

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kispplx 4 mg твърди капсули
Kispplx 10 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kispplx 4 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиниб (lenvatinib) (под формата на мезилат).

Kispplx 10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (lenvatinib) (под формата на мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Kispplx 4 mg твърди капсули

Жълтеникаво-червено тяло и жълтеникаво-червено капаче, с дължина приблизително 14,3 mm, маркирана с черно мастило с „С“ върху капачето и „LENV 4 mg“ върху тялото.

Kispplx 10 mg твърди капсули

Жълто тяло и жълтеникаво-червено капаче, с дължина приблизително 14,3 mm, маркирана с черно мастило с „С“ върху капачето и „LENV 10 mg“ върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kispplx е показан в комбинация с еверолимус за лечение на възрастни пациенти с напреднал бъбречноклетъчен карцином (БКК) след една предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Kispplx трябва да се започне и да се наблюдава от медицински специалист с опит в онкотерапията.

Дозировка

Препоръчителната дневна доза ленватиниб е 18 mg (една капсула от 10 mg и две капсули от 4 mg) веднъж дневно в комбинация с 5 mg еверолимус веднъж дневно. Дневните дози ленватиниб и, ако е необходимо, еверолимус трябва да се модифицират според нуждите съгласно плана за управление на съотношението доза/токсичност.

Ако пациентът пропусне доза и тя не може да се приеме в рамките на 12 часа, тази доза трябва да се пропусне и следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на приложение.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или докато възникне неприемлива токсичност.

Трябва да се започне оптимално медикаментозно лечение на гаденето, повръщането и диарията преди каквото и да е прекъсване на терапията или понижаване на дозата на леватиниб. Стомашно-чревната токсичност обаче трябва да се лекува активно, за да се намали рискът от развитие на бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4, Бъбречна недостатъчност и увреждане).

Корекция на дозата

Лечението на нежелани реакции може да налага прекъсване на приема, корекция на дозата или спиране на комбинираната терапия (вж. точка 4.4). Леките до умерено тежки нежелани реакции (напр. степен 1 или 2) по правило не налагат прекъсване на приема на комбинацията, освен при непоносимост на пациента въпреки оптималното лечение. Тежките (напр. степен 3) или непоносими нежелани реакции налагат прекъсване на приема на комбинацията от лекарства до подобрене на реакцията до степен 0-1 или до изходното ниво.

При прояви на токсичност, за които се смята, че са свързани с леватиниб (вж. Таблица 1), при отшумяване/подобрене на нежеланата реакция до степен 0-1 или до изходното ниво, лечението трябва да се възобнови с понижена доза леватиниб, както се предлага в Таблица 2.

При прояви на токсичност, за които се смята, че са свързани с еверолимус, лечението трябва да се прекрати, дозата да се понижи до приложение през ден или да се спре (вж. КХП на еверолимус за съвет при конкретни нежелани реакции).

При прояви на токсичност, за които се смята, че са свързани и с леватиниб, и с еверолимус, дозата леватиниб трябва да се понижи (вж. Таблица 2) преди да се понижи дозата еверолимус.

Лечението трябва да се прекрати в случай на животозастрашаващи реакции (напр. степен 4) с изключение на лабораторни отклонения, за които се смята, че не са животозастрашаващи, в който случай те трябва да се лекуват като тежки реакции (напр. степен 3).

Степените се основават на общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) на Националния институт по ракови заболявания (National Cancer Institute, NCI) на САЩ.

Таблица 1 Нежелани реакции, изискващи модификации на дозата леватиниб

Нежелана реакция	Тежест	Действие	Понижаване на дозата и повторно започване на леватиниб
Хипертония	Степен 3 (въпреки оптималната антихипертензивна терапия)	Прекъсване	Отшумява до степен 0,1 или 2. Вижте подробните указания в Таблица 3 в точка 4.4
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Протеинурия	≥ 2 g/24 часа	Прекъсване	Отшумява до под 2 g/24 часа
Нефротичен синдром	-----	Спиране	Не започвайте отново
Бъбречно увреждане или недостатъчност	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4*	Спиране	Не започвайте отново
Сърдечна дисфункция	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново

Таблица 1 Нежелани реакции, изискващи модификации на дозата левлатиниб

Нежелана реакция	Тежест	Действие	Понижаване на дозата и повторно започване на левлатиниб
PRES/RPLS	Всяка степен	Прекъсване	Помислете за повторно започване при понижена доза, ако отшуми до степен 0-1
Хепатотоксичност	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4*	Спиране	Не започвайте отново
Артериална тромбоемболия	Всяка степен	Спиране	Не започвайте отново
Хеморагия	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Стомашно-чревна перфорация или фистула	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Фистула, различна от стомашно-чревна	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Удължаване на QT интервала	>500 ms	Прекъсване	Отшумява до <480 ms или изходното ниво
Диария	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4 (въпреки медикаментозното лечение)	Спиране	Не започвайте отново

*Степен 4 лабораторни отклонения, за които се смята, че не са животозастрашаващи, могат да се контролират като тежки реакции (напр. степен 3)

Таблица 2 Модификации на дозата от препоръчителната дневна доза левлатиниб^a

Дозово ниво	Дневна доза	Брой капсули
Препоръчителна дневна доза	18 mg перорално веднъж дневно	Една капсула от 10 mg плюс две капсули от 4 mg
Първо понижаване на дозата	14 mg перорално веднъж дневно	Една капсула от 10 mg плюс една капсула от 4 mg
Второ понижаване на дозата	10 mg перорално веднъж дневно	Една капсула от 10 mg
Трето понижаване на дозата	8 mg перорално веднъж дневно	Две капсули от 4 mg

^a Има ограничени данни за дози под 8 mg

Специални популации

Липсват данни за комбинацията при повечето от специалните популации. Следната информация е получена от клиничния опит с левлатиниб като самостоятелно средство при пациенти с диференциран тиреоиден карцином (ДТК; вж. КХП на Lenvima).

Всички пациенти освен тези с тежко чернодробно или бъбречно увреждане (вж. по-долу) трябва да започнат лечението с препоръчителната доза 18 mg левлатиниб с