība)	Pārtraukt, līdz reakcija mazinājusies līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai	8 mg iekšķīgi vienreiz dienā (divas 4 mg kapsulas)
Dzīvībai bīstama toksicitāte (4.pakāpe): pārtraukt^b		
a: Ir pieejami ierobežoti dati par devām, kas mazākas par 8 mg. b: Dzīvībai bīstamu reakciju gadījumā ārstēšana jāpārtrauc (piemēram, 4.pakāpes toksicitāte), izņemot normai neatbilstošus laboratorisko analīžu rezultātus, ko neuzskata par dzīvībai bīstamiem un kuru gadījumā tie ir jāārstē kā smagas reakcijas (piemēram, 3. pakāpes).		

4. tabula. Blakusparādības, kuru gadījumā nepieciešama lenvatiniba devas pielāgošana			
Blakusparādība	Smaguma pakāpe	Rīcība	Devas samazināšana un lenvatiniba lietošanas atsākšana
Hipertensija	3. pakāpe (neskatoties uz optimālu antihipertensīvo terapiju)	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0., 1. vai 2. pakāpei. Skatīt sīkākus norādījumus 5 tabulā 4.4. apakšpunktā
	4. pakāpe	Izbeigt lenvatiniba terapiju	Neatsākt
Proteīnūrija	≥ 2 g/24 stundas	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz mazāk nekā 2 g/24 stundas
Nefrotiskais sindroms	-----	Izbeigt lenvatiniba terapiju	Neatsākt
Nieru darbības traucējumi vai mazspēja	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stadijai
	4. pakāpe*	Izbeigt lenvatiniba terapiju	Neatsākt

4. tabula. Blakusparādības, kuru gadījumā nepieciešama lenvatinība devas pielāgošana			
Blakusparādība	Smaguma pakāpe	Rīcība	Devas samazināšana un lenvatinība lietošanas atsākšana
Sirds funkcijas traucējumi	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējai stāvoklim
	4. pakāpe	Izbeigt lenvatinība terapiju	Neatsākt
PRES/RPLS	Jebkura pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Apsvērt iespēju atsākt mazākas devas lietošanu, ja samazinās līdz 0.–1. pakāpei
Hepatotoksicitāte	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe*	Izbeigt lenvatinība terapiju	Neatsākt
Arteriālā trombembolija	Jebkura pakāpe	Izbeigt lenvatinība terapiju	Neatsākt
Asiņošana	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei
	4. pakāpe	Izbeigt lenvatinība terapiju	Neatsākt
Kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistula	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe	Izbeigt lenvatinība terapiju	Neatsākt
Ar kuņģa-zarnu traktu nesaistīta fistula	4. pakāpe	Izbeigt lenvatinība terapiju	Neatsākt
QT intervāla pagarināšanās	> 500 ms	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz < 480 ms vai līdz sākotnējam stāvoklim
Caureja	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai līdz sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe (kaut arī tiek ārstēta)	Izbeigt lenvatinība terapiju	Neatsākt
* 4. pakāpes normai neatbilstošus laboratorisko analīžu rezultātus, ko neuzskata par dzīvībai bīstamiem, var ārstēt tāpat kā smagas reakcijas (piemēram, 3. pakāpes).			

Īpašas pacientu grupas

DVV

Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā, aziātu rases pacientiem, pacientiem ar blakusslimībām (piemēram, hipertensiju un aknu vai nieru darbības traucējumiem) vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 60 kg, ir sliktāka lenvatinība panesība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem, izņemot tos, kuriem ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi (skatīt tālāk) ārstēšana jāsāk ar ieteicamo 24 mg devu, pēc tam devu papildus pielāgojot atbilstoši individuālajai panesībai.

HCC

Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā, baltās rases vai sieviešu dzimuma pacientiem, vai pacientiem ar sliktākiem sākotnējiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A* rādītājs 6 salīdzinājumā ar 5) ir sliktāka lenvatinība panesība.

Pacientiem ar HCC, izņemot tos, kuriem ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi vai smagi nieru darbības traucējumi, ārstēšana jāsāk ar ieteicamo sākuma devu 8 mg (divas 4 mg kapsulas)

ķermeņa masai <60 kg un 12 mg (trīs 4 mg kapsulas) ķermeņa masai ≥ 60 kg, pēc tam devu papildus pielāgojot atbilstoši individuālajai panesībai.

Pacienti ar hipertensiju

Pirms ārstēšanas ar lenvatinibu asinsspiedienam jābūt labi kontrolētam, ārstēšanas laikā tas regulāri jāmonitorē (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

DVV

Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* pakāpes) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh B* pakāpes) aknu darbības traucējumiem sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši aknu darbībai. Pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C* pakāpes) aknu darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 14 mg vienreiz dienā. Turpmāka devas pielāgošana var būt nepieciešama atbilstoši individuālajai panesībai. Skatīt arī 4.8. apakšpunktu.

HCC

HCC pētījumā iesaistītajās pacientu grupās pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* pakāpes) aknu darbības traucējumiem nebija nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši aknu darbībai. Pieejamie ļoti ierobežotie dati nav pietiekami, lai varētu ieteikt devu HCC pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B* pakāpe). Šiem pacientiem ieteicama rūpīga vispārēja drošuma novērošana (skatīt 4.4 un 5.2. apakšpunktu). Lenvatinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C* pakāpes) aknu darbības traucējumiem, un tas nav ieteicams lietošanai šiem pacientiem.

EK

Ir pieejami ierobežoti dati par lenvatiniba un pembrolizumaba kombinācijas lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* pakāpes) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh B* pakāpes) aknu darbības traucējumiem kombinācijas sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši aknu darbībai. Pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C* pakāpes) aknu darbības traucējumiem ieteicamā lenvatiniba sākuma deva ir 10 mg vienreiz dienā. Lūdzu, skatiet informāciju pembrolizumaba zāļu aprakstā par devas pielāgošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Turpmāka devas pielāgošana var būt nepieciešama atbilstoši individuālajai panesībai.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

DVV

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši nieru darbībai. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 14 mg vienreiz dienā. Turpmāka devas pielāgošana var būt nepieciešama atbilstoši individuālajai panesībai. Lenvatiniba lietošana pacientiem ar terminālu nieru mazspēju nav pētīta, tāpēc šādiem pacientiem tā nav ieteicama (skatīt 4.8. apakšpunktu).

HCC

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo nieru darbībai. Pieejamie dati neļauj sniegt ieteikumus par devu pacientiem ar HCC un smagiem nieru darbības traucējumiem.

EK

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši nieru darbībai. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā lenvatiniba

sākuma deva ir 10 mg vienreiz dienā. Lūdzu, skatiet informāciju pembrolizumaba zāļu aprakstā par devas pielāgošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Turpmāka devas pielāgošana var būt nepieciešama atbilstoši individuālajai panesībai. Lenvatiniba lietošana pacientiem ar terminālu nieru mazspēju nav pētīta, tāpēc šādiem pacientiem tā nav ieteicama.

Gados vecāki cilvēki

Sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši vecumam. Pieejamie dati par lietošanu ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lenvatiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, nav pierādīti. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēto drošuma apsvērumu dēļ lenvatinibu nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Rase

Sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši rasei (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati par lietošanu citās etniskās piederības pacientiem, izņemot balto vai aziātu rasi, ir ierobežoti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Lenvatinibs paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jālieto aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Aprūpētāji nedrīkst atvērt kapsulu, lai izvairītos no kapsulas satura atkārtotas iedarbības.

Lenvatiniba kapsulas var norīt veselas, uzdzerot ūdeni, vai arī lietot kā suspensiju, kas sagatavota, izšķīdinot veselu(-as) kapsulu(-as) ūdenī, ābolu sulā vai pienā. Suspensiju var lietot norijot vai caur barošanas caurulīti. Ja suspensija tiek lietota caur barošanas caurulīti, tā ir jāsadaga ūdenī (skatīt 6.6. apakšpunktu par suspensijas sagatavošanu un lietošanu).

Ja lenvatiniba suspensija netiek lietota uzreiz pēc sagatavošanas, to var glabāt slēgtā traukā ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas. Pēc izņemšanas no ledusskapja suspensija pirms lietošanas ir aptuveni 30 sekundes jāsakrata. Ja suspensija netiek izlietota 24 stundu laikā, tā ir jāizlej.

Informāciju par lietošanu kombinācijā ar pembrolizumabu skatiet pembrolizumaba zāļu aprakstā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipertensija

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par hipertensiju, kas parasti novērota ārstēšanas kursa sākumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar lenvatinibu asinsspiedienam (AS) jābūt labi kontrolētam, un, ja ir zināms, ka pacientam ir hipertensija, viņam ir jālieto antihipertensīvā terapija stabilās devās vismaz 1 nedēļu pirms lenvatiniba terapijas. Ir ziņots par nopietnām komplikācijām saistībā ar nepilnvērtīgi kontrolētu hipertensiju, tai skaitā aortas disekciju. Hipertensijas agrīna atklāšana un efektīva ārstēšana ir svarīga, lai samazinātu nepieciešamību pārtraukt lenvatiniba lietošanu un samazināt tā devu. Antihipertensīvo līdzekļu lietošana ir jāpārbauda, tiklīdz ir apstiprināts

paaugstināts AS. AS jākontrolē pēc 1 nedēļu ilgas ārstēšanas ar lenvatinibu, pēc tam ik pēc 2 nedēļām pirmos 2 mēnešus, tad katru mēnesi. Antihipertensīvā terapija ir jāizvēlas atbilstoši pacienta klīniskajai situācijai un standarta medicīniskajai praksei. Iepriekš normotensīvām personām, kurām tiek konstatēts paaugstināts AS, ir jāuzsāk monoterapija ar vienas no antihipertensīvo zāļu klašu zālēm. Pacientiem, kuri jau lieto antihipertensīvās zāles, ja nepieciešams, var palielināt līdz šim lietoto zāļu devu vai arī pievienot vienu vai vairākus citus antihipertensīvās klases līdzekļus. Ja nepieciešams, hipertensija jāārstē atbilstoši ieteikumiem 5. tabulā.

5. tabula. Ieteicamā hipertensijas ārstēšana	
Asinsspiediena (AS) līmenis	Ieteicamā darbība
Sistoliskais AS no ≥ 140 mmHg līdz < 160 mmHg vai diastoliskais AS no ≥ 90 mmHg līdz < 100 mmHg	Turpināt lenvatiniba lietošanu un sākt antihipertensīvo terapiju, ja pacientam tāda vēl nav ordinēta VAI Turpināt lenvatiniba lietošanu un palielināt pašreizējā antihipertensīvā līdzekļa devu vai sākt papildu antihipertensīvo terapiju
Sistoliskais AS ≥ 160 mmHg vai diastoliskais AS ≥ 100 mmHg, lai gan antihipertensīvā terapija ir optimāla	1. Pārtraukt lenvatiniba lietošanu. 2. Kad sistoliskais AS ≤ 150 mmHg, diastoliskais AS ≤ 95 mmHg un pacients vismaz 48 stundas lietojis stabilu antihipertensīvā līdzekļa devu, atsākt lenvatiniba lietošanu mazākā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu)
Dzīvībai bīstamas sekas (ļauņdabīga hipertensija, neiroloģisks deficīts vai hipertensīvā krīze)	Indicēta neatliekama iejaukšanās. Pārtraukt lenvatiniba lietošanu un uzsākt atbilstošu medicīnisku ārstēšanu

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms lenvatiniba terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Proteīnūrija

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par proteīnūriju, kas parasti novērota ārstēšanas kursa sākumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Regulāri jākontrolē olbaltumvielu daudzums urīnā. Ja urīna analīzēs ar teststrēmeli konstatēta proteīnūrija $\geq 2+$, var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par nefrotisko sindromu. Lenvatiniba lietošana ir jāpārtrauc nefrotiska sindroma gadījumā.

Hepatotoksicitāte

Ar lenvatinibu ārstētiem DVV pacientiem visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas saistītas ar aknām, bija alanīnaminotransferāzes (ALAT), aspartātaminotransferāzes (ASAT) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ar lenvatinibu ārstētiem DVV pacientiem ziņots par aknu mazspēju un akūtu

hepatītu (< 1%; skatīt 4.8. apakšpunktu). Par aknu mazspējas gadījumiem parasti ziņots pacientiem ar progresējošu metastātisku slimību ar metastāzēm aknās.

HCC pacientiem, kuri REFLECT pētījumā tika ārstēti ar lenvatinibu, biežāk bija ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar aknām, tai skaitā aknu encefalopātiju un aknu mazspēju (ieskaitot letālas reakcijas) (skatīt 4.8. apakšpunktu) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri ārstēti ar sorafenibu. Pacientiem ar smagākiem aknu darbības traucējumiem un/vai lielāku aknu audzēja slodzi sākotnējā stāvoklī bija augstāks aknu encefalopātijas un aknu mazspējas attīstības risks. Aknu encefalopātija biežāk attīstījās arī 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Aptuveni par pusi no aknu mazspējas gadījumiem un vienu trešdaļu no aknu encefalopātijas gadījumiem bija ziņots pacientiem ar slimības progresēšanu.

Dati HCC pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh B* pakāpes) aknu darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti, un šobrīd nav pieejami dati par HCC pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C* pakāpes) aknu darbības traucējumiem. Tā kā lenvatinibs galvenokārt eliminējas aknu metabolisma ceļā, paredzams, ka pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem būs palielināta iedarbība.

EV pacientiem, kuri tika ārstēti ar lenvatinibu un pembrolizumabu, biežāk ziņotās blakusparādības, kas saistītas ar aknām, bija alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās. Pacientiem ar EV, kas ārstēti ar lenvatinibu un pembrolizumabu, ziņots par aknu mazspēju un hepatītu (<1%; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ieteicama rūpīga vispārēja drošuma kontrole (skatīt arī 4.2 un 5.2. apakšpunktu). Aknu funkcionālo testu rādītāji jākontrolē pirms ārstēšanas sākuma, pēc tam ik pēc 2 nedēļām pirmos 2 mēnešus, tad ārstēšanas laikā katru mēnesi. Pacienti ar HCC jānovēro, vai nepasliktinās aknu darbība, tai skaitā aknu encefalopātija. Hepatotoksicitātes gadījumā var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru mazspēja un darbības traucējumi

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Primārais konstatētais riska faktors bija kuņģa-zarnu trakta toksicitātes izraisīta dehidratācija un/vai hipovolēmija. Lai mazinātu nieru darbības traucējumu vai nieru mazspējas veidošanās risku, aktīvi jāārstē kuņģa-zarnu trakta toksicitāte. Var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientiem ir smagi nieru darbības traucējumi, lenvatiniba sākotnējā deva jāpielāgo (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Caureja

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem bieži ziņots par caureju, kas parasti novērota ārstēšanas kursa sākumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nekavējoties jāsāk medicīniska caurejas ārstēšana, lai novērstu dehidratāciju. Lenvatiniba lietošana ir jāizbeidz, ja 4. pakāpes caureja saglabājas, neskatoties uz medikamentozu ārstēšanu.

Sirds funkcijas traucējumi

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par sirds mazspēju (< 1%) un samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai viņiem nerodas sirds dekompensācijas klīniskie simptomi vai pazīmes, jo var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)/atgriezeniskas mugurējas leikoencefalopātijas sindroms (RPLS)

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par PRES, ko pazīst arī kā RPLS (< 1%; skatīt 4.8. apakšpunktu). PRES ir neiroloģisks traucējums, kas var izpausties ar galvassāpēm, krampjiem, letargiju, apjukumu, garīgo funkciju izmaiņām, aklumu un citiem redzes vai neiroloģiskiem traucējumiem. Iespējama viegla līdz smaga hipertensija. Lai apstiprinātu PRES diagnozi, nepieciešams magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas izmeklējums. Asinsspiediens jākontrolē ar piemērotiem līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar PRES pazīmēm vai simptomiem var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Arteriāla trombembolija

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par arteriālu trombemboliju (cerebrovaskulāriem traucējumiem, pārejošu išēmisku lēkmi un miokarda infarktu) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lenvatinibs nav pētīts pacientiem, kuriem iepriekšējos 6 mēnešos bijusi arteriāla trombembolija, tāpēc šādiem pacientiem tas jālieto piesardzīgi. Lēmums par ārstēšanu jāpieņem atbilstoši konkrētā pacienta ieguvumu/riska novērtējumam. Lenvatiniba lietošana ir jāpārtrauc pēc arteriālas trombozes notikuma.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā lenvatiniba lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pašlaik nav zināms, vai lenvatinibs paaugstina trombemboliju risku, ja to kombinē ar perorālās kontracepcijas līdzekļiem.

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā ir ziņots par nopietniem ar audzējiem saistītiem asiņošanas gadījumiem, tai skaitā letāliem asiņošanas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas uzraudzībā nopietna un letāla miega artērijas asiņošana biežāk tika novērota pacientiem ar anaplastisko vairogdziedzera vēzi (AVK) nekā ar DVK vai citu audzēja veidu. Ir jāapsver audzēja invāzijas/infiltrācijas pakāpe lielajos asinsvados (piemēram, miega artērijā), ņemot vērā iespējamo smagas asiņošanas risku, kas saistīts ar audzēja samazināšanos/nekrozi pēc lenvatiniba terapijas. Daži asiņošanas gadījumi bija sekundāri pēc audzēja samazināšanās un fistulas, piemēram, traheozofageālās fistulas, veidošanās. Dažiem pacientiem ar vai bez metastāzēm smadzenēs ir ziņots par letālas intrakraniālas asiņošanas gadījumiem. Ir ziņots arī par asiņošanu citās vietās, ne smadzenēs (piemēram, trahejā, intraabdomināli, plaušās). Ziņots par vienu letālu aknu audzēja asiņošanas gadījumu pacientam ar HCC.

Pirms terapijas uzsākšanas ar lenvatinibu pacientiem ar aknu cirozi standarta izmeklēšanas ietvaros jāveic barības vada varikozo vēnu skrīnings un tam sekojoša ārstēšana.

Asiņošanas gadījumā var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu, 3. tabulu).

Kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistulas veidošanās

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforāciju vai fistulām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairākumā gadījumu kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistulas radās pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, iepriekš veiktu operāciju vai staru terapiju. Kuņģa-zarnu trakta perforācijas un fistulas gadījumā var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar kuņģa-zarnu traktu nesaistīta fistula

Pacientiem, kuri ārstēti ar lenvatinibu, var būt paaugstināts fistulu attīstības risks. Fistulas veidošanās vai palielināšanās gadījumi citās ķermeņa daļās, izņemot kuņģi vai zarnu traktā, tika novēroti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē (piemēram, trahejas, trahejas-barības vada, barības vada, ādas, sieviešu dzimumorgānu trakta fistulas). Papildus ir ziņots par pneimotoraksu ar skaidrām bronhopleirālās fistulas pazīmēm vai bez tām. Daži ziņojumi par fistulu un pneimotoraksu bija saistīti ar audzēja regresiju vai nekrozi. Iepriekšēja operācija un staru terapija var būt veicinošie riska faktori. Metastāzes plaušās arī var paaugstināt pneimotoraksa risku. Lenvatiniba lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar fistulu, lai izvairītos no pasliktināšanās, un lenvatiniba lietošana pilnīgi jāpārtrauc pacientiem ar barības vada vai traheobronhiālā trakta iesaisti un jebkādu 4. pakāpes fistulu (skatīt 4.2. apakšpunktu); ir pieejama ierobežota informācija par devas pārtraukšanu vai samazināšanu citu gadījumu ārstēšanā, taču dažos gadījumos tika novērota pasliktināšanās, un ir jāievēro piesardzība. Lenvatiniba, tāpat kā citu tās klases zāļu lietošana, var nelabvēlīgi ietekmēt brūces dzīšanas procesu.

QT intervāla pagarināšanās

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par lielāku QT/QTc intervāla pagarināšanās sastopamību nekā pacientiem, kas saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu). Elektrokardiogrammas jākontrolē sākotnējā stāvoklī un periodiski ārstēšanas laikā visiem pacientiem, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar iedzimtu pagarinātu QT intervāla sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, bradikārijām, kā arī pacientiem, kuri lieto QT intervālu pagarināšanas zāles, piemēram, I a un III klases antiaritmiskos līdzekļus. Lenvatiniba lietošana jāpārtrauc gadījumā, ja QT intervāla pagarināšanās ir > 500 ms. Lenvatiniba lietošana jāatsāk samazinātā devā, kad QTc pagarināšanās ir samazinājusies līdz < 480 ms vai līdz sākotnējam stāvoklim.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi, piemēram, hipokaliēmija, hipokalcēmija vai hipomagnēmija, paaugstina QT intervāla pagarināšanās risku; tāpēc visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jākontrolē un jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi. Terapijas laikā periodiski jākontrolē EKG un elektrolītu (magnija, kālija un kalcija) līmenis. Lenvatiniba terapijas laikā kalcija līmenis asinīs jākontrolē vismaz vienu reizi mēnesī, un, ja nepieciešams, kalcijš ir jāaizvieto. Lenvatiniba devas lietošana ir jāpārtrauc, vai arī, ja nepieciešams, deva ir jāpielāgo atkarībā no smaguma pakāpes, EKG izmaiņu esamības un hipokalcēmijas noturības.

Vairogdziedzeri stimulējošā hormona nomākuma traucējumi/vairogdziedzera funkcijas traucējumi

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par hipotireozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairogdziedzera darbība jākontrolē pirms ārstēšanas sākuma un periodiski lenvatiniba terapijas laikā. Hipotireoze jāārstē atbilstoši standarta medicīniskajai praksei, lai uzturētu normālu vairogdziedzera darbības stāvokli.

Lenvatinibs vājina eksogēnu vairogdziedzera hormonu nomākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Regulāri jākontrolē vairogdziedzeri stimulējošā hormona (*Thyroid Stimulating Hormone – TSH*) līmenis un jāpielāgo vairogdziedzera hormonu aizstājterapija, lai sasniegtu atbilstošus TSH līmeņus, saskaņā ar pacienta terapijas mērķi.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Oficiāli pētījumi par lenvatiniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Par traucētu brūču dzīšanu ir ziņots pacientiem, kuri lieto lenvatinibu. Īslaicīga lenvatiniba lietošanas pārtraukšana ir jāapsver pacientiem, kuriem veic nopietnas ķirurģiskās procedūras. Ir pieejama ierobežota klīniskā pieredze par laiku līdz lenvatiniba lietošanas atsākšanai pēc nopietnas ķirurģiskās procedūras. Tāpēc lēmums par lenvatiniba lietošanas atsākšanu pēc nopietnas ķirurģiskās procedūras ir jāpamato ar atbilstošas brūču dzīšanas klīnisko novērtējumu.

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Ir ziņots par ŽON gadījumiem ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem. Saskaņā ar ziņojumiem daži gadījumi konstatēti pacientiem, kas iepriekš vai vienlaicīgi saņēmuši kaulu ārstēšanai paredzētus antiresorbcijas līdzekļus un/vai citus angiogēnēzes inhibitorus (piemēram, bevacizumabu, TKI, mTOR inhibitorus). Tāpēc jāievēro piesardzība, lietojot lenvatinibu pirms, pēc vai vienlaicīgi ar antiresorbcijas līdzekļiem un/vai citiem angiogēnēzes inhibitoriem.

Viens no identificētiem riska faktoriem ir invazīvas zobārstniecības procedūras. Pirms ārstēšanas ar lenvatinibu jāapsver nepieciešamība veikt zobu izmeklējumus un atbilstošus profilaktiskus zobārstniecības pasākumus. Pacientiem, kas iepriekš saņēmuši vai šobrīd saņem intravenozi lietojamus bisfosfonātus, iespēju robežās jāizvairās veikt invazīvas zobārstniecības procedūras (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja līzes sindroms (TLS)

Lenvatinibs var izraisīt audzēja līzes sindromu (*Tumour lysis syndrome*, TLS), kas var būt letāls. TLS riska faktori ietver (bet ne tikai) augstu audzēja slodzi, iepriekšējus nieru darbības traucējumus un dehidratāciju. Šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga un nekavējoties jāārstē, ja klīniski indicēts, un jāapsver profilaktiska hidratācija.

Īpašas pacientu grupas

Pieejamie dati par lietošanu citas etniskās piederības pacientiem, izņemot balto vai aziātu rasi, un ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti. Ņemot vērā sliktāku lenvatiniba panesību aziātu rases pacientiem un gados vecākiem pacientiem, šādiem pacientiem lenvatinibs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Datu par lenvatiniba lietošanu uzreiz pēc sorafeniba vai citām pretvēža zālēm nav, un ir iespējams kumulējošas toksicitātes risks, ja vien starp terapijām neievēro pietiekami ilgu zāļu izvadīšanas laiku. Minimālais zāļu izvadīšanas laiks klīniskajos pētījumos bija 4 nedēļas.

Pacienti ar ECOG PS ≥ 2 tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem (izņemot vairogdziedzera vēža gadījumā).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz lenvatinibu

Kīmijterapijas līdzekļi

Lenvatiniba, karboplatīna un paklitaksela vienlaicīga lietošana būtiski neietekmē šo 3 vielu farmakokinētiku.

Lenvatiniba ietekme uz citām zālēm

Klīniskais zāļu mijiedarbības (KZM) pētījums vēža pacientiem uzrādīja, ka midazolama (jutīgs CYP3A4 un Pgp substrāts) koncentrācija plazmā nemainījās lenvatiniba klātbūtnē. Tāpēc nav paredzama nozīmīga zāļu mijiedarbība starp lenvatinibu un citiem CYP3A4/Pgp substrātiem.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Pašlaik nav zināms, vai lenvatinibs var mazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tāpēc sievietēm, kas lieto perorālos hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā lenvatinība lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc terapijas kursa beigām jāizsargās no grūtniecības un jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Pašlaik nav zināms, vai lenvatinibs var mazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tāpēc sievietēm, kas lieto perorālos hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto barjermetode.

Grūtniecība

Dati par lenvatinība lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Lietojot žurkām un trušiem, lenvatinibs bija embriotoksisks un teratogēns (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lenvatinību grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, un vispirms rūpīgi jāizvērtē nepieciešamība mātei un risks auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lenvatinibs izdalās cilvēka pienā. Lenvatinibs un tā metabolīti izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem, tāpēc lenvatinibs ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ietekme uz cilvēku nav zināma. Tomēr žurkām, suņiem un pētiķiem ir novērota toksiska ietekme uz sēkliniekiem un olnīcām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamu parādību, piemēram, noguruma un reiboņa, dēļ lenvatinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kam rodas šādi simptomi, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

DVV

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (rodas $\geq 30\%$ pacientu) ir hipertensija (68,6%), caureja (62,8%), samazināta ēstgriba (51,5%), samazināta ķermeņa masa (49,1%), nogurums (45,8%), slikta dūša (44,5%), proteīnūrija (36,9%), stomatīts (35,8%), vemšana (34,5%), disfonija (34,1%), galvassāpes (34,1%) un palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPE) (32,7%). Hipertensija un proteīnūrija rodas lenvatinība kursa sākumā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Lielākā daļa 3.–4. pakāpes nevēlamo blakusparādību radās ārstēšanas pirmajos 6 mēnešos, izņemot caureju, ko novēroja visu ārstēšanas laiku, un ķermeņa masas zudumu, kas laika gaitā akumulējās.

Vissvarīgākās nopietnās blakusparādības bija nieru mazspēja un darbības traucējumi (2,4%), arteriāla trombembolija (3,9%), sirds mazspēja (0,7%), intrakraniāla audzēja asiņošana (0,7%), PRES/RPLS (0,2%), aknu mazspēja (0,2%) un arteriāla trombembolija (cerebrovaskulāri traucējumi) (1,1%), pārejoša išēmiska lēkme (0,7%) un miokarda infarkts (0,9%).

452 pacientiem, kuriem bija pret RAJ refraktāra DVV, nevēlamas reakcijas dēļ veiktie pasākumi bija devas samazināšana un zāļu lietošanas pārtraukšana – attiecīgi 63,1% un 19,5% pacientu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk samazināja devu ($\geq 5\%$ pacientu), bija hipertensija, proteīnūrija, caureja, nogurums, PPE, samazināta ķermeņa masa un samazināta ēstgriba. Nevēlamās

blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pārtrauca lenvatiniba lietošanu, bija proteīnūrija, astēnija, hipertensija, cerebrovaskulāri traucējumi, caureja un plaušu embolija.

HCC

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (rodas $\geq 30\%$ pacientu) ir hipertensija (44,0%), caureja (31,8%), samazināta ēstgriba (34,9%), nogurums (30,6%) un samazināta ķermeņa masa (30,4%).

Vissvarīgākās nopietnās blakusparādības bija aknu mazspēja (2,8%), aknu encefalopātija (4,6%), asiņošana no barības vada vēnām (1,4%), cerebrāla asiņošana (0,6%), arteriāla trombembolija (2,0%), tai skaitā miokarda infarkts (0,8%), cerebrāls infarkts (0,4%) un cerebrovaskulāri traucējumi (0,4%), un nieru mazspēja/darbības traucējumi (1,4%). Pacienti ar HCC bija lielāka samazināta neitrofilo leukocītu skaita sastopamība (8,7% lietojot lenvatinibu, salīdzinot ar ne-HCC audzēju veidiem (1,4%)), kas nebija saistīts ar infekciju, sepsi vai bakteriālo peritonītu.

496 pacientiem ar HCC nevēlamās reakcijas dēļ veiktie pasākumi bija devas pielāgošana (pārtraukšana un samazināšana) un zāļu lietošanas pārtraukšana – attiecīgi 62,3% un 20,2% pacientu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pielāgoja devu ($\geq 5\%$ pacientu), bija samazināta ēstgriba, caureja, proteīnūrija, hipertensija, nogurums, PPE un samazināts trombocītu skaits. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ visbiežāk pārtrauca lenvatiniba lietošanu, bija aknu encefalopātija, nogurums, paaugstināts bilirubīns asinīs, proteīnūrija un aknu mazspēja.

EV

Lenvatiniba drošums kombinācijā ar pembrolizumabu ir novērtēta 530 pacientiem ar progresējošu EV, kuri saņēma 20 mg lenvatiniba vienreiz dienā un 200 mg pembrolizumaba vienreiz 3 nedēļās. Visbiežāk novērotās blakusparādības (rodas $\geq 20\%$ pacientu) bija hipertensija (63%), caureja (57%), hipotireoze (56%), slikta dūša (51%), samazināta ēstgriba (47%), vemšana (39%), nogurums (38%), samazināta ķermeņa masa (35%), sāpes locītavās jeb artralģija (33%), proteīnūrija (29%), aizcietējums (27%), galvassāpes (27%), urīnceļu infekcija (27%), disfonija (25%), sāpes vēderā (23%), astēnija (23%), plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms (23%), stomatīts (23%), anēmija (22%) un hipomagnēmija (20%).

Biežākās (rodas $\geq 5\%$ pacientu) smagas (≥ 3 . pakāpes) blakusparādības bija hipertensija (37,2%), samazināta ķermeņa masa (9,1%), caureja (8,1%), paaugstināts lipāzes līmenis (7,7%), samazināta ēstgriba (6,4%), astēnija (6%), nogurums (6%), hipokaliēmija (5,7%), anēmija (5,3%) un proteīnūrija (5,1%).

Nevēlamās blakusparādības dēļ lenvatiniba lietošana tika izbeigta 30,6% pacientu, un gan lenvatiniba, gan pembrolizumaba lietošana tika izbeigta 15,3% pacientu. Visbiežāk novērotās (rodas $\geq 1\%$ pacientu) blakusparādības, kuru dēļ tika izbeigta lenvatiniba lietošana, bija hipertensija (1,9%), caureja (1,3%), astēnija (1,3%), samazināta ēstgriba (1,3%), proteīnūrija (1,3%) un samazināta ķermeņa masa (1,1%).

Nevēlamās blakusparādības dēļ lenvatiniba devu pārtrauca 63,2% pacientu. Lenvatiniba un pembrolizumaba lietošanas pārtraukšana blakusparādības dēļ notika 34,3% pacientu. Visbiežāk novērotās (rodas $\geq 5\%$ pacientu) blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta lenvatiniba deva, bija hipertensija (12,6%), caureja (11,5%), proteīnūrija (7,2%), vemšana (7%), nogurums (5,7%) un samazināta ēstgriba (5,7%).

Nevēlamās blakusparādības dēļ lenvatiniba devu samazināja 67,0% pacientu. Visbiežāk novērotās (rodas $\geq 5\%$ pacientu) nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta lenvatiniba deva, bija hipertensija (16,2%), caureja (12,5%), plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms (9,1%), nogurums (8,7%), proteīnūrija (7,7%), samazināta ēstgriba (6,6%), slikta dūša (5,5%), astēnija (5,1%) un samazināta ķermeņa masa (5,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Lenvatiniba drošuma profils monoterapijas veidā pamatojas uz 452 DVV pacientu un 496 HCC pacientu datiem, ļaujot raksturot tikai biežas nevēlamās blakusparādības DVV un HCC pacientiem. Šajā apakšpunktā minētās blakusparādības pamatojas uz DVV un HCC pacientu kopīgiem drošuma datiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lenvatiniba drošuma profils kombinētas terapijas veidā pamatojas uz 530 EV pacientu datiem, kuri ārstēti ar lenvatinibu kombinācijā ar pembrolizumabu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

6. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas DVV, HCC un EV klīniskajos pētījumos un par kurām ziņots saistībā ar lenvatiniba lietošanu pēcreģistrācijas periodā. Nevēlamo blakusparādību biežuma kategorija norāda viskonservatīvāko biežuma aprēķinu atsevišķās populācijās. Nevēlamās blakusparādības, par kurām zināms, lietojot lenvatinibu vai kombinētās terapijas komponentus atsevišķi, var rasties arī šo zāļu kombinētas ārstēšanas laikā, pat ja par šīm reakcijām nav ziņots kombinētas terapijas klīniskajos pētījumos.

Papildu informāciju par drošumu, lietojot lenvatinibu kombinētā terapijā, skatīt attiecīgā kombinētās terapijas komponenta (pembrolizumaba) zāļu aprakstā.

Biežums definēts šādi:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$);
- ļoti reti ($< 1/10\,000$);
- nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņotās blakusparādības[§]		
Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Lenvatinibs monoterapijā	Kombinācijā ar pembrolizumabu
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Urīnceļu infekcija	Urīnceļu infekcija
Retāk	Perineāls abscess	Perineāls abscess
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Trombocitopēnija ^{a, ‡} Limfopēnija ^{a, ‡} Leikopēnija ^{a, ‡} Neitropēnija ^{a, ‡}	Trombocitopēnija ^{a, ‡} Limfopēnija ^{a, ‡} Leikopēnija ^{a, ‡} Neitropēnija ^{a, ‡} Anēmija
Retāk	Liesas infarkts	
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Hipotireoze	Hipotireoze
	Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs ^{a, ‡}	Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs * Hipertireoze
Bieži		Virsnieru mazspēja
Retāk	Virsnieru mazspēja	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		

6. tabula. Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņotās blakusparādības [§]		
Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Lenvatinibs monoterapijā	Kombinācijā ar pembrolizumabu
Ļoti bieži	Hipokalcēmija ^{*,‡}	Hipokalcēmija ^{*,‡} Hipokaliēmija [‡]
	Hipokaliēmija [‡] Hiperholesterinēmija ^{b,‡} Hipomagnēmija ^{b,‡}	Hiperholesterinēmija ^{b,‡}
	Samazināta ķermeņa masa	Hipomagnēmija ^{b,‡}
	Samazināta ēstgriba	Samazināta ķermeņa masa Samazināta ēstgriba
Bieži	Dehidratācija	Dehidratācija
Reti	Audzēja līzes sindroms [†]	Audzēja līzes sindroms [†]
Psihiskie traucējumi		
Ļoti bieži	Bezmiegs	
Bieži		Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Reibonis	Reibonis
	Galvassāpes	Galvassāpes
	Garšas traucējumi	Garšas traucējumi
Bieži	Cerebrovaskulāri traucējumi [†]	
Retāk	Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms	Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms
	Monoparēze	Cerebrovaskulāri traucējumi [†]
	-Transitoriska išēmiska lēkme	Monoparēze
		Transitoriska išēmiska lēkme
Sirds funkcijas traucējumi		
Bieži	Miokarda infarkts ^{c,†}	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā
	Sirds mazspēja	
	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā	
	Samazināta izsviedes frakcija	
Retāk		Miokarda infarkts ^{c,†}
		Sirds mazspēja
		Samazināta izsviedes frakcija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Asiņošana ^{d,*,†}	Asiņošana ^{d,*,†}
	Hipertensija ^{c,*} Hipotensija	Hipertensija ^{c,*}
		Hipotensija
Bieži		Hipotensija
Nav zināmi	Aneirismas un artēriju disekcijas	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	Disfoniya	Disfoniya
Bieži	Plaušu embolija [†]	Plaušu embolija [†]
Retāk	Pneimotorakss	Pneimotorakss

6. tabula. Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņotās blakusparādības [§]		
Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Lenvatinibs monoterapijā	Kombinācijā ar pembrolizumabu
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Caureja	Caureja
	Sāpes kuņģa un zarnu traktā un vēderā ^f	Sāpes kuņģa un zarnu traktā un vēderā ^f
	Vemšana	Vemšana
	Slikta dūša	Slikta dūša
	Mutes iekaisums ^g	Mutes iekaisums ^g
	Sāpes mutē ^h	Sāpes mutē ^h
	Aizcietējums	Aizcietējums
	Dispepsija	Sausa mute
	Sausa mute Paaugstināts lipāzes līmenis [‡] Paaugstināts amilāzes līmenis [‡]	Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis [‡]
Bieži	Tūpļa fistula	Pancreatitis ⁱ
	Gāzu uzkrāšanās	Gāzu uzkrāšanās
	Gastrointestināla perforācija	Dispepsija
		Kolīts
Retāk	Pankreatīts ⁱ Kolīts	Gastrointestināla perforācija Tūpļa fistula
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ^{j,*,*†} Hipoalbuminēmija ^{j,*,*†} Paaugstināts alanīnamino-transferāzes līmenis asinīs ^{*,*†}	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ^{j,*,*†} Hipoalbuminēmija ^{j,*,*†} Paaugstināts alanīnamino-transferāzes līmenis asinīs ^{*,*†}
	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis asinīs ^{*,*†} Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs [‡] Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis asinīs [‡]	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis asinīs ^{*,*†} Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs [‡]
Bieži	Aknu mazspēja ^{k,*,*†}	Holecistīts
	Aknu encefalopātija ^{l,*,*†}	Aknu darbības traucējumi
	Aknu darbības traucējumi	
Retāk	Holecistīts	Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis asinīs
	Hepatocelulārs bojājums/hepatīts ^m	Aknu mazspēja ^{k,*,*†} Aknu encefalopātija ^{l,*†}
		Hepatocelulārs bojājums/hepatīts ^m

6. tabula. Ar lenvatinību ārstētiem pacientiem ziņotās blakusparādības[§]		
Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija)	Lenvatinibs monoterapijā	Kombinācijā ar pembrolizumabu
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms
	Izsitumi	Izsitumi
	Alopēcija	
Bieži	Hiperkeratoze	Alopēcija
Retāk		Hiperkeratoze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	Sāpes mugurā	Sāpes mugurā
	Locītavu sāpes	Locītavu sāpes
	Muskuļu sāpes	Muskuļu sāpes
	Sāpes ekstremitātēs	Sāpes ekstremitātēs
	Skeleta-muskuļu sāpes	
Bieži		Skeleta-muskuļu sāpes
Retāk	Žokļa osteonekroze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Proteīnūrija*	Proteīnūrija*
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs [‡]	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs [‡]
Bieži	Nieru mazspēja ^{n, *, †}	Nieru mazspēja ^{n, *, †}
	Nieru darbības traucējumi*	
	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	
Retāk	Nefrotiskais sindroms	Nieru darbības traucējumi* Paaugstināts urīnvielas līmenis
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Nogurums	Nogurums
	Astēnija	Astēnija
	Perifēra tūska	Perifēra tūska
Bieži	Savārgums	Savārgums
Retāk	Traucēta dzīšana	Traucēta dzīšana
Nav zināmi	Ar kuņģa un zarnu traktu nesaistīta fistula ^o	

§: 6. tabulā minēto nevēlamo blakusparādību biežums var nebūt pilnībā attiecināms tikai uz lenvatinību, bet var ietvert pamatslimības vai citu kombinācijā lietotu zāļu ietekmi.

*: Plašāku raksturojumu skatīt 4.8. apakšpunktā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

†: Ietver gadījumus ar letālu iznākumu.

‡: Biežums, pamatojoties uz laboratorijas datiem.

Apvienoti tālāk norādītie termini:

- a: Trombocitopēnija ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu. Neitropēnija ietver neitropēniju un neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos. Leikopēnija ietver leikopēniju un samazinātu balto asins šūnu skaitu. Limfopēnija ietver limfopēniju un limfocītu skaita samazināšanos.
- b: Hipomagnēmija ietver hipomagnēmiju un samazinātu magnija daudzumu asinīs. Hiperholesterinēmija ietver hiperholesterinēmiju un paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.
- c: Miokarda infarkts ietver miokarda infarktu un akūtu miokarda infarktu.

d: Ietver visus asiņošanas terminus.

Asiņošanas termini, kas bija sastopami 5 vai vairāk pacientiem ar DVV, bija deguna asiņošana, asins splaušana, hematūrija, kontūzija, hematohezijs, smaganu asiņošana, petehijas, plaušu asiņošana, rektāla asiņošana, asinis urīnā, hematoma un vagināla asiņošana.

Asiņošanas termini, kas bija sastopami 5 vai vairāk pacientiem ar HCC, bija deguna asiņošana, hematūrija, smaganu asiņošana, asins splaušana, asiņošana no barības vada vēnām, hemoroidāla asiņošana, mutes asiņošana, rektāla asiņošana un augšējā kuņģa-zarnu trakta asiņošana.

Asiņošanas termini, kas bija sastopami 5 vai vairāk pacientiem ar EC, bija asiņošana no maksts.

- e: Hipertensija ietver hipertensiju, hipertensisko krīzi, paaugstinātu diastolisko asinsspiedienu, ortostatisku hipertensiju un paaugstinātu asinsspiedienu.
- f: Sāpes kuņģa un zarnu traktā un vēderā ietver diskomforta sajūtu vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera sāpīgumu, diskomforta sajūtu epigastrijā un sāpes kuņģa un zarnu traktā.
- g: Mutes iekaisums ietver aftozu stomatītu, aftozu čūlu, smaganu eroziju, smaganu čūlas, mutes gļotādas pūšļus, stomatītu, glosītu, čūlas mutē un gļotādas iekaisumu.
- h: Sāpes mutē ietver sāpes mutē, glosodīniju, smaganu sāpes, orofaringeālu diskomfortu, orofaringeālas sāpes un mēles diskomfortu.
- i: Pankreatīts ietver pankreatītu un akūtu pankreatītu.
- j: Hiperbilirubinēmija ietver hiperbilirubinēmiju, paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, dzelti un paaugstinātu tiešā bilirubīna līmeni. Hipoalbuminēmija ietver hipoalbuminēmiju un pazeminātu albumīna līmeni asinīs.
- k: Aknu mazspēja ietver aknu mazspēju, akūtu aknu mazspēju un hronisku aknu mazspēju.
- l: Aknu encefalopātija ietver aknu encefalopātiju, aknu komu, metabolisku encefalopātiju un encefalopātiju.
- m: Hepatocelulārs bojājums un hepatīts ietver zāļu izraisītu aknu bojājumu, aknu steatozi un holestātisku aknu bojājumu.
- n: Nieru mazspējas gadījumi ietver akūtu prerenālu mazspēju, nieru mazspēju, akūtu nieru mazspēju, akūtu nieru bojājumu un nieru tubulāro nekrozi.
- o: Ar kuņģa un zarnu traktu nesaistītas fistulas ietver gadījumus, kad fistulas novērotas ārpus kuņģa un zarnu trakta, piemēram, trahejas, trahejas-barības vada, barības vada, sieviešu dzimumorgānu trakta un ādas fistula.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) hipertensiju (tai skaitā hipertensiju, hipertensisko krīzi, paaugstinātu diastolisko asinsspiedienu un paaugstinātu asinsspiedienu) novēroja 72,8% ar lenvatinību ārstēto pacientu un 16,0% pacientu placebo grupā. Laika mediāna līdz sākumam ar lenvatinību ārstētajiem pacientiem bija 16 dienas. Trešās vai augstākas pakāpes blakusparādības (1 blakusparādība bija 4. pakāpes) radās 44,4% ar lenvatinību ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 3,8% pacientu placebo grupā. Lielākajā daļā gadījumu pacienti atveseļojās vai blakusparādība izzuda pēc devas lietošanas pārtraukšanas vai samazināšanas, attiecīgi 13,0% un 13,4% pacientu. Hipertensijas dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 1,1% pacientu.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) hipertensiju (tai skaitā hipertensiju, paaugstinātu asinsspiedienu, paaugstinātu diastolisko asinsspiedienu un ortostatisku hipertensiju) novēroja 44,5% ar lenvatinību ārstēto pacientu, un 3. pakāpes hipertensija bija 23,5%. Laika mediāna līdz sākumam bija 26 dienas. Lielākajā daļā gadījumu pacienti atveseļojās pēc devas lietošanas pārtraukšanas vai samazināšanas, attiecīgi 3,6% un 3,4% pacientu. Viens pacients (0,2%) pārtrauca lenvatinība lietošanu hipertensijas dēļ.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) hipertensiju novēroja 65% ar lenvatinību un pembrolizumabu ārstēto pacientu. Trešās vai augstākas pakāpes blakusparādības radās 38,4% ar lenvatinību un pembrolizumabu ārstēto pacientu. Laika mediāna līdz sākumam ar lenvatinību un pembrolizumabu ārstētajiem pacientiem bija 15 dienas. Lenvatinība lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 11,6%, 17,7% un 2,0% pacientu.

Proteīnūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) proteīnūriju novēroja 33,7% ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 3,1% pacientu placebo grupā. Laika mediāna līdz sākumam bija 6,7 nedēļas. 3. pakāpes blakusparādības radās 10,7% ar lenvatinibu ārstēto pacientu un nevienam pacientam placebo grupā. Lielākajā daļā gadījumu iznākums bija atveseļošanās vai blakusparādības izzušana pēc devas lietošanas pārtraukšanas vai samazināšanas, attiecīgi 16,9% un 10,7% pacientu. Proteīnūrijas dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 0,8% pacientu.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) proteīnūriju novēroja 26,3% ar lenvatinibu ārstēto pacientu, un 3. pakāpes reakcijas bija 5,9%. Laika mediāna līdz sākumam bija 6,1 nedēļas. Lielākajā daļā gadījumu pacienti atveseļojās pēc devas lietošanas pārtraukšanas vai samazināšanas, attiecīgi 6,9% un 2,5% pacientu. Proteīnūrijas dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 0,6% pacientu.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) proteīnūriju novēroja 29,6% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 5,4% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 34,5 dienas. Lenvatiniba lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 6,2%, 7,9% un 1,2% pacientu.

Nieru mazspēja un darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) 5,0% pacientu attīstījās nieru mazspēja un 1,9% attīstījās nieru darbības traucējumi (3,1% pacientu bija ≥ 3 . pakāpes nieru mazspējas vai darbības traucējumu gadījums). Placebo grupā 0,8% pacientu attīstījās nieru mazspēja vai darbības traucējumi (0,8% bija ≥ 3 . pakāpe).

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) 7,1% ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem attīstījās nieru mazspēja/darbības traucējumi. Trešās vai augstākas pakāpes blakusparādības radās 1,9% ar lenvatinibu ārstēto pacientu.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) 18,2% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu attīstījās nieru mazspēja/nieru darbības traucējumi, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 4,2% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 86,0 dienas. Lenvatiniba lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 3,0%, 1,7% un 1,2% pacientu.

Sirds funkcijas traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) samazināta izsviedes frakcija/sirds mazspēja tika novērota 6,5% pacientu (1,5% bija ≥ 3 . pakāpe) ar lenvatinibu ārstētajā grupā un 2,3% placebo grupā (neviens nebija ≥ 3 . pakāpe).

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) sirds funkcijas traucējumi (ieskaitot sastrēguma sirds mazspēju, kardiogēno šoku un kardiopulmonāru mazspēju) tika novēroti 0,6% pacientu (0,4% bija $\geq$ 3. pakāpe) ar lenvatinibu ārstētajā grupā.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) sirds funkcijas traucējumus novēroja 1,0% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un $\geq$ 3. pakāpes reakcijas bija 0,5% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 112,0 dienas. Lenvatiniba devas samazināšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota 0,2% pacientu.

Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)/atgriezeniskas mugurējas leikoencefalopātijas sindroms (RPLS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) bija 1 PRES gadījums (2. pakāpe) ar lenvatinibu ārstētajā grupā un nebija ziņojumu placebo grupā.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) bija 1 PRES gadījums (2. pakāpe) ar lenvatinibu ārstētajā grupā.

No 1823 ar lenvatinibu monoterapijā ārstētiem pacientiem klīniskajos pētījumos 5 gadījumos (0,3%) novēroja PRES (0,2% bija 3. vai 4. pakāpes), visi izzuda pēc ārstēšanas un/vai pēc devas lietošanas pārtraukšanas, vai pēc pilnīgas lenvatiniba lietošanas izbeigšanas.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) bija 1 PRES gadījums (1. pakāpe) ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu grupā. Šajā gadījumā piemēroja pilnīgu lenvatiniba lietošanas izbeigšanu.

Hepatotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) ar aknām saistītās blakusparādības, par kurām ziņoja visbiežāk, bija hipoalbuminēmija (9,6% lenvatiniba, salīdzinot ar 1,5% placebo grupā) un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, proti, alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (7,7% lenvatiniba, salīdzinot ar 0 placebo grupā), aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (6,9% lenvatiniba, salīdzinot ar 1,5% placebo grupā) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (1,9% lenvatiniba, salīdzinot ar 0 placebo grupā). Laika mediāna līdz sākās ar aknām saistītās blakusparādības, ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 12,1 nedēļa. Trešās un augstākas pakāpes ar aknām saistītās blakusparādības (1 gadījumā 5. pakāpes blakusparādība – aknu mazspēja) radās 5,4% ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,8% pacientu placebo grupā. Ar aknām saistīto reakciju dēļ devu lietošanu pārtrauca vai devu samazināja attiecīgi 4,6% un 2,7% pacientu, bet ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 0,4% pacientu.

No 1166 ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem 3 gadījumos (0,3%) novēroja aknu mazspēju, visos iznākums bija letāls. Vienam no šiem pacientiem aknās nebija metastāžu. Vienā gadījumā arī akūts hepatīts novērots pacientam bez metastāzēm aknās.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) hepatotoksicitātes blakusparādības, par kurām ziņoja visbiežāk, bija paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (14,9%), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (13,7%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (11,1%), hipoalbuminēmija (9,2%), aknu encefalopātija (8,0%), paaugstināta gamma-glutamīltransferāze (7,8%) un paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis (6,7%). Laika mediāna līdz hepatotoksicitātes blakusparādību sākumam bija 6,4 nedēļas. Hepatotoksicitātes reakcijas ≥ 3 . pakāpē novērotas 26,1% ar lenvatinību ārstētiem pacientiem. Aknu mazspēja (ieskaitot letālu iznākumu 12 pacientiem) novērota 3,6% pacientu (visiem bija ≥ 3 . pakāpe). Aknu encefalopātija (ieskaitot letālus iznākumu 4 pacientiem) novērota 8,4% pacientu (5,5% bija ≥ 3 . pakāpe). Bija 17 (3,6%) nāves gadījumi sakarā ar hepatotoksicitāti lenvatinība grupā un 4 (0,8%) nāves gadījumi sorafenība grupā. Hepatotoksicitātes reakciju dēļ devu lietošanu pārtrauca vai devu samazināja attiecīgi 12,2% un 7,4% ar lenvatinību ārstēto pacientu, un ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 5,5% pacientu.

Klīniskajos pētījumos, kuros 1327 pacienti saņēma lenvatinību monoterapijā no HCC atšķirīgām indikācijām, aknu mazspēja bija 4 pacientiem (0,3%), aknu bojājums 2 pacientiem (0,2%), akūts hepatīts 2 pacientiem (0,2%) un hepatocelulārs bojājums - 1 pacientam (0,1%).

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) hepatotoksicitāti novēroja 33,7% ar lenvatinību un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 12,1% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 56,0 dienas. Lenvatinība lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 5,2%, 3,0% un 1,2% pacientu.

Arteriālā trombembolija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par arteriālu trombemboliju ziņoja 5,4% ar lenvatinību ārstēto pacientu un 2,3% pacientu placebo grupā.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par arteriālu trombemboliju ziņoja 2,3% ar lenvatinību ārstēto pacientu.

No 1823 ar lenvatinību monoterapijā ārstētiem pacientiem klīniskajos pētījumos 10 gadījumos (0,5%) novēroja arteriālo trombemboliju (5 miokarda infarkta gadījumi un 5 cerebrovaskulāru traucējumu gadījumi) ar letālu iznākumu.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par arteriālu trombemboliju ziņoja 3,7% ar lenvatinību un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 2,2% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 59,0 dienas. Lenvatinība lietošanas pārtraukšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 0,2%, un 2,0% pacientu.

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par asiņošanu ziņoja 34,9% (1,9% bija ≥ 3 . pakāpe) ar lenvatinību ārstēto pacientu, salīdzinot ar 18,3% (3,1% bija ≥ 3 . pakāpe) pacientu placebo grupā. Blakusparādības, kuru rašanās sastopamība $\geq 0,75\%$ vairāk nekā placebo grupā bija deguna asiņošana (11,9%), hematūrija (6,5%), kontūzija (4,6%), smaganu asiņošana (2,3%),

hematohēzija (2,3%), rektāla asiņošana (1,5%), hematoma (1,1%), hemoroidāla asiņošana (1,1%), balsenes asiņošana (1,1%), petehijas (1,1%) un intrakraniāla audzēja asiņošana (0,8%). Šajā pētījumā bija 1 letāls intrakraniālas asiņošanas gadījums no 16 pacientiem, kuri lietoja lenvatinibu un kuriem bija CNS metastāzes sākotnējā stāvoklī.

Laika mediāna līdz pirmajam blakusparādības sākumam ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 10,1 nedēļa. Nopietnu reakciju (3,4%, salīdzinot ar 3,8%), reakciju, kuru dēļ ārstēšanu pārtrauca priekšlaicīgi (1,1%, salīdzinot ar 1,5%), vai reakciju, kuru dēļ pārtrauca devu lietošanu (3,4%, salīdzinot ar 3,8%) vai samazināja devu (0,4% un 0), sastopamība neatšķīrās ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem un ar placebo ārstētajiem pacientiem.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par asiņošanu ziņoja 24,6% pacientu, un 5,0% bija ≥ 3 . pakāpe. 3. pakāpes reakcijas bija 3,4%, 4. pakāpes reakcijas bija 0,2%, un 7 pacientiem (1,5%) bija 5. pakāpes reakcija, ieskaitot cerebrālu asiņošanu, augšējā kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, zarnu asiņošanu un audzēja asiņošanu. Laika mediāna līdz pirmajam blakusparādības sākumam bija 11,9 nedēļas. Asiņošana dēļ devas lietošanu pārtrauca vai samazināja attiecīgi 3,2% un 0,8% pacientu, kā arī ārstēšanu pārtrauca 1,7% pacientu.

Klīniskajos pētījumos, kuros 1327 pacienti saņēma lenvatinibu monoterapijā no HCC atšķirīgām indikācijām, par ≥ 3 . vai lielākas pakāpes asiņošanu ziņoja 2% pacientu, 3 pacientiem (0,2%) bija 4. pakāpes asiņošana, bet 8 pacientiem (0,6%) bija 5. pakāpes blakusparādība, tai skaitā arteriāla asiņošana, hemorāģisks insults, intrakraniāla asiņošana, intrakraniāla audzēja asiņošana, asiņu vemšana, melēna, asins splaušana un audzēja asiņošana.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par asiņošanu ziņoja 24,4% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 3,0% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 65,0 dienas. Lenvatiniba lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 1,7%, 1,2% un 1,7% pacientu.

Hipokalcēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par hipokalcēmiju ziņoja 12,6% ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar nevienu pacientu placebo grupā. Laika mediāna līdz pirmajam blakusparādības sākumam ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 11,1 nedēļa. 3. vai 4. smaguma pakāpes blakusparādības radās 5,0% ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0 pacientu placebo grupā. Lielākā daļa blakusparādību izzuda pēc balstterapijas, nepārtraucot devu lietošanu vai nesamazinot devu, taču devu samazināja attiecīgi 1,5% un 1,1% pacientu; 1 pacientam ar 4. pakāpes hipokalcēmiju ārstēšanu pārtrauca pilnīgi.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par hipokalcēmiju ziņoja 1,1% pacientu, un 0,4% bija 3. pakāpes reakcijas. Viens pacients (0,2%) pārtrauca lenvatiniba devas lietošanu hipokalcēmijas dēļ; nebija devu mazināšanas un pilnīgas pārtraukšanas gadījumu.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par hipokalcēmiju ziņoja 3,9% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 1,0% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 148,0 dienas. Netika ziņots par lenvatiniba devas izmaiņām.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistulas veidošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulas veidošanās gadījumiem ziņoja 1,9% ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 0,8% pacientu placebo grupā.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulas veidošanās gadījumiem ziņoja 1,9% ar lenvatinibu ārstēto pacientu.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par fistulas veidošanās gadījumiem ziņoja 2,5% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 2,5% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 117,0 dienas. Pilnīga lenvatiniba lietošanas pārtraukšana tika ziņota 1% pacientu. Par kuņģa-zarnu trakta perforāciju tika ziņots 3,9% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 3,0% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 42,0 dienas. Lenvatiniba lietošanas pārtraukšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 0,5%, un 3,0% pacientu.

Ar kuņģa-zarnu traktu nesaistītas fistulas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Lenvatiniba lietošana bija saistīta ar fistulu gadījumiem, tai skaitā reakcijām, kā rezultātā iestājusies nāve. Ziņojumi par fistulām citās ķermeņa daļās (ne kuņģī vai zarnu traktā) bija dažādās indikācijās. Tika ziņots par reakcijām dažādos terapijas laika posmos – no divām nedēļām līdz vairāk nekā 1 gadam no lenvatiniba lietošanas uzsākšanas ar latentuma mediānu aptuveni 3 mēneši.

QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par QT/QTc intervāla pagarināšanos ziņoja 8,8% ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 1,5% pacientu placebo grupā. QT intervāla pagarināšanās vairāk par 500 ms sastopamība bija 2% ar lenvatinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0 ziņojumu placebo grupā.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par QT/QTc intervāla pagarināšanos ziņoja 6,9% ar lenvatinibu ārstēto pacientu. QTcF intervāla pagarināšanās vairāk par 500 ms sastopamība bija 2,4%.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par QT intervāla pagarināšanos ziņoja 3,9% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 0,5% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 115,5 dienas. Lenvatiniba lietošanas pārtraukšana un devas samazināšana ziņota attiecīgi 0,2%, un 0,5% pacientu.

Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) 88% pacientu sākotnējais *TSH* līmenis bija zemāks par vai vienāds ar 0,5 mV/l. Pacienti ar normālu *TSH* sākotnējā stāvoklī *TSH* līmeņa paaugstināšanos virs 0,5 mV/l pēc sākotnējā stāvokļa novēroja 57% ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 14% placebo saņēmušo pacientu.

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) 89,6% pacientu sākotnējais *TSH* līmenis bija mazāks par normas augšējo robežu. *TSH* līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas novērota pēc sākotnējā stāvokļa 69,6% ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem.

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par hipotireozi ziņoja 68,2% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un ≥ 3 . pakāpes reakcijas bija 1,2% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 62,0 dienas. Lenvatiniba lietošanas pārtraukšana un devas samazināšana ziņota attiecīgi 2,2%, un 0,7% pacientu.

Par *TSH* līmeņa paaugstināšanos ziņoja 12,8% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu, un nevienam pacientam nenovēroja ≥ 3 . pakāpes reakcijas. Lenvatiniba devas pārtraukšana ziņota 0,2% pacientu.

Caureja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

DVV

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā SELECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par caureju ziņoja 67,4% pacientu ar lenvatinibu ārstētajā grupā (9,2% bija ≥ 3 . pakāpe) un 16,8% pacientu placebo grupā (neviens nebija ≥ 3 . pakāpe).

HCC

3. fāzes pētījumā REFLECT (skatīt 5.1. apakšpunktu) par caureju ziņoja 38,7% ar lenvatinibu ārstēto pacientu (4,2% bija ≥ 3 . pakāpe).

EV

3. fāzes pētījumā 309 (skatīt 5.1. apakšpunktu) par caureju ziņoja 54,2% ar lenvatinibu un pembrolizumabu ārstēto pacientu (7,6% pacientu bija ≥ 3 . pakāpes reakcijas). Lenvatiniba lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana un pilnīga terapijas atcelšana ziņota attiecīgi 10,6%, 11,1% un 1,2% pacientu.

Pediatriskā populācija

Pediatriskajā pētījumā 207, 216, 230 un 231 (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais lenvatiniba drošuma profils, lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu vai everolimu, atbilda tam, kas novērots pieaugušajiem, kuri tika ārstēti ar lenvatinibu. Pacienti ar recidivējošu/ refraktāru osteosarkomu tika ziņots par pneimotoraksu biežāk nekā pieaugušajiem ar DVV, HCC, RCC un EV. Pētījumā 207 pneimotorakss radās 6 pacientiem (10,9%), kuri tika ārstēti ar lenvatinibu monoterapijā, un 7 pacientiem (16,7%), kuri tika ārstēti ar lenvatinibu kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu. Kopumā 2 pacienti pārtrauca pētījuma ārstēšanu pneimotoraksa dēļ. Pētījumā 230 par pneimotoraksu ziņots kopumā 14 pacientiem (11 pacienti [28,2%] tika ārstēti ar lenvatinibu plus ifosfamīdu un etopozīdu, un 3 pacienti [7,7%] tika ārstēti ar ifosfamīdu un etopozīdu). Pētījumā 216 par

pneimotoraksu ziņots 3 pacientiem (4,7%) ar Jūinga (*Ewing*) sarkomu, rabdomiosarkomu (RMS) un Vilmsa (*Wilms*) audzēju; sākumstāvoklī visiem 3 pacientiem bija metastāzes plaušās. Pētījumā 231 par pneimotoraksu ziņots 7 pacientiem (5,5%) ar vārpstveida šūnu sarkomu, nediferencētu sarkomu, RMS, ļaundabīgu perifēriskā nerva apvalka audzēju, sinoviālo sarkomu, vārpstveida šūnu karcinomu un ļaundabīgu fibromiksoīdu osificējošu audzēju; sākumstāvoklī visiem 7 pacientiem bija metastāzes plaušās vai primāra slimība krūškurvja sienā vai pleiras dobumā. Pētījumā 216, 230 un 231 neviens pacients pneimotoraksa dēļ nepārtrauca pētījuma zāļu lietošanu. Domājams, ka pneimotoraksa rašanās bija galvenokārt saistīta ar metastāzēm plaušās un pamatslimību.

Pētījumā 207 viena līdzekļa devas noteikšanas paraugkopā visbiežāk ($\geq 40\%$) ziņotās zāļu blakusparādības bija samazināta ēstgriba, caureja, hipotireoze, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, hipertensija un svara samazināšanās; un viena līdzekļa paplašināšanas paraugkopā pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru osteosarkomu visbiežāk ($\geq 40\%$) ziņotās zāļu blakusparādības bija samazināta ēstgriba, galvassāpes, vemšana, hipotireoze un proteinūrija.

Pētījumā 207 kombinētās devas noteikšanas paraugkopā visbiežāk ($\geq 50\%$) ziņotās zāļu blakusparādības bija vemšana, anēmija, slikta dūša, caureja, hipotireoze, sāpes vēderā, artralģija, deguna asiņošana, neitropēnija, aizcietējums, galvassāpes un sāpes ekstremitātē; un kombinācijas paplašināšanas paraugkopā visbiežāk ($\geq 50\%$) ziņotās zāļu blakusparādības bija anēmija, slikta dūša, samazināts balto asinsķermenīšu skaits, caureja, vemšana un samazināts trombocītu skaits.

Pētījuma 216 1. fāzē (kombinācijas devas noteikšanas kohorta) visbiežāk ($\geq 40\%$) ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības bija hipertensija, hipotireoze, hipertrigliceridēmija, sāpes vēderā un caureja; 2. fāzē (kombinācijas paplašināšanas kohorta) visbiežāk ($\geq 35\%$) ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības bija hipertrigliceridēmija, proteinūrija, caureja, samazināts limfocītu skaits, samazināts leukocītu skaits, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, nogurums un samazināts trombocītu skaits.

Pētījumā OLIE (pētījums 230) visbiežāk ($\geq 35\%$) ziņotās zāļu blakusparādības bija hipotireoze, anēmija, slikta dūša, samazināts trombocītu skaits, proteinūrija, vemšana, muguras sāpes, febrila neitropēnija, hipertensija, aizcietējums, caureja, samazināts neitrofilo leukocītu skaits un pireksija.

Pētījumā 231 visbiežāk ($\geq 15\%$) ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības bija hipotireoze, hipertensija, proteinūrija, samazināta ēstgriba, caureja un samazināts trombocītu skaits.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

DVV

Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā bija lielāka 3. vai 4. pakāpes hipertensijas, proteinūrijas, samazinātas ēstgribas un dehidratācijas iespējamība.

HCC

Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā bija lielāka hipertensijas, proteinūrijas, samazinātas apetītes, astēnijas, dehidratācijas, reiboņa, nespēka, perifēras tūskas, niezes un aknu encefalopātijas iespējamība. Aknu encefalopātijas sastopamība pacientiem vecākiem par 75 gadiem (17,2%) bija vairāk nekā divas reizes lielāka nekā sastopamība pacientiem vecumā <75 gadiem (7,1%). Aknu encefalopātija bija saistīta ar nevēlamām slimības pazīmēm sākotnējā stāvoklī vai vienlaicīgi lietotām zālēm. Arteriālu trombemboliju sastopamība arī bija lielāka šajā vecuma grupā.

EV

Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā bija lielāka urīnceļu infekcijas un ≥ 3 . pakāpes hipertensijas iespējamība ($\geq 10\%$ salīdzinājumā ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem).

Dzimums

DVV

Sievietēm bija lielāka hipertensijas (tai skaitā 3. vai 4. pakāpes hipertensijas), proteīnūrijas un PPE sastopamība, bet vīriešiem bija lielāka samazinātas izsviedes frakcijas, kuņģa-zarnu trakta perforācijas un fistulas veidošanās sastopamība.

HCC

Sievietēm bija lielāka hipertensijas, noguruma, EKG QT intervāla pagarināšanās un alopēcijas sastopamība. Vīriešiem bija lielāka disfonijas sastopamība (26,5%) nekā sievietēm (12,3%), samazinātas ķermeņa masas un samazināta trombocītu skaita sastopamība. Aknu mazspēja novērota tikai vīriešu dzimuma pacientiem.

Etniskā piederība

DVV

Aziātu rases pacientiem bija lielāka ($\geq 10\%$ atšķirība) perifērās tūskas, hipertensijas, noguruma, PPE, proteīnūrijas, stomatīta, trombocitopēnijas un mialģijas sastopamība; savukārt baltās rases pacientiem biežāk bija caureja, ķermeņa masas samazināšanās, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, astēnija, sāpes vēderā, sāpes ekstremitātē un sausa mute. Lenvatinība deva tika samazināta lielākai daļai aziātu rases pacientu salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem; laika mediāna līdz pirmās devas samazināšanai un vidējā lietotā dienas deva arī bija mazāka aziātu rases pacientiem nekā baltās rases pacientiem.

HCC

Aziātu rases pacientiem bija lielāka anēmijas, proteīnūrijas, samazināta neitrofilo leukocītu skaita, samazināta trombocītu skaita, samazināta balto asins šūnu skaita un PPE sastopamība, bet baltās rases pacientiem bija lielāka noguruma, aknu encefalopātijas, akūta nieru bojājuma, trauksmes, astēnijas, sliktas dūšas, trombocitopēnijas un vemšanas sastopamība.

EV

Aziātu rases pacientiem bija lielāka ($\geq 10\%$ atšķirība) sliktas pašsajūtas, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās, stomatīta, trombocītu skaita samazināšanās, proteīnūrijas un IAL sastopamība, bet baltās rases pacientiem bija lielāka gļotādas iekaisuma, sāpju vēderā, caurejas, urīnceļu infekcijas, ķermeņa masas samazināšanās, hipomagnēmijas, reiboņa, astēnijas un noguruma sastopamība.

Sākotnēja hipertensija

DVV

Pacientiem ar sākotnēju hipertensiju bija lielāka 3. vai 4. pakāpes hipertensijas, proteīnūrijas, caurejas un dehidratācijas sastopamība, un viņiem dehidratācija, hipotensija, plaušu embolija, ļaundabīgs izsvīdums pleirā, priekškambaru fibrilācija un kuņģa-zarnu trakta simptomi (sāpes vēderā, caureja, vemšana) bija smagāki.

Aknu darbības traucējumi

DVV

Pacientiem ar sākotnējiem aknu darbības traucējumiem bija lielāka hipertensijas un PPE, kā arī 3. vai 4. pakāpes hipertensijas, astēnijas, noguruma un hipokalcēmijas sastopamība nekā pacientiem ar normālu aknu darbību.

HCC

Pacientiem ar sākotnējo Child-Pugh (CP) rādītāju 6 (apmēram 20% pacientu REFLECT pētījumā) bija lielāka samazinātas ēstgribas, noguruma, proteīnūrijas, aknu encefalopātijas un aknu mazspējas sastopamība, salīdzinot ar pacientiem ar sākotnējo CP rādītāju 5. Ar hepatotoksicitāti saistīto notikumu un asiņošanas gadījumu sastopamība bija lielāka pacientiem ar CP rādītāju 6, salīdzinot ar CP rādītāju 5.

Nieru darbības traucējumi

DVV

Pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības traucējumiem bija lielāka 3. vai 4. pakāpes hipertensijas, proteīnūrijas, noguruma, stomatīta, perifēras tūskas, trombocitopēnijas, dehidratācijas, pagarināta QT intervālu, hipotireozes, hiponatrēmijas, paaugstināta vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa asinīs un pneimonijas sastopamība nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Šiem pacientiem bija arī lielāka ar nierēm saistītu blakusparādību sastopamība un nosliece uz lielāku aknām saistītu blakusparādību sastopamību.

HCC

Pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības traucējumiem bija lielāka noguruma, hipotireozes, dehidratācijas, caurejas, samazinātas apetītes, proteīnūrijas un aknu encefalopātijas sastopamība. Šiem pacientiem bija arī lielāka nieru blakusparādību un arteriālās trombembolijas gadījumu sastopamība.

Pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg

DVV

Pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 60 kg) bija lielāka PPE, proteīnūrijas, 3. vai 4. pakāpes hipokaliēmijas un hiponatriēmijas sastopamība, kā arī nosliece uz lielāku 3. vai 4. pakāpes samazinātas ēstgribas sastopamību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniski pētītās vislielākās lenvatiniba devas bija 32 mg un 40 mg dienā. Klīniskajos pētījumos zāles nejauši lietotas nepareizi – atsevišķas devas bija 40–48 mg. Visbiežāk novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības pēc šādu devu lietošanas bija hipertensija, slikta dūša, caureja, nogurums, stomatīts, proteīnūrija, galvassāpes un PPE saasināšanās. Ziņots arī par lenvatiniba pārdozēšanu, kas saistīta ar vienreizējas devas, kas 6–10 reizes lielāka par ieteicamo, lietošanu. Šajos gadījumos vai nu radās nevēlamās blakusparādības, kas atbilst zināmajam lenvatiniba drošuma profilam (t.i., nieru un sirds mazspēja), vai arī nevēlamās blakusparādības neradās.

Simptomi un ārstēšana

Lenvatiniba pārdozēšanas gadījumā speciāla antidota nav. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, lenvatiniba lietošana jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jānodrošina atbilstoša balstterapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EX08

Lenvatinibs ir multikināžu inhibitors, kuram *in vitro* un *in vivo* bija galvenokārt angiogēniskas īpašības, kā arī *in vitro* modeļos ir novērota tieša audzēja augšanas inhibīcija.

Darbības mehānisms

Lenvatinibs ir receptoru tirozīna kināzes (RTK) inhibitors, kas selektīvi inhibē vaskulārā endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) receptoru VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) un VEGFR3 (FLT4) kināzes aktivitāti, kā arī citas ar proangiogēno un onkogēno ceļu saistītās RTK, piemēram, fibroblastu augšanas faktora (*fibroblast growth factor* – FGF) receptoru FGFR1, 2, 3 un 4, trombocītu izcelsmes augšanas faktora (*platelet derived growth factor* – PDGF) receptoru PDGFR α , KIT un RET.

Turklāt aknu šūnu līnijās, kas bija atkarīgas no aktivētā FGFR signāliem, lenvatinibam bija selektīva tieša antiproliferatīvā aktivitāte, ko saista ar lenvatiniba izraisītu FGFR signālu inhibēšanu.

Singēnos peļu audzēju modeļos lenvatinibs samazināja ar audzēju saistīto makrofāgu skaitu, palielināja aktivēto citotoksisko T šūnu skaitu un uzrādīja lielāku pretvēža aktivitāti kombinācijā ar anti-PD-1 monoklonālo antivielu, salīdzinot ar šiem medikamentiem monoterapijā.

Lai gan pētījumi tieši ar lenvatinibu nav veikti, tiek postulēts, ka hipertensijas attīstības mehānisms tiek mediēts, inhibējot VEGFR2 asinsvadu endotēlija šūnās. Līdzīgi, lai gan tieši pētījumi nav veikti, tiek postulēts, ka proteīnūrijas attīstības mehānisms tiek mediēts, samazinot VEGFR1 un VEGFR2 aktivitāti glomerulu podocītos.

Hipotireozes attīstības mehānisms nav pilnība izskaidrots.

Klīniskā efektivitāte

Pret radioaktīvo jodu refraktārs diferencēts vairogdziedzera vēzis

Pētījums SELECT bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 392 pacienti, kam bija pret radioaktīvo jodu refraktārs diferencēts vairogdziedzera vēzis un kuriem 12 mēnešu laikā (+ 1 mēneša logs) pirms iesaistīšanās pētījumā neatkarīgā, centrālā pārskatā rentgenogrāfiski bija pierādīta slimības progresēšana. Refraktārs pret radioaktīvo jodu bija definēts kā viens vai vairāki izmērāmi bojājumi, kad vai nu nenotika joda uzsūkšanās, vai slimība progresēja, neskatoties uz terapiju ar radioaktīvo jodu (RAJ), vai arī RAJ kumulatīvā aktivitāte bija > 600 mCi jeb 22 GBq ar pēdējo devu vismaz 6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā. Randomizācija bija stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona (Eiropa, Ziemeļamerika un pārējie), iepriekšējas VEGF/VEGFR mērķētas terapijas (pacientiem varēja būt bijis 0 vai 1 iepriekšējs VEGF/VEGFR mērķētas terapijas kurss) un vecuma ($\leq$ 65 gadi vai > 65 gadi). Galvenais efektivitātes rezultāta kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* - PFS), ko noteica maskētā neatkarīgā radioloģiskā pārskatā atbilstoši Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* – RECIST) 1.1. versijai. Sekundārie efektivitātes rezultātu kritēriji bija vispārējās atbildes reakcijas rādītājs un kopējā dzīvildze. Brīdī, kad apstiprinājās slimības progresēšana, pacienti no placebo grupas varēja izvēlēties turpmāk ārstēties ar lenvatinibu.

Pacientus, kas atbilda kritērijiem dalībai pētījumā, ar atbilstoši RECIST 1.1. versijai izmērāmu slimību attiecībā 2:1 randomizēja lenvatiniba 24 mg vienreiz dienā (n = 261) vai placebo (n = 131) grupā. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums abās terapijas grupās bija līdzsvarots. No 392 randomizētajiem pacientiem 76,3% iepriekš nebija saņēmuši nevienu VEGF/VEGFR mērķētas terapijas kursu, 49,0% bija sievietes, 49,7% bija eiropieši, vecuma mediāna bija 63 gadi. Histoloģiski

66,1% bija apstiprināta papillāra vairogdziedzera vēža diagnoze, bet 33,9% bija folikulārs vairogdziedzera vēzis, tai skaitā 14,8% bija Hirtla šūnu, bet 3,8% – gaišo šūnu vēzis. Metastāzes bija 99% pacientu – plaušās 89,3%, limfmezglos 51,5%, kaulos 38,8%, aknās 18,1%, pleirā 16,3% un smadzenēs 4,1%. Lielākajai daļai pacientu funkcionālais stāvoklis atbilstoši ECOG bija 0; 42,1% tas bija 1; 3,9% – virs 1. Saņemtās RAJ kumulatīvās aktivitātes mediāna pirms iesaistīšanās pētījumā bija 350 mCi (12,95 GBq).

Statistiski nozīmīgu PFS pagarināšanos novēroja ar lenvatinību ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo saņēmējiem ($p < 0,0001$) (skatīt 1. attēlu). Pozitīvo ietekmi uz PFS novēroja apakšgrupās pēc vecuma (līdz vai pēc 65 gadu vecuma), dzimuma, rases, histoloģiskā apakštipa, ģeogrāfiskā reģiona un pacientiem, kas saņēmuši 0 vai 1 iepriekšēju VEGF/VEGFR mērķētas terapijas kursu. Pēc neatkarīgā pārskatā apstiprinātas slimības progresēšanas 109 (83,2%) placebo grupā randomizētie pacienti pēc efektivitātes primārās analīzes tika pārcelti uz atklāto lenvatinību grupu.

Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga atbildes reakcija (*complete response* – CR) plus daļēja atbildes reakcija (*partial response* – PR)) atbilstoši neatkarīgam radioloģiskam pārskatam ar lenvatinību ārstēto grupā (64,8%) bija nozīmīgi ($p < 0,0001$) lielāks nekā placebo saņēmēju grupā (1,5%). Četri (1,5%) ar lenvatinību ārstētie pacienti sasniegta CR, 165 pacienti (63,2%) – PR; placebo grupā neviens pacients nesasniedza CR, bet PR sasniegta 2 (1,5%) pacienti.

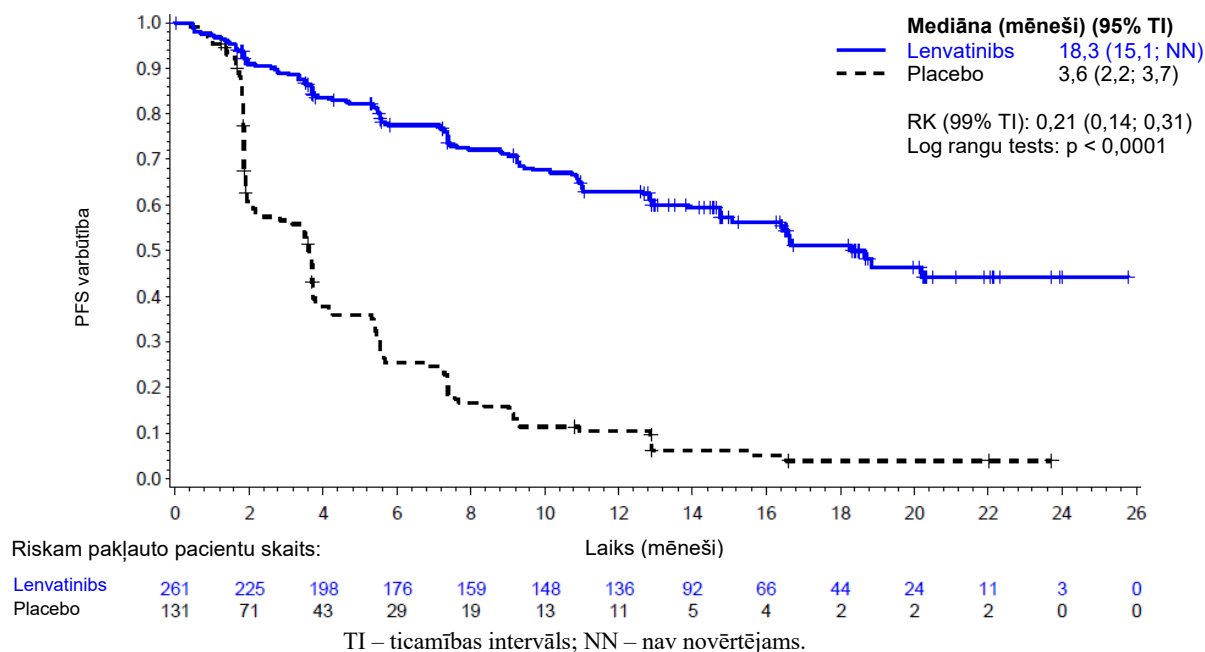
Laika mediāna līdz pirmajai devas samazināšanai bija 2,8 mēneši. Laika mediāna līdz objektīvai atbildes reakcijai bija 2,0 (95% TI: 1,9; 3,5) mēneši; taču no pacientiem, kuriem bija pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz lenvatinību, 70,4% pacientu atbildes reakcija veidojās līdz 30. dienai, kopš viņi saņēma 24 mg devu.

Kopējās dzīvildzes analīzes jaucējfaktors bija tas, ka placebo saņēmēji, kam apstiprināja slimības progresēšanu, varēja izvēlēties turpmāk atklāti lietot lenvatinību. Efektivitātes primārās analīzes laikā nebija statistiski nozīmīgas kopējās dzīvildzes atšķirības ārstēšanas grupās (RA = 0,73; 95% TI: 0,50; 1,07, $p = 0,1032$). Kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) mediāna pēc terapijas līdzekļa maiņas netika sasniegta ne lenvatinību grupā, ne placebo grupā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti DVV pacientiem		
	Lenvatinibs (N = 261)	Placebo (N = 131)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)^a		
Progresēšanas gadījumu vai letālu iznākumu skaits (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	18,3 (15,1; NN)	3,6 (2,2; 3,7)
Riska attiecība (99% TI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
p vērtība ^b	< 0,0001	
Pacienti, kuri iepriekš saņēma 0 VEGF/VEGFR mērķētu terapijas kursu (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Progresēšanas gadījumu vai letālu iznākumu skaits	76	88
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	18,7 (16,4; NN)	3,6 (2,1; 5,3)
Riska attiecība (95% TI) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Pacienti, kuri iepriekš saņēma 1 VEGF/VEGFR mērķētu terapijas kursu (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Progresēšanas gadījumu vai letālu iznākumu skaits	31	25
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	15,1 (8,8; NN)	3,6 (1,9; 3,7)
Riska attiecība (95% TI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	

7. tabula. Efektivitātes rezultāti DVV pacientiem		
	Lenvatinibs (N = 261)	Placebo (N = 131)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs^a		
Pacientu, kuriem bija objektīva atbildes reakcija, skaits (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% TI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
p vērtība ^b	< 0,0001	
Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits	4	0
Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits	165	2
Laika mediāna līdz objektīvai atbildes reakcijai, ^d mēneši (95% TI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Atbildes reakcijas ilgums, ^d mēneši, mediāna (95% TI)	NN (16,8; NN)	NN (NN; NN)
Kopējā dzīvildze (OS)		
Letālu iznākumu skaits (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
OS mediāna mēnešos (95% TI)	NN (22,0; NN)	NN (20,3; NN)
Riska attiecība (95% TI) ^{b, e}	0,73 (0,50; 1,07)	
p vērtība ^{b, e}	0,1032	
TI – ticamības intervāls; NN – nav novērtējams; OS – kopējā dzīvildze; PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas; RPSFT – laika līdz neveiksmīgai ārstēšanai rangs saglabājošs strukturālais modelis (<i>rank preserving structural failure time model</i>); VEGF/VEGFR – vaskulārā endotēlija augšanas faktors/vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptors (<i>vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor</i>).		
a: Neatkarīgs radioloģisks pārskaits.		
b: Stratificēts pēc reģiona (Eiropa, Ziemeļamerika un pārējie), vecuma grupas (≤ 65 gadi, salīdzinot ar > 65 gadi) un iepriekšēja VEGF/VEGFR mērķētas terapijas kursa (0, salīdzinot ar 1).		
c: Aprēķināts pēc Koksas (Cox) proporcionālo risku modeļa.		
d: Aprēķināts ar Kaplana–Meijera (Kaplan–Meier) metodi; 95% TI izveidoja pēc ģeneralizētas Brūkmeijera un Kroulija (Brookmeyer and Crowley) metodes pacientiem ar pilnīgas atbildes reakcijas vai daļējas atbildes reakcijas labāko kopējo atbildes reakciju.		
e: Nekoriģējot atbilstoši ārstēšanas maiņas ietekmei.		

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana–Meijera līkne - DVV



Hepatocelulāra karcinoma

Lenvatiniba klīniskā efektivitāte un drošums tika novērtēti starptautiskā, daudzcentru, atklātā, randomizētā 3. fāzes pētījumā (REFLECT) pacientiem ar nerezecējamu hepatocelulāru karcinomu (HCC).

Kopumā 954 pacienti tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu lenvatinibu (12 mg [sākotnējā ķermeņa masa ≥ 60 kg] vai 8 mg [sākotnējā ķermeņa masa < 60 kg]) iekšķīgi vienreiz dienā, vai 400 mg sorafeniba iekšķīgi divas reizes dienā.

Pacienti bija piemēroti dalībai, ja viņiem aknu darbības stāvoklis bija novērtēts kā Child-Pugh A pakāpe un Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas funkcionālā stāvokļa novērtējums (ECOG PS) 0 vai 1. Tika izslēgti pacienti, kuriem bija iepriekšēja sistēmiska pretvēža terapija progresējošas/nerezecējamās HCC dēļ vai jebkāda iepriekšējas anti-VEGF terapija. Mērķa bojājumiem, kas iepriekš tika ārstēti ar staru terapiju vai lokoreģionālo terapiju, bija jābūt ar radiogrāfiski pierādītu slimības progresēšanu. Tika izslēgti arī pacienti ar $\geq 50\%$ aknu iesaisti, skaidru invāziju žultvadā vai portālās vēnas galvenajā zarā (Vp4) radioloģisko izmeklējumu attēlos.

- Demogrāfisks un sākotnējais slimības raksturojums bija līdzīgs lenvatiniba un sorafeniba grupās, un tas norādīts zemāk visiem 954 randomizētajiem pacientiem:
- Vecuma mediāna: 62 gadi
- Vīrieši: 84%
- Baltā rase: 29%, aziātu rase: 69%, melnā rase vai afroamerikāņi: 1,4%
- Ķermeņa masa: < 60 kg - 31%, 60-80 kg - 50%, > 80 kg - 19%
- Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas funkcionālais stāvoklis (ECOG PS) 0: 63%, ECOG PS 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Etioloģija: B hepatīts (50%), C hepatīts (23%), alkohols (6%)
- Bez invāzijas portālajā vēnā makroskopiski (MPVI): 79%
- Bez MPVI, ārpusaknu audzēju izplatības (EHS) vai abiem: 30%
- Ciroze (pēc neatkarīgas attēlu pārskatīšanas): 75%
- Barselonas klīniskās aknu vēža (BCLC) B stadija: 20%; BCLC C stadija: 80%
- Iepriekšēja ārstēšana: hepatektomija (28%), staru terapija (11%), lokoreģionāla terapija, tai skaitā transarteriāla (ķīmij-) embolizācija (52%), radiofrekvences ablācija (21%) un perkutāna etanola injekcija (4%).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS). Lenvatinibs neuzrādīja sliktāku OS salīdzinājumā ar sorafenibu ar RA = 0,92 [95% TI (0,79, 1,06)] un OS mediānu 13,6 mēneši salīdzinājumā ar 12,3 mēnešiem (sk. 8. tabulu un 2. attēlu). Mērķa surogātkritēriju rezultāti (PFS un ORR) ir norādīti turpmāk 8. tabulā.

8. tabula. REFLECT pētījuma efektivitātes rezultāti HCC				
Efektivitātes rādītājs	Riska attiecība ^{a, b} (95% TI)	P vērtība ^d	Mediāna (95% TI) ^c	
			Lenvatinibs (N= 478)	Sorafenibs (N=476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	NN	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)
			Procenti (95% TI)	

8. tabula. REFLECT pētījuma efektivitātes rezultāti HCC

Efektivitātes rādītājs	Riska attiecība ^{a, b} (95% TI)	P vērtība ^d	Mediāna (95% TI) ^c	
			Lenvatinibs (N= 478)	Sorafenibs (N=476)
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NN	<0,00001	41% (36%; 45%)	12% (9%; 15%)

Datu apkopošanas datums: 2016. gada 13. novembris.

a: Riska attiecība (RA) ir lenvatinibam salīdzinājumā ar sorafenibu, pamatojoties uz Cox modeli, kurā ārstēšanas grupa ir iekļauta kā faktors.

b: Stratificēts pēc reģiona (1. reģions: Āzijas un Klusā okeāna reģions, 2. reģions: rietumu daļa), makroskopiskas invāzijas portālajā vēnā vai pēc ārpusaknu izplatības, vai abiem (jā, nē), ECOG PS (0, 1) un ķermeņa masa (<60 kg, ≥60 kg)

c: Rezultāti pamatojas uz apstiprinātām un neapstiprinātām atbildes reakcijām.

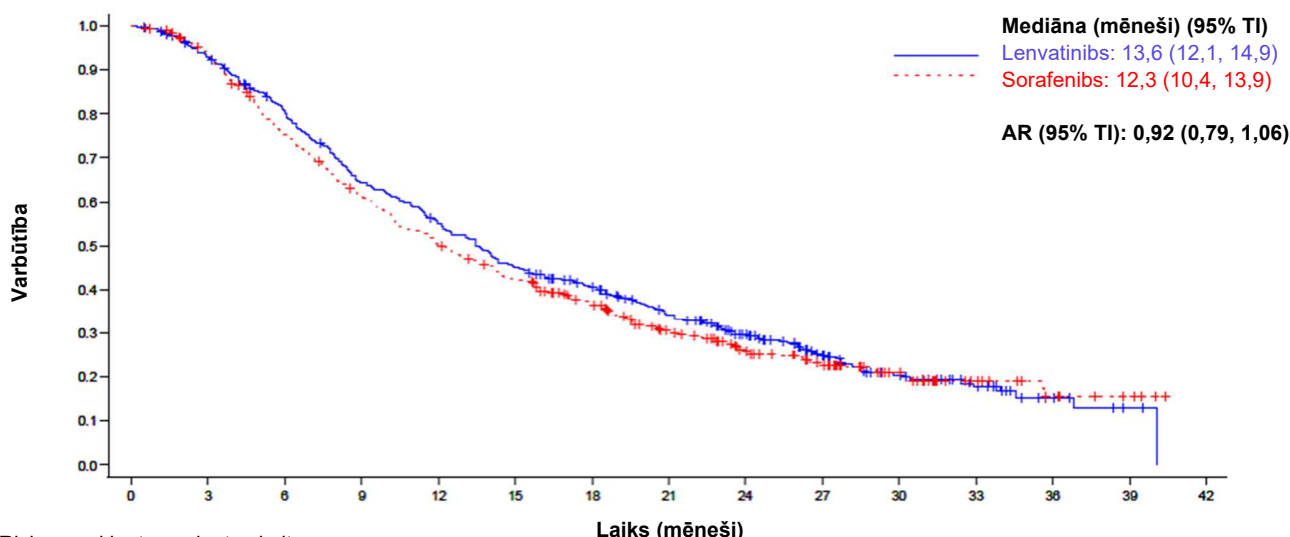
d: P vērtība ir lenvatiniba pārākuma pār sorafenibu testa vērtība.

e: Kvartiles ir aprēķinātas pēc Kaplana-Meijera metodes, un 95% TI ir aprēķināti pēc vispārinātas Brookmeyer un Crowley metodes.

f: Atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga vai daļēja atbilde).

g: Pēc neatkarīga radioloģiska pārskata retrospektīvas analīzes. Objektīvās atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 7,3 (95% TI 5,6; 7,4) mēneši lenvatiniba grupā un 6,2 (95% TI 3,7, 11,2) mēneši sorafeniba grupā.

2. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana–Meijera līkne – HCC



Riskam pakļauto pacientu skaits:

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

1. Datu apkopošanas datums = 2016. gada 13. novembris.
2. Riska attiecības līdzvērtības robeža (RA: lenvatinibs salīdzinājumā ar sorafenibu = 1,08).
3. Mediāna tika aprēķināta, izmantojot Kaplana-Meijera metodi, un 95% ticamības intervāls tika aprēķināts pēc vispārinātas Brookmeyer un Crowley metodes.
4. RA tika aprēķināta pēc Cox proporcionālā riska modeļa ar ārstēšanu kā neatkarīgu mainīgo un stratifikācijas pēc IxRS stratifikācijas faktoriem. Efron metode tika izmantota identiskām vērtībām.
5. + = cenzēti novērojumi.

Apakšgrupu analīzēs pēc stratifikācijas faktoriem (MPVI vai EHS vai abu klātbūtne vai neesamība, ECOG PS 0 vai 1, KĶM <60 kg vai ≥60 kg un reģions) RA lenvatinibam bija vienmēr labāka nekā sorafenibam, izņemot Rietumu reģionu [RA 1,08 (95% TI 0,82, 1,42)], pacientiem bez EHS [RA 1,01 (95% TI 0,78, 1,30)] un pacientiem bez MPVI, EHS vai abiem (RA 1,05 (0,79, 1,40)). Apakšgrupu analīžu rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,7 mēneši (Q1: 2,9, Q3: 11,1) lenvatiniba grupā un 3,7 mēneši (Q1: 1,8, Q3: 7,4) sorafeniba grupā.

Abās ārstēšanas grupās REFLECT pētījumā OS mediāna bija aptuveni par 9 mēnešiem lielāka pacientiem, kuri saņēma pēcārstēšanas pretvēža terapiju, nekā tiem, kas to nesaņēma. Lenvatiniba grupā OS mediāna bija 19,5 mēneši (95% TI: 15,7, 23,0) pacientiem, kuri saņēma pēcārstēšanas pretvēža terapiju (43%), un 10,5 mēneši (95% TI: 8,6, 12,2) tiem, kas to nesaņēma. Sorafeniba grupā OS mediāna bija 17,0 mēneši (95% TI: 14,2, 18,8) pacientiem, kuri saņēma pēcārstēšanas pretvēža terapiju (51%), un 7,9 mēneši (95% TI: 6,6, 9,7) tiem, kas to nesaņēma. OS mediāna bija aptuveni par 2,5 mēnešiem lielāka lenvatiniba grupā salīdzinājumā ar sorafeniba grupu abās pacientu apakšgrupās (ar pēcārstēšanas pretvēža terapiju vai bez tās).

Endometrija vēzis

Lenvatiniba efektivitāte kombinācijā ar pembrolizumabu tika pētīta randomizētā, daudzcentru, atklātā, aktīvi kontrolētā pētījumā “309” pacientiem ar progresējošu EV, kuri iepriekš bija ārstēti ar vismaz vienu platīnu saturošu ķīmijterapijas shēmu neatkarīgi no tās protokola, tostarp neoadjuvantu un adjuvantu terapiju. Pētījuma dalībnieki varēja būt saņēmuši līdz divām platīnu saturošām terapijām, ja vien viena no tām tika saņemta neoadjuvantas vai adjuvantas terapijas apstākļos. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar endometrija sarkomu (tostarp karcinosarkomu) vai pacienti, kam bija aktīva autoimūna saslimšana vai veselības stāvoklis, kam bija nepieciešama imūnsupresija. Randomizācija tika stratificēta pēc reparācijas sistēmas (*mismatch repair – MMR*) statusa (dMMR vai pMMR [nevis dMMR]), izmantojot apstiprinātu IHC testu. pMMR stratu sadalīja vēl sīkāk pēc ECOG veiktspējas statusa, ģeogrāfiskā reģiona un staru terapijas iegurnim anamnēzē. Pacienti tika randomizēti (1:1) šādās ārstēšanas grupās:

- lenvatinibs 20 mg iekšķīgi vienreiz- dienā kombinācijā ar pembrolizumabu 200 mg intravenozi vienreiz-3 nedēļās;
- pētnieka izvēlēts medikaments - vai nu doksorubicīna 60 mg/m² vienreiz 3 nedēļās, vai paklitaksels 80 mg/m² vienreiz nedēļā 3 nedēļas pēc kārtas, tad 1 nedēļu pārtraukums.

Ārstēšanu ar lenvatinibu un pembrolizumabu turpināja līdz *RECIST* 1.1 versijā definētai slimības progresijai, ko apstiprināja ar maskētu neatkarīgu centrālo pārskatu (*Blinded Independent Central Review – BICR*), nepieņemamai toksicitāte vai pembrolizumaba gadījumā maksimums 24 mēnešus. Pētījuma ārstēšanu drīkstēja turpināt pēc *RECIST* definētās slimības progresēšanas, ja ārstējošais pētnieks uzskatīja, ka pacientam no tā ir klīnisks ieguvums, un ārstēšana bija panesama. Kopumā 121/411 (29%) pacientu, kuri saņēma lenvatinibu un pembrolizumabu, turpināja saņemt ārstēšanos bez *RECIST* definētas slimības progresēšanas. Terapijas ilguma mediāna pēc progresēšanas bija 2,8. Audzēja stāvokļa novērtēšana tika veikta ik pēc 8 nedēļām.

Pētījumā tika iekļauti 827 pacienti, kuri tika randomizēti, lai saņemtu lenvatinibu kombinācijā ar pembrolizumabu (n = 411) vai pēc pētnieka izvēles doksorubicīnu (n = 306) vai paklitakselu (n = 110). Šo pacientu sākotnējie raksturlielumi bija šādi: mediānas vecums 65 gadi (diapazonā no 30 līdz 86 gadiem), 50% dalībnieku 65 gadu vecumā vai vecāki; 61% baltās rases, 21% aziātu un 4% melnās rases; ECOG PS 0 (59%) vai 1 (41%), 84% ar audzēja statusu pMMR un 16% ar audzēja statusu dMMR. Histoloģiskie apakštipi bija endometrioīdā karcinoma (60%), seroza karcinoma (26%), gaišo šūnu karcinoma (6%), jaukta tipa karcinoma (5%) un citi tipi (3%). Visi 827 no šiem pacientiem iepriekš saņēma sistēmisku EV terapiju: 69% bija viena, 28% bija divas un 3% bija trīs vai vairākas iepriekšējas sistēmiskas terapijas. Trīsdesmit septiņi procenti pacientu iepriekš saņēma tikai neoadjuvantu vai adjuvantu terapiju.

Pētījuma ārstēšanas ilguma mediāna bija 7,6 mēneši (diapazons no 1 dienas līdz 26,8 mēnešiem). Lenvatiniba iedarbības ilguma mediāna bija 6,9 mēneši (diapazons no 1 dienas līdz 26,8 mēnešiem).

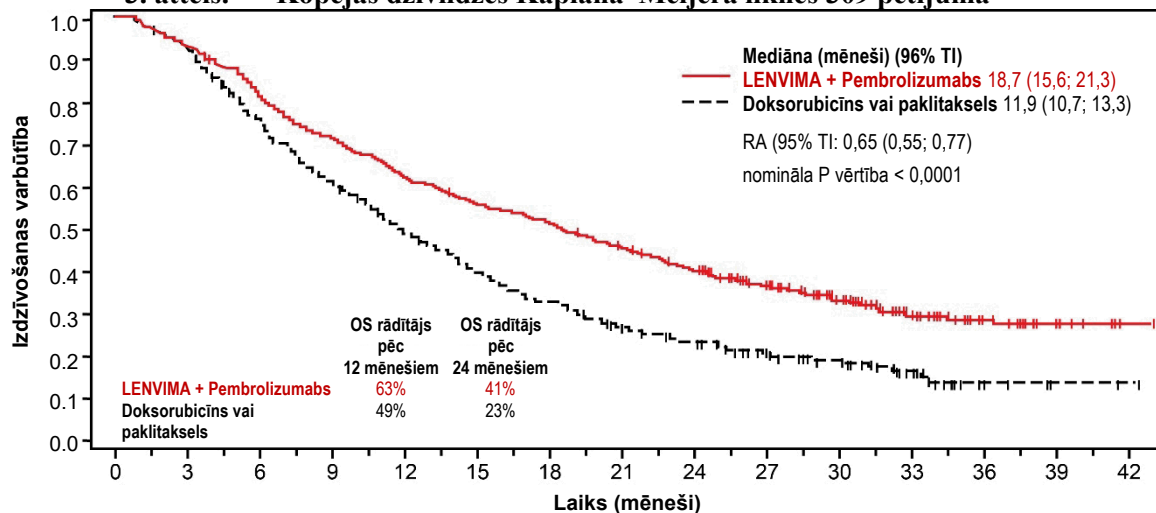
Primārie efektivitātes rādītāji bija OS un PFS (novērtējot ar BICR, izmantojot *RECIST* 1.1). Sekundārie efektivitātes rādītāji ietvēra ORR, novērtējot ar BICR, izmantojot *RECIST* 1.1. Iepriekš noteiktajā starpposma analizē, kur novērošanas ilguma mediāna bija 11,4 mēneši (diapazons no 0,3 līdz 26,9 mēnešiem), pētījumā tika novērota statistiski nozīmīga OS un PFS uzlabošanās visās populācijās.

Efektivitātes rezultāti MMR apakšgrupās atbilda vispārējiem pētījuma rezultātiem.

Iepriekš noteiktā galīgā OS analīze ar aptuveni 16 mēnešus ilgu papildu novērošanas laiku pēc starpposma analīzes (kopējā novērošanas ilguma mediāna bija 14,7 mēneši [diapazons: 0,3-43,0 mēneši]) tika veikta, neņemot vērā daudzveidības korekciju. Efektivitātes rādītāji visās populācijās ir apkopoti 9. tabulā, un Kaplana-Meiera līknes no galīgās OS un starpposma PFS analīzes ir parādītas attiecīgi 3. un 4. attēlā.

9. tabula. 309 pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar endometrija vēzi		
Mērķa kritērijs	LENVIMA ar pembrolizumabu N=411	Doksorubicīns vai paklitaksel N=416
OS		
Pacientu skaits (%) ar notikumu	276 (67%)	329 (79%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Riska attiecība ^a (95% TI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p vērtība ^b	<0,0001	
PFS^d		
Pacientu skaits (%) ar notikumu	281 (68%)	286 (69%)
Mediāna mēnešos (95% TI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Riska attiecība ^a (95% TI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p vērtība ^c	<0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95% TI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Pilnīga atbilde	7%	3%
Daļēja atbilde	25%	12%
p vērtība ^f	<0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums^d		
Mediāna mēnešos ^g (diapazons)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
a: Pamatojoties uz stratificēto Koksas (<i>Cox</i>) regresijas modeli b: Vienpusējā nominālā p-vērtība, pamatojoties uz stratificētu log-rank testu (galīgā analīze). Iepriekš noteiktajā starpposma analīzē, kur novērošanas ilguma mediāna bija 11,4 mēneši (diapazons no 0,3 līdz 26,9 mēnešiem), tika sasniegta statistiski nozīmīga OS uzlabošanās, salīdzinot lenvatiniba un pembrolizumaba kombināciju ar doksorubicīnu vai paklitakselu (RA: 0,62 [95% TI: 0,51; 0,75] p vērtība < 0,0001). c: Vienpusējā p vērtība, pamatojoties uz stratificētu log-rank testu d: Iepriekš noteiktajā starpposma analīzē e: Atbilde: Labākā objektīvā atbilde kā apstiprināta pilnīga atbilde vai daļēja atbilde f: Pamatojoties uz Mietinena un Nurminena (<i>Miettinen and Nurminen</i>) metodi, stratificēta pēc ECOG veiktspējas statusa, ģeogrāfiskā reģiona un iegurņa staru terapijas anamnēzē. g: Aprēķināts ar Kaplana–Meijera (<i>Kaplan–Meier</i>) metodi.		

3. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana–Meijera līknes 309 pētījumā*

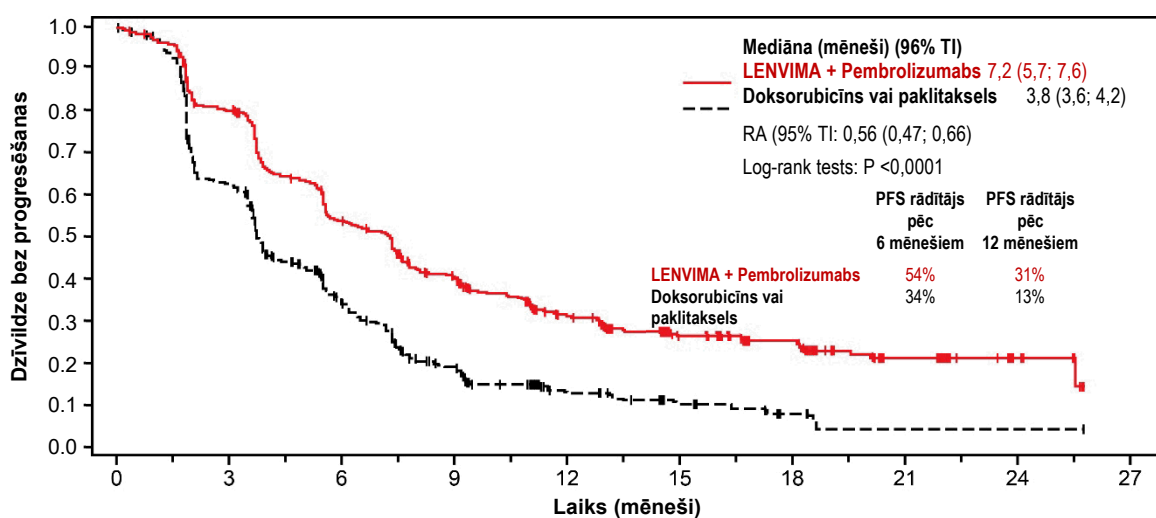


Riskam pakļauto pacientu skaits

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

*Pamatojoties uz protokolā norādītajiem galīgās analīzes datiem.

4. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana–Meijera līknes 309 pētījumā



Riskam pakļauto pacientu skaits:

LENVIMA + Pembrolizumabs	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doksorubicīns vai paklitakss	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

QT intervāla pagarināšanās

Pamatojoties uz rezultātiem, ko ieguva rūpīgā QT pētījumā veseliem brīvprātīgajiem, viena 32 mg lenvatinība deva nepagarināja QT/QTc intervālu, tomēr ar lenvatinību ārstētiem pacientiem par QT/QTc intervāla pagarināšanos ziņots biežāk nekā placebo saņēmējiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) atliek pienākumu iesniegt pētījuma rezultātus lenvatinībam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās hepatocelulārās karcinomas (HCC) un endometrija vēža (EV) ārstēšanai (informāciju par lietošanu pediatriiskajā populācijā skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediatriskie pētījumi

Lenvatiniba efektivitāte tika vērtēta, bet netika noteikta četros atklāta marķējuma pētījumos.

Pētījums 207 bija 1./2. fāzes atklāts, daudzcentru, devas noteikšanas un aktivitātes novērtēšanas pētījums par lenvatinibu, lietojot atsevišķi un kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu bērniem (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem; no 2 līdz ≤ 25 gadiem osteosarkomas gadījumā) ar recidivējošiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem. Kopumā tika iekļauti 97 pacienti. Lenvatiniba, lietojot atsevišķi, devas noteikšanas paraugkopā tika iekļauti 23 pacienti, kuri saņēma lenvatinibu iekšķīgi vienu reizi dienā 3 devu līmeņos (11, 14 vai 17 mg/m²). Lenvatiniba kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu devu noteikšanas paraugkopā kopumā tika iekļauti 22 pacienti, kuri saņēma lenvatinibu 2 devu līmeņos (11 vai 14 mg/m²). Ieteicamā lenvatiniba deva (*recommended dose*, RD), lietojot atsevišķi un kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu, tika noteikta kā 14 mg/m² iekšķīgi vienu reizi dienā.

Lenvatiniba, lietojot atsevišķi, paplašināšanas paraugkopā ar recidivējošu vai refraktāru DVV primārais efektivitātes galarezultāta rādītājs bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR; pilnīga atbildes reakcija [CR] + daļēja atbildes reakcija [PR]). Tika iekļauts viens pacients, un šis pacients sasniedza PR. Gan lenvatiniba, lietojot atsevišķi, gan kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu recidivējošas vai refraktāras osteosarkomas paplašināšanas paraugkopās primārais efektivitātes galarezultāta rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas 4 mēnešos (PFS-4); PFS-4 pēc binominālā aprēķina, iekļaujot visu 31 pacientu, kuri tika ārstēti tikai ar lenvatinibu, bija 29% (95% TI: 14,2, 48,0); PFS-4 pēc binominālā aprēķina visiem 20 pacientiem, kuri tika ārstēti ar lenvatinibu kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu, bija 50% (95% TI: 27,2, 72,8).

Pētījums 216 bija daudzcentru, atklāts, vienas grupas 1./2. fāzes pētījums, kurā noteica kombinācijā ar everolimu lietota lenvatiniba drošumu, panesību un pretaudzēja iedarbību pediatriskajiem pacientiem (un jauniešiem, kas ir ≤ 21 gadu veci) ar recidivējošiem vai refraktāriem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem, tostarp CNS audzējiem. Pavisam pētījumā iesaistīja un ārstēja 64 pacientus. 1. posmā (kombinācijas devas noteikšana) iesaistīja un ārstēja 23 pacientus: 5 pacientus devas līmeņa –1 grupā (lenvatinibs 8 mg/m² un everolims 3 mg/m²) un 18 pacientus devas līmeņa 1 grupā (lenvatinibs 11 mg/m² un everolims 3 mg/m²). Kombinācijas ieteicamā deva (*recommended dose* – RD) bija lenvatinibs 11 mg/m² un everolims 3 mg/m² vienreiz dienā. 2. posmā (kombinācijas paplašināšana) iesaistīja un ārstēja 41 pacientu, lietojot RD, šādās kohortās: Jūinga sarkoma (*Ewing Sarcoma* – EWS, n = 10), rabdomiosarkoma (RMS, n = 20) un augstas pakāpes glioma (*high-grade glioma* – HGG, n = 11). Primārais efektivitātes rezultāta kritērijs bija objektīvās atbildreakcijas rādītājs (ORR) 16. nedēļā novērtējamajiem pacientiem, kas iegūts, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu un izmantojot RECIST v1.1 vai RANO (pacientiem ar HGG). EWS un HGG kohortās objektīvo atbildreakciju nenovēroja; daļēju atbildreakciju (partial response, PR) novēroja 2 gadījumos RMS kohortā attiecībā uz ORR 16. nedēļā 10% (95% TI: 1,2; 31,7).

Pētījums OLIE (pētījums 230) bija 2. fāzes, atklāts, daudzcentru, randomizēts, kontrolēts pētījums pacientiem (vecumā no 2 līdz ≤ 25 gadiem) ar recidivējošu vai refraktāru osteosarkomu. Kopumā tika randomizēts 81 pacients proporcijā 1:1 (78 pacienti tika ārstēti; 39 katrā grupā), lai saņemtu lenvatinibu 14 mg/m² kombinācijā ar ifosfamīdu 3000 mg/m² un etopozīdu 100 mg/m² (A grupa) vai ifosfamīdu 3000 mg/m² un etopozīdu 100 mg/m² (B grupa). Ifosfamīds un etopozīds tika ievadīti intravenozi katra 21 dienu ilga cikla 1. līdz 3. dienā ne vairāk kā 5 ciklos. Ārstēšana ar lenvatinibu bija atļauta līdz RECIST v1.1 definētajai slimības progresēšanai, ko apstiprināja ar maskētu, centralizētu, neatkarīgu pārskatu (*Blinded Independent Central Review*, BICR), vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes galarezultāta rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar RECIST 1.1 un BICR. Pētījums neuzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību PFS mediānā: 6,5 mēneši (95% TI: 5,7, 8,2) lenvatinibam kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu, salīdzinot ar 5,5 mēnešiem (95% TI: 2,9, 6,5) ifosfamīdam un etopozīdam (HR) = 0,54 [95% TI: 0,27, 1,08]. Pētījums 230 nebija paredzēts, lai noteiktu statistiski nozīmīgu OS atšķirību. Pētījuma analīzes beigās RA bija 0,93 (95% TI: 0,53, 1,62), salīdzinot lenvatinibu kombinācijā ar ifosfamīdu un etopozīdu ar ifosfamīdu un

etopozīdu, ar vidējo OS - 12,4 mēneši (95% TI 10,4, 19,8), salīdzinot ar attiecīgi 17,2 mēnešiem (95% TI 11,1, 22,3), un vidējo novērošanas laiku - attiecīgi 24,1 mēnesi un 29,5 mēnešiem.

Pētījums 231 ir daudzcentru, atklāts 2. fāzes “groza” pētījums, kurā vērtē lenvatiniba pretaudzēja iedarbību un drošumu bērniem, pusaudžiem un jauniešiem vecumā no 2 līdz ≤ 21 gadam ar recidivējošiem vai refraktāriem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem, tostarp EWS, RMS un HGG. Pavisam pētījumā iesaistīja un ārstēja 127 pacientus, lietojot lenvatiniba RD (14 mg/m²), šādās kohortās: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) un citi norobežoti audzēji (n = 9 gan difūzās viduslīnijas gliomas, gan meduloblastomas, gan ependimomas gadījumā; visi pārējie norobežotie audzēji n = 66). Primārais efektivitātes rezultāta kritērijs bija ORR 16. nedēļā novērtējamajiem pacientiem, kas iegūts, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu un izmantojot RECIST v1.1 vai RANO (pacientiem ar HGG). Pacientiem ar difūzās viduslīnijas gliomu, meduloblastomu vai ependimomu objektīvo atbildreakciju nenovēroja. Divus PR gadījumus novēroja gan EWS, gan RMS kohortā attiecībā uz ORR 16. nedēļā attiecīgi 22,2% (95% TI: 2,8; 60,0) un 11,8% (95% TI: 1,5; 36,4). Piecus PR gadījumus (pacientiem ar sinoviālo sarkomu [n = 2], kapošiformu hemangioendoteliomu [n = 1], Vilmsa audzēja nefroblastomu [n = 1] un gaiššūnu karcinomu [n = 1]) novēroja visu citu norobežotu audzēju gadījumos attiecībā uz ORR 16. nedēļā 7,7% (95% TI: 2,5; 17,0).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lenvatiniba farmakokinētiskie rādītāji pētīti veseliem pieaugušajiem, pieaugušajiem ar aknu darbības traucējumiem, nieru darbības traucējumiem un norobežotiem audzējiem.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas lenvatinibs uzsūcas ātri, t_{max} parasti novēro 1–4 stundas pēc devas lietošanas. Uzturs neietekmē uzsūkšanās apjomu, bet palēnina uzsūkšanās ātrumu. Veseliem cilvēkiem, ja lieto kopā ar uzturu, maksimālā koncentrācija plazmā aizkavējas par 2 stundām. Absolūtā biopieejamība cilvēkam nav noteikta, tomēr masas līdzsvara pētījumā iegūtie dati liecina, ka tā ir 85%. Lietojot iekšķīgi, lenvatiniba biopieejamība suņiem (70,4%) un pērtiķiem (78,4%) bija laba.

Izkliede

In vitro lenvatinibs izteikti saistās ar cilvēka plazmas proteīniem: 98–99% (0,3–30 µg/ml, mesilāts). Šī saistīšanās galvenokārt notiek ar albumīnu, neliela saistīšanās ar α1-skābo glikoproteīnu un γ globulīnu.

In vitro lenvatiniba koncentrācijas asinīs un plazmā attiecība bija no 0,589 līdz 0,608 (0,1–10 µg/ml, mesilāts).

Lenvatinibs ir P-gp un BCRP substrāts. Lenvatinibs nav OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K vai žults sāļu eksporta sūkņa BSEP substrāts.

Pacientiem pirmās devas šķietamā izklijes tilpuma (Vz/F) mediāna bija diapazonā no 50,5 l līdz 92 l, parasti tas bija konsekventa devu grupās no 3,2 mg līdz 32 mg. Analogiska šķietamā izklijes tilpuma mediāna līdzsvara koncentrācijā (Vz/Fss) parasti arī bija konsekventa un bija diapazonā no 43,2 l līdz 121 l.

Biotransformācija

In vitro citohroms P450 3A4 bija dominējošā (> 80%) izoforma, kas iesaistīta P450 mediētā lenvatiniba metabolismā. Taču *in vivo* dati liecina, ka pa ceļiem bez P450 iesaistes notika nozīmīga daļa lenvatiniba kopējā metabolisma. Tātad *in vivo* CYP 3A4 induktori un inhibitori ļoti maz ietekmēja lenvatiniba iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cilvēka aknu mikrosomās kā galveno metabolītu konstatēja lenvatiniba demetilēto formu (M2). M2' un M3' – galvenie metabolīti cilvēka fēcēs – aldehīda oksidāzes iedarbībā veidojās attiecīgi no M2 un lenvatiniba.

Plazmas paraugos, kas ņemti ne vēlāk kā 24 stundas pēc zāļu lietošanas, plazmas radiohromatogrammās lenvatinibs bija 97% no radioaktīvajiem savienojumiem, turpretim M2 metabolīts – papildu 2,5%. Pamatojoties uz $AUC_{(0-\infty)}$ plazmā un asinīs, lenvatinibs bija attiecīgi 60% un 64% no kopējiem radioaktīvajiem savienojumiem.

Dati no masas līdzsvara/ekskrēcijas pētījuma cilvēkiem liecina, ka lenvatinibs plaši metabolizējas cilvēka organismā. Galvenie konstatētie metabolisma ceļi cilvēkam bija oksidācija aldehīda oksidāzes iedarbībā, demetilācija ar CYP3A4, glutaciona konjugācija ar O-arila grupas (hlorofenila daļas) elimināciju, kā arī šo ceļu kombinācijas ar tālākām biotransformācijām (piemēram, glikuronidācija, glutaciona daļas hidrolīze, cisteīna daļas degradācija un cisteīniglicīna un cisteīna konjugātu intramolekulāra pārkārtošanās ar sekojošu dimerizāciju). Šie *in vivo* metabolisma ceļi atbilst datiem, kas iegūti *in vitro* pētījumos ar cilvēka biomateriāliem.

Transportolbaltumvielu pētījumi *in vitro*

Šīm transportolbaltumvielām, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 un BSEP, klīniski nozīmīgu inhibīciju izslēdza, pamatojoties uz robežvērtību $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{nesasaistīts}}$.

Lenvatinibam bija ļoti maza inhibējoša darbība vai tādas nebija vispār pret P-gp un krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) mediēto transportolbaltumvielu darbību. P-gp mRNA ekspresijas indukciju arī nenovēroja.

Lenvatinibam bija ļoti maza inhibējoša ietekme uz OATP1B3 un MATE2-K vai tādas nebija vispār. Lenvatinibs vāji inhibē MATE1. Cilvēka aknu citosolā lenvatinibs neinhibēja aldehīda oksidāzes darbību.

Eliminācija

Pēc $C_{\max}$ sasniegšanas koncentrācija plazmā samazinās bieksponenciāli. Lenvatiniba vidējais terminālais eksponenciālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 28 stundas.

Pēc radioaktīvi iezīmēta lenvatiniba lietošanas 6 pacientiem ar norobežotiem audzējiem apmēram divas trešdaļas un viena ceturtdaļa radioaktīvi iezīmētās vielas tika izvadīta attiecīgi ar fēcēm un urīnu. M3 metabolīts bija dominējošā noteiktā viela ekskrētā (~17% devas), kam sekoja M2' (~11% devas) un M2 (~4,4% devas).

Linearitāte/nelinearitāte

Devas proporcionalitāte un uzkrāšanās

Pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kas saņēma vienu un vairākas lenvatiniba devas vienreiz dienā, lenvatiniba iedarbība ($C_{\max}$ un AUC) pastiprinājās tieši proporcionāli lietotajai devai diapazonā no 3,2 līdz 32 mg vienreiz dienā.

Lenvatiniba uzkrāšanās līdzsvara koncentrācijā ir ļoti maza. Šajā diapazonā uzkrāšanās indeksa (Rac) mediāna bija no 0,96 (20 mg) līdz 1,54 (6,4 mg). HCC pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Rac bija līdzīgs citiem norobežotiem audzējiem ziņotajam.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Lenvatiniba farmakokinētiku pēc vienas 10 mg devas novērtēja 6 pacientiem, katram bija viegli un vidēji smagi aknu (attiecīgi *Child-Pugh* A pakāpes un *Child-Pugh* B pakāpes) darbības traucējumi. 5 mg devu novērtēja 6 pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh* C pakāpes) aknu darbības traucējumiem. Astoņi veseli, demogrāfiski atbilstoši cilvēki bija kā kontroles, viņi saņēma 10 mg devu. Lenvatiniba iedarbība, pamatojoties uz devai koriģētiem AUC_{0-t} un AUC_{0-inf} datiem, bija 119%, 107% un 180% no normālās pacientiem attiecīgi ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Noteikts, ka saistīšanās ar plazmas proteīniem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir līdzīga attiecīgi veselajiem cilvēkiem, un izmaiņas atkarībā no koncentrācijas netika novērotas. Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Dati par HCC pacientiem ar *Child-Pugh* B pakāpi (vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, 3 pacientiem, kuri tika ārstēti ar lenvatinibu pivotālajā pētījumā) nav pietiekami, un dati par HCC pacientiem ar *Child-Pugh* C pakāpi (smagiem aknu darbības traucējumiem) nav pieejami. Lenvatinibs galvenokārt izdalās caur aknām, un šajās pacientu grupās iedarbība var būt pastiprināta.

Eliminācijas pusperioda mediāna bija salīdzināma pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, kā arī pacientiem ar normālu aknu darbību, tas bija no 26 stundām līdz 31 stundai. Ar urīnu izvadītās lenvatiniba devas procentuālais īpatsvars bija neliels visās paraugkopās (< 2,16% visās ārstēšanas paraugkopās).

Nieru darbības traucējumi

Lenvatiniba farmakokinētiku pēc vienas 24 mg devas novērtēja 6 pacientiem, katram bija viegli, vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi, to salīdzināja ar farmakokinētiku 8 veseliem, demogrāfiski atbilstošiem cilvēkiem. Pacientus ar terminālu nieru mazspēju nepētīja.

Lenvatiniba iedarbība, pamatojoties uz AUC_{0-inf} datiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi 101%, 90% un 122% salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Noteikts, ka saistīšanās ar plazmas proteīniem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir līdzīga attiecīgi veselajiem cilvēkiem, un izmaiņas atkarībā no koncentrācijas netika novērotas. Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pacientiem, kuri saņēma līdz 24 mg lenvatiniba vienreiz dienā, vecumam, dzimumam, ķermeņa masai un rasei (japāņu, salīdzinot ar pārējām, baltā rase, salīdzinot ar pārējām) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz klīrensu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi bērniem vecumā no 2 līdz 12 gadiem, kas ietvēra datus par 3 pediātriskajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 3 gadiem, 28 pediātriskajiem pacientiem vecumā no ≥ 3 līdz < 6 gadiem un 89 pediātriskajiem pacientiem vecumā no 6 līdz ≤ 12 gadiem lenvatiniba pediātriskās programmas ietvaros, lenvatiniba perorālo klīrensu (CL/F) ietekmēja ķermeņa masa, bet ne vecums. Paredzamie iedarbības līmeņi, kas izteikti ar laukumu zem līknes līdzsvara stāvoklī (AUC_{ss}), bērniem, kuri saņēma 14 mg/m^2 , bija salīdzināmi ar pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma fiksētu 24 mg devu. Šajos pētījumos netika konstatētas acīmredzamas atšķirības aktīvās vielas lenvatiniba farmakokinētikā bērniem (2–12 gadus veciem), pusaudžiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar pētītiem audzēju veidiem, taču dati par bērniem ir salīdzinoši ierobežoti, lai izdarītu konkrētus secinājumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos (līdz 39 nedēļām) lenvatinibs izraisīja toksikoloģiskas izmaiņas dažādos orgānos un audos, kas bija saistītas ar lenvatiniba paredzēto farmakoloģisko iedarbību, proti, glomerulopātiju, sēklinieku hipocelularitāti, olnīcu folikulu atrēziju, izmaiņas kuņģa-zarnu traktā, izmaiņas kaulos, izmaiņas virsnieru dziedzeros (žurkām un suņiem), kā arī artēriju (artēriju fibrinoīdu nekrozi, mediālu deģenerāciju vai asiņošanu) bojājumus žurkām, suņiem un garastes makakiem. Žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja arī ar hepatotoksicitātes pazīmēm saistītu transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Toksikoloģisko izmaiņu atgriezeniskumu novēroja 4 nedēļu atveseļošanās perioda beigās visām pētītajām dzīvnieku sugām.

Genotoksicitāte

Lenvatinibs nebija genotoksisks.

Lenvatiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Speciāli pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu lenvatiniba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Taču atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem novēroja sēklinieku (sēklvadu epitēlija hipocelularitāti) un olnīcu (folikulu atrēziju) izmaiņas tādas iedarbības gadījumā, kas 11–15 reizes (žurkām) vai 0,6–7 reizes (pērtiķiem) pārsniedza klīniskajā praksē sagaidāmo iedarbību (pamatojoties uz AUC), lietojot maksimālo cilvēkam panesamo devu. 4 nedēļu atveseļošanās perioda beigās šīs atrades bija atgriezeniskas.

Lietojot lenvatinibu organoģenēzes laikā, žurkām novēroja embrioletalitāti un teratogenitāti (augļa ārējas un skeleta anomālijas), ja iedarbība bija mazāka nekā klīniskajā praksē sagaidāmā iedarbība (pamatojoties uz AUC), lietojot maksimālo cilvēkam panesamo devu, bet trušiem (augļa ārējas, viscerālas vai skeleta anomālijas) – pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu; mg/m², lietojot maksimālo cilvēkam panesamo devu. Šīs atrades liecina, ka lenvatinibam ir teratogēna iedarbība, kas, iespējams, ir saistīta ar lenvatiniba kā antiangiogēna līdzekļa farmakoloģisko darbību.

Lenvatinibs un tā metabolīti izdalās žurku pienā.

Jaunu dzīvnieku toksicitātes pētījumi

Mirstība bija devu ierobežojošās toksicitātes izpausme jaunām žurkām, kurām devas sāka lietot 7. postnatālajā dienā (PND) vai 21. PND, un to novēroja, ja iedarbība bija 125 vai 12 reizes mazāka nekā iedarbība, kuras gadījumā novēroja mirstību pieaugušām žurkām, kas liecina par jutīguma pret toksicitāti palielināšanos līdz ar vecumu. Tādēļ mirstība var būt saistīta ar primāru divpadsmitpirkstu zarnas bojājumu izraisītām komplikācijām, ar iespējamu papildietekmi, ko nodrošina papildu toksiskā iedarbība uz nenobriedušiem mērķorgāniem.

Lenvatiniba toksicitātes bija izteiktāka jaunākām žurkām (devas sāka lietot 7. PND) nekā tām, kurām devas sāka lietot 21. PND, bet mirstību un dažas toksicitātes izpausmes jaunajām žurkām, kas saņēma 10 mg/kg, novēroja agrāk nekā pieaugušām žurkām, kas saņēma tāda paša līmeņa devu. Jaunām žurkām novēroja arī augšanas aizturi, fiziskās attīstības sekundāru aizturi un bojājumus, kas saistīti ar farmakoloģisko iedarbību (priekšzobi, augšstilbs (kaula epifizeālā augšanas plātnīte), nieres, virsnieru dziedzeri un divpadsmitpirkstu zarna).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Kalcija karbonāts

Mannīts

Mikrokristāliskā celuloze

Hidroksipropilceluloze

Mazaizvietota hidroksipropilceluloze

Talks

Kapsulas apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Drukas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Kālija hidroksīds

Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālajā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/alumīnija/PVH/alumīnija blisteri ar 10 kapsulām. Katra kastīte satur 30, 60 vai 90 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Aprūpētāji nedrīkst atvērt kapsulu, lai izvairītos no kapsulas satura atkārtotas iedarbības.

Suspensijas sagatavošana un lietošana:

- Suspensiju var sagatavot, izmantojot ūdeni, ābolu sulu vai pienu. Ja suspensija tiek lietota caur barošanas caurulīti, suspensija ir jāpagatavo ūdenī.
- Ielieciet kapsulu(-as) atbilstoši parakstītajai devai (līdz 5 kapsulām) nelielā traukā (ar aptuveni 20 ml (4 tējkaroti) tilpumu) vai šļircē perorālai ievadīšanai (20 ml); nelauziet un nesasmalciniet kapsulas.

- Pievienojiet traukā vai šļircē perorālai ievadīšanai 3 ml šķidruma. Gaidiet 10 minūtes, līdz kapsulu apvalki (ārējās virsmas) izšķīst, pēc tam 3 minūtes maisiet vai sakratiet maisījumu, līdz kapsulas ir pilnībā izšķīdušas.
 - Ja tiek izmantota šļirce perorālai ievadīšanai, uzlieciet šļircei vāciņu, izņemiet virzuli un izmantojiet otru šļirci vai kalibrētu pipeti, lai ielietu šķidrumu pirmajā šļircē; pirms maisīšanas ievietojiet atpakaļ virzuli.
- Lietojiet visu trauka vai šļirces perorālai ievadīšanai saturu. Suspensiju var lietot tieši no trauka mutē vai arī no šļirces perorālai ievadīšanai tieši mutē vai caur barošanas caurulīti.
- Pēc tam ielejiet traukā vai šļircē perorālai ievadīšanai vēl 2 ml šķidruma, izmantojot otru šļirci vai pipeti, pavirpiniet vai sakratiet to un lietojiet. Atkārtojiet šo darbību vismaz divas reizes, līdz vairs nav redzamu atlieku, lai nodrošinātu, ka ir izlietota visa zāļu deva.

Piezīme. Ir apstiprināta saderība ar polipropilēna šļircēm un barošanas caurulītēm ar vismaz 5 Fr diametru (polivinilhlorīda vai poliuretāna caurulītes) vai vismaz 6 Fr diametru (silikona caurulītes) un līdz 16 Fr diametram polivinilhlorīda, poliuretāna un silikona caurulītēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Lenvima 4 mg cietās kapsulas

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

Lenvima 10 mg cietās kapsulas

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2015. gada 28. maijs
 Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 20. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

LENVIMA 4 mg cietās kapsulas
lenvatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 4 mg lenvatiniba (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālajā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1002/001 (Iepakojuma lielums: 30 cietās kapsulas)
EU/1/15/1002/003 (Iepakojuma lielums: 60 cietās kapsulas)
EU/1/15/1002/004 (Iepakojuma lielums: 90 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LENVIMA 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LENVIMA 4 mg cietās kapsulas
lenvatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Eisai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

LENVIMA 10 mg cietās kapsulas
lenvatinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 10 mg lenvatiniba (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālajā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1002/002 (Iepakojuma lielums: 30 cietās kapsulas)
EU/1/15/1002/005 (Iepakojuma lielums: 60 cietās kapsulas)
EU/1/15/1002/006 (Iepakojuma lielums: 90 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

LENVIMA 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LENVIMA 10 mg cietās kapsulas
lenvatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Eisai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

LENVIMA 4 mg cietās kapsulas **LENVIMA 10 mg cietās kapsulas** *lenvatinib*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir LENVIMA un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LENVIMA lietošanas
3. Kā lietot LENVIMA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LENVIMA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir LENVIMA un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir LENVIMA

LENVIMA ir zāles, kas satur aktīvo vielu lenvatinibu. To lieto vienu pašu progresējoša vairogdziedzera vēža jeb vēža, kas ir izplatījies, ārstēšanai pieaugušajiem, ja ārstēšana ar radioaktīvo jodu nav palīdzējusi apturēt slimību.

LENVIMA var lietot arī vienu pašu, lai ārstētu aknu vēzi (hepatocelulāro karcinomu) pieaugušajiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar citām pretvēža zālēm, kas pārvietojas asinsritē. Cilvēki saņem LENVIMA, ja aknu vēzis ir izplatījies vai to nevar izoperēt.

LENVIMA var lietot arī kopā ar citām pretvēža zālēm, ko sauc par pembrolizumabu, lai ārstētu progresējošu dzemdes gļotādas vēzi (endometrija vēzi) pieaugušajiem, kam vēzis ir izplatījies pēc iepriekšējas ārstēšanas ar citām pretvēža zālēm, pārvietojas asinsritē un ko nevar izņemt ar operācijas palīdzību vai ārstēt ar staru terapiju.

Kā LENVIMA darbojas

LENVIMA bloķē olbaltumvielas, ko sauc par receptoru tirozīnkināzēm (RTK) un kas ir iesaistītas jaunu asinsvadu attīstībā, kas šūnas apgādās ar skābekli un barības vielām un palīdz tām augt. Vēža šūnās šīs olbaltumvielas var būt sastopamas lielos daudzumos, un, bloķējot to darbību, LENVIMA var palēnināt vēža šūnu vairošanās un audzēja augšanas ātrumu un likvidēt vēzim nepieciešamo šūnu asinsapgādi.

2. Kas Jums jāzina pirms LENVIMA lietošanas

Nelietojiet LENVIMA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lenvatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt tālāk sadaļu “Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LENVIMA lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja esat sieviete, kurai iespējama grūtniecība (skatīt tālāk sadaļu “Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja Jums agrāk bijuši sirdsdarbības traucējumi vai insults;
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums nesen veikta operācija vai staru terapija;
- ja Jums ir nepieciešama ķirurģiskā procedūra. Ārsts var apsvērt pārtraukt LENVIMA lietošanu, ja Jums veiks nopietnu ķirurģisko procedūru, jo LENVIMA var ietekmēt brūču dzīšanu. LENVIMA lietošanu var atsākt, līdzko brūce ir atbilstoši sadzījusī;
- ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem;
- ja Jūs neesat baltās vai aziātu rases pārstāvis;
- ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg;
- ja Jums anamnēzē ir bijuši patoloģiski savienojumi (zināmi kā fistulas) starp dažādiem ķermeņa orgāniem vai no orgāna uz ādu;
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīgā;
- ja Jums ir vai ir bijušas mutes dobuma, zobu un/vai žokļa sāpes, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā, žokļa nejutīgums vai smaguma sajūta, zoba kustēšanās. Jums pirms LENVIMA lietošanas uzsākšanas var tikt ieteikts veikt zobu pārbaudi, jo ir ziņots par žokļa kaula bojājumiem (osteonekrozi) pacientiem, kas ārstēti ar LENVIMA. Ja Jums nepieciešams veikt invazīvu zobu ārstēšanu vai zobu operāciju, pastāstiet savam zobārstam, ka tiek ārstēts(-a) ar LENVIMA — it īpaši tad, ja saņemat vai esat saņēmis(-usi) arī bisfosfonātu injekcijas (lieto kaulu slimību ārstēšanai vai profilaksei);
- ja Jūs lietojat vai esat lietojis(-usi) zāles osteoporozes ārstēšanai (antiresorbcijas zāles) vai vēža ārstēšanai paredzētas zāles, kas izmaina asinsvadu veidošanos (tā sauktos angiogēnēzes inhibitorus), jo var palielināties žokļa kaula bojājumu risks.

Pirms LENVIMA lietošanas ārsts var veikt dažas analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu asinsspiedienu un aknu vai nieru darbību un lai pārbaudītu, vai Jums nav zems sāls līmenis un augsts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs. Ārsts pārrunās ar Jums šo analīžu rezultātus un nolems, vai Jūs drīkstat lietot LENVIMA. Jums varbūt būs nepieciešama papildu ārstēšana ar citām zālēm, LENVIMA mazākas devas lietošana vai īpaša piesardzība augstāka blakusparādību riska dēļ.

Ja Jūs neesat pārliecināts, pirms LENVIMA lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Stāvokļi, kuriem Jums jāpievērš uzmanība

Vēža ārstēšanas laikā audzēja šūnu sadalīšanās rezultātā asinīs var nonākt vielas, kas var izraisīt komplikāciju grupu, ko sauc par audzēja līzes sindromu (*Tumour lysis syndrome*, TLS). Tas var izraisīt izmaiņas Jūsu nierēs un var apdraudēt dzīvību. Ārsts Jūs novēros un var nozīmēt ārstēšanu, lai samazinātu risku. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat TLS pazīmes (skatīt 4. punktu: Iespējamās blakusparādības).

Bērni un pusaudži

LENVIMA lietošana pašreiz nav ieteicama bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un LENVIMA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu valsts preparātiem un bezrecepšu zālēm.

Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jums ir iespējama grūtniecība, izmantojiet ļoti efektīvu kontracepcijas metodi šo zāļu lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc ārstēšanās beigām. Tā kā nav zināms, vai LENVIMA var samazināt perorālu kontracepcijas tablešu iedarbību, gadījumā, ja tā ir Jūsu

normālā kontracepcijas metode, Jums būs jālieto arī tāda barjermetode kā uzmava vai prezervatīvs, ja ārstēšanas ar LENVIMA laikā jums būs dzimumattiecības.

- Nelietojiet LENVIMA, ja ārstēšanās laikā plānojat grūtniecību. Tas ir tāpēc, ka zāles var nopietni kaitēt bērnam.
- Ja laikā, kamēr ārstējaties ar LENVIMA, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai ārstēšana ir jāturpina.
- Nebarojiet bērnu ar krūti, ja lietojat LENVIMA. Tas ir tāpēc, ka zāles nokļūst mātes pienā un var nopietni kaitēt ar krūti barotajam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

LENVIMA var izraisīt blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja jūtat reiboni vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

3. Kā lietot LENVIMA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Vairogdziedzera vēzis

- Parasti Lenvima ieteicamā deva ir 24 mg vienreiz dienā (2 kapsulas pa 10 mg un 1 kapsula pa 4 mg).
- Ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, ieteicamā deva ir 14 mg vienreiz dienā (1 kapsula pa 10 mg un 1 kapsula pa 4 mg).
- Ja Jums rodas ar blakusparādībām saistītas problēmas, ārsts devu var samazināt.

Aknu vēzis

- Ieteicamā LENVIMA deva ir atkarīga no ķermeņa masas brīdī, kad sākat ārstēšanu. Deva parasti ir 12 mg vienreiz dienā (3 kapsulas pa 4 mg), ja Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg vai vairāk, un 8 mg vienreiz dienā (2 kapsulas pa 4 mg), ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg.
- Ārsts var samazināt devu, ja Jums ir blakusparādības.

Dzemdes vēzis

- Ieteicamā LENVIMA deva ir 20 mg vienreiz dienā (2 kapsulas pa 10 mg) kombinācijā ar pembrolizumabu. Pembrolizumabu ārsts injicē vēnā devā 200 mg vienreiz- 3 nedēļās vai 400 mg vienreiz 6 nedēļās.
- Ārsts var samazināt devu, ja Jums ir blakusparādības.

Šo zāļu lietošana

- Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Lai izvairītos no kapsulu satura iedarbības, neatveriet kapsulas.
- Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Ja nevarat norīt veselas kapsulas, var sagatavot šķidru maisījumu, izmantojot ūdeni, ābolu sulu vai pienu. Šķidro maisījumu var lietot norijot vai caur barošanas caurulīti. Ja šķidrais maisījums tiek lietots caur barošanas caurulīti, tas ir jāsagatavo ūdenī. Ja šķidrais maisījums netiek lietots uzreiz pēc sagatavošanas, to var glabāt slēgtā traukā ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas. Pēc izņemšanas no ledusskapja 30 sekundes sakratiet šķidro maisījumu. Ja šķidrais maisījums netiek izlietots 24 stundu laikā

pēc sagatavošanas, tas ir jāizlej.

Šķidrā maisījuma sagatavošana un lietošana:

- Ielieciet veselu(-as) kapsulu(-as) atbilstoši parakstītajai devai (līdz 5 kapsulām) nelielā traukā (ar aptuveni 20 ml (4 tējkaršu) tilpumu) vai šļircē perorālai ievadīšanai (20 ml); nelauziet un nesasmalciniet kapsulas.
- Pievienojiet traukā vai šļircē perorālai ievadīšanai 3 ml šķidruma. Gaidiet 10 minūtes, līdz kapsulu apvalki (ārējās virsmas) izšķīst, pēc tam 3 minūtes maisiet vai sakratiet maisījumu, līdz kapsulas ir pilnībā izšķīdušas.
 - Ja šķidrā maisījums tiek sagatavots šļircē perorālai ievadīšanai, uzlieciet šļircei vāciņu, izņemiet virzuli un izmantojiet otru šļirci vai medicīnisko pipeti, lai ielietu šķidrumu pirmajā šļircē; pirms maisīšanas ievietojiet atpakaļ virzuli.
- Izdzeriet šķidro maisījumu no trauka vai izmantojiet šļirci perorālai ievadīšanai, lai maisījumu ievadītu tieši mutē vai caur barošanas caurulīti.
- Pēc tam ielejiet traukā vai šļircē perorālai ievadīšanai vēl 2 ml šķidruma, izmantojot otru šļirci vai pipeti, pavirpiniet vai sakratiet to un lietojiet šķidro maisījumu. Atkārtojiet šo darbību vismaz divas reizes, līdz vairs nav redzamu maisījuma pazīmju, lai nodrošinātu, ka ir izlietota visa zāļu deva.
- Kapsulas jālieto apmēram vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Cik ilgi jālieto LENVIMA

Parasti šo zāļu lietošanu turpināsiet tik ilgi, kamēr vien būs ieguvums.

Ja esat lietojis LENVIMA vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis LENVIMA vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot LENVIMA

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā un tajā pašā laikā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Tas, kas jādara, ja esat aizmirsis lietot devu, ir atkarīgs no tā, cik laika atlicis līdz nākamās devas lietošanai.

- Ja līdz nākamajai devai atlikušas 12 vai vairāk stundas: lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties. Nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- Ja līdz nākamajai devai atlicis mazāk par 12 stundām: izlaidiet aizmirsto devu. Nākamo devu lietojiet parastajā laikā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat tālāk norādītās blakusparādības – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.

- Nejutīgums vai vājums vienā ķermeņa pusē, stipras galvassāpes, krampji, apjukums, apgrūtināta runāšana, redzes izmaiņas vai reibonis – tās var būt insulta, asiņošanas smadzenēs pazīmes vai izteikti paaugstināta asinsspiediena ietekme uz smadzenēm.
- Sāpes vai spiediena sajūta krūtīs, sāpes rokās, mugurā, kaklā vai žoklī, elpas trūkums, ātra vai neregulāra sirdsdarbība, klepošana, lūpas vai pirksti zilganā krāsā, izteikta noguruma sajūta – tās var būt sirdsdarbības traucējumu pazīmes, asins recekļi plaušās vai gaisa noplūde no plaušām krūšu kurvī, neļaujot plaušām izplesties.
- Stipras sāpes vēderā – tās var liecināt par caurumu zarnās vai fistulu (atvere zarnā, kas ar cauruļveida kanālu savienojas ar citu ķermeņa daļu vai ādu) sieniņā.
- Dzeltena āda vai acu baltumi dzeltenā krāsā (dzelte) vai miegainība, apjukums, slikta koncentrēšanās spējas - tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes.
- Melni, darvaini vai asiņaini izkārnījumi vai asiņu atklepošana – tās var būt iekšējas asiņošanas pazīmes.

- Caureja, slikta dūša un vemšana – tās ir ļoti bieži novērojamas blakusparādības, kas var kļūt nopietnas, ja to dēļ sākas dehidratācija, kura var izraisīt nieru mazspēju. Ārsts Jums var dot zāles šo blakusparādību mazināšanai.
- Mutes dobuma, zobu un/vai žokļa sāpes, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā, žokļa nejutīgums vai smaguma sajūta, zoba kustēšanās, kas varētu būt žokļa kaula bojājumu (osteonekrozes) pazīmes.
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, lēkmes, duļķains urīns un nogurums. Šie simptomi var būt komplikācijas, ko izraisa bojā ejošu vēža šūnu sadalīšanās produkti, un tos sauc par audzēja līzes sindromu (TLS).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš norādītajām blakusparādībām.

Lietojot šīs zāles atsevišķi, var rasties šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augsts vai zems asinsspiediens.
- Ēstgribas zudums vai ķermeņa masas zudums.
- Slikta dūša un vemšana, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi.
- Izteikts nogurums vai vājums.
- Aizsmakusi balss.
- Kāju pietūkums.
- Izsitumi.
- Sausa mute, sāpes mutē vai mutes iekaisums, dīvaina garša.
- Locītavu vai muskuļu sāpes.
- Reibonis.
- Matu izkrišana.
- Asiņošana (visbiežāk deguna asiņošana, taču iespējami arī citi asiņošanas veidi, piemēram, asinis urīnā, zilumi, smaganu asiņošana vai asiņošana no zarnu sienas).
- Miega traucējumi.
- Izmaiņas olbaltumvielu līmeņa (augsts) analīzēs urīnā un urīnceļu infekcijas (biežāka un sāpīga urinēšana).
- Galvassāpes.
- Sāpes mugurā.
- Plaukstu un pēdu apsārtums, sāpīgums un pietūkums (palmāri–plantāra eritrodizestēzija).
- Vājāka vairogdziedzera darbība (nogurums, ķermeņa masas palielināšanās, aizcietējums, aukstuma sajūta, sausa āda).
- Izmaiņas kālija līmeņa (zems) un kalcija līmeņa (zems) analīžu rezultātos asinīs.
- Balto asins šūnu skaita samazināšanās.
- Aknu darbības rādītāju izmaiņas asins analīžu rezultātos.
- Zems trombocītu līmenis asinīs, kas var izraisīt zilumu veidošanos un apgrūtinātu brūču dzīšanu.
- Izmaiņas magnija līmeņa (zems), holesterīna (augsts) un vairogdziedzeri stimulējošā hormona (augsts) līmeņa analīžu rezultātos asinīs.
- Izmaiņas asins analīžu rezultātos nieru darbības un nieru mazspējas dēļ.
- Lipāzes un amilāzes paaugstināšanās (gremošanā iesaistīti enzīmi).

Bieži (var novērot ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Ķermeņa šķidrumu zudums (dehidratācija).
- Sirdsklauves.
- Sausa āda, ādas sabiezējumi un nieze.
- Vēdera uzpūšanās vai gāzes.
- Sirdsdarbības traucējumi vai asins recekļi plaušās (apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs) vai citos orgānos.
- Aknu mazspēja.

- Miegainība, apjukums, slikta koncentrēšanās spējas, samaņas zudums, kas var būt aknu mazspējas pazīmes.
- Slikta pašsajūta.
- Žultspūšļa iekaisums.
- Insults.
- Tūpļa fistula (neliels kanāls, kas veidojas starp anālo atveri un apkārtējo ādu).
- Plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās.

Retāk (var novērot ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Sāpīga infekcija vai kairinājums tūpļa rajonā.
- Mini insults.
- Aknu bojājums.
- Spēcīgas sāpes vēdera augšējā kreisajā pusē, ko var pavadīt drudzis, drebuļi, slikta dūša un vemšana (liesas infarkts).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Brūču dzīšanas traucējumi.
- Žokļa kaula bojājumi (osteonekroze).
- Resnās zarnas iekaisums (kolīts).
- Samazināta virsnieru dziedzeru hormonu sekrēcija.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- Audzēja līzes sindroms (TLS)

Nav zināms (tālāk minētās blakusparādības novērotas kopš LENVIMA reģistrācijas, bet to parādīšanās biežums nav zināms)

- Cita veida fistulas (patoloģisks savienojums starp dažādiem ķermeņa orgāniem vai starp ādu un zem tās esošo struktūru, piemēram, rīkli un balseni). Simptomi atkarīgi no fistulas atrašanās vietas. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkādi jauni vai neparasti simptomi, piemēram, klepus rīšanas laikā.
- Asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas).

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar pembrolizumabu, var rasties šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Izmaiņas olbaltumvielu līmeņa (augsts) analīzēs urīnā un urīnceļu infekcijas (biežāka un sāpīga urinēšana).
- Zems trombocītu līmenis asinīs, kas var izraisīt zilumu veidošanos un apgrūtinātu brūču dzīšanu.
- Balto asins šūnu skaita samazināšanās.
- Sarkano asins šūnu skaita samazināšanās.
- Vājāka vairogdziedzera darbība (nogurums, ķermeņa masas palielināšanās, aizcietējums, aukstuma sajūta, sausa āda) un izmaiņas vairogdziedzera stimulējošā hormona asins analīžu rezultātos (augsts).
- Pastiprināta vairogdziedzera darbība (simptomi var būt paātrināta sirdsdarbība, svīšana un svara zudums).
- Kalcija līmeņa izmaiņas asins analīžu rezultātos (zems).
- Kālija līmeņa izmaiņas asins analīžu rezultātos (zems).
- Holesterīna līmeņa izmaiņas asins analīžu rezultātos (augsts).
- Magnija līmeņa izmaiņas asins analīžu rezultātos (zems).
- Ēstgribas zudums vai ķermeņa masas zudums.
- Reibonis.
- Galvassāpes.
- Sāpes mugurā.
- Sausa mute, sāpes mutē vai mutes iekaisums, dīvaina garša.

- Asiņošana (visbiežāk deguna asiņošana, taču iespējami arī citi asiņošanas veidi, piemēram, asinis urīnā, zilumi, smaganu asiņošana vai asiņošana no zarnu sienas).
- Augsts asinsspiediens.
- Aizsmakusi balss.
- Slikta dūša un vemšana, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā.
- Amilāzes (fermenta, kas iesaistīts gremošanas procesā) līmeņa paaugstināšanās.
- Lipāzes (fermenta, kas iesaistīts gremošanā) līmeņa paaugstināšanās.
- Aknu darbības rādītāju izmaiņas asins analīžu rezultātos.
- Nieru darbības rādītāju izmaiņas asins analīžu rezultātos.
- Plaukstu un pēdu apsārtums, sāpīgums un pietūkums (plaukstu-pēdu eritrodizestēzija).
- Izsitumi.
- Locītavu vai muskuļu sāpes.
- Izteikts nogurums vai vājums.
- Kāju pietūkums.

Bieži (var novērot ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Ķermeņa šķidrumu zudums (dehidratācija).
- Miega traucējumi.
- Sirdsklauves.
- Zems asinsspiediens.
- Asins recekļi plaušās (apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Vēdera uzpūšanās vai gāzes.
- Gremošanas traucējumi.
- Žultspūšļa iekaisums.
- Matu izkrišana.
- Nieru mazspēja.
- Slikta pašsajūta.
- Resnās zarnas iekaisums (kolīts).
- Samazināta virsnieru dziedzera hormonu sekrēcija.
- Plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās.

Retāk (var novērot ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Galvassāpes, apjukuma sajūta, krampji un redzes izmaiņas.
- Insulta pazīmes, tostarp nejutīgums vai vājums vienā ķermeņa pusē, stipras galvassāpes, krampji, apjukums, grūtības runāt, redzes izmaiņas vai reibonis.
- Mikroinsults.
- Sirdsdarbības traucējumu pazīmes, tostarp sāpes vai spiediens krūtīs, sāpes rokās, mugurā, kaklā vai žoklī, elpas trūkums, ātra vai neregulāra sirdsdarbība, klepus, zilgana lūpu vai pirkstu nokrāsa un izteikta noguruma sajūta.
- Izteiktas elpošanas grūtības un sāpes krūtīs, ko izraisa gaisa noplūde no plaušām krūškurvī, kā rezultātā plaušas nespēj piepūsties.
- Sāpīga infekcija vai kairinājums tūpļa rajonā.
- Tūpļa fistula (neliels savienojuma kanāls, kas veidojas starp tūpli un apkārtējo ādu).
- Aknu mazspēja vai aknu bojājuma pazīmes, tai skaitā dzeltena āda vai acu baltumu dzeltēšana (dzelte), miegainība, apjukums, slikta koncentrēšanās spējas.
- Sausa āda, ādas sabiezēšana un nieze.
- Brūču dzīšanas problēmas.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- Audzēja līzes sindroms (TLS)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī

tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LENVIMA

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālajā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LENVIMA satur

- Aktīvā viela ir lenvatinibs.
 - LENVIMA 4 mg cietās kapsulas: - katra cietā kapsula satur 4 mg lenvatiniba (mesilāta veidā).
 - LENVIMA 10 mg cietās kapsulas: - katra cietā kapsula satur 10 mg lenvatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir kalcija karbonāts, mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, talks. Kapsulas apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), dzelteno dzelzs oksīdu (E172), sarkano dzelzs oksīdu (E172). Drukas tinte satur šellaku, melno dzelzs oksīdu (E172), kālija hidroksīdu, propilēnglikolu.

LENVIMA ārējais izskats un iepakojums

- 4 mg kapsulai ir dzeltenīgi sarkans korpuss un dzeltenīgi sarkans vāciņš, tā ir apmēram 14,3 mm gara, uz vāciņa melnas tintes marķējums “C”, bet uz korpusa – “LENV 4 mg”.
- 10 mg kapsulai ir dzeltens korpuss un dzeltenīgi sarkans vāciņš, tā ir apmēram 14,3 mm gara, uz vāciņa melnas tintes marķējums “C”, bet uz korpusa – “LENV 10 mg”.
- Kapsulas ir poliamīda/alumīnija/PVH blisteriepakojumos ar izspiežamu alumīnija folijas vāciņu kastītē pa 30, 60 vai 90 cietajām kapsulām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0) 800 158 58

България

Ewopharma AG

Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal

Tel: +372 6015540

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.

Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS

Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

info@ewopharma.hr

Tel: +385 (0) 1 6646 563

Ireland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Ísland

Eisai AB

Sími: + 46 (0) 8 501 01 600

(Svíþjóð)

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė

Tel: +370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0) 800 158 58

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.

Tel.: +36 1 200 46 50

Malta

Cherubino LTD

Tel: +356 21343270

pharmacovigilance@cherubino.com.mt

Nederland

Eisai B.V.

Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH

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

Polska

Ewopharma AG Sp. z o.o

Tel.: +48 (22) 620 11 71

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda

Tel: + 351 214 875 540

România

Ewopharma AG

Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.

Tel: +386 590 848 40

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka

Tel.: +420 242 485 839

(Česká republika)

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: +371 67450497

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.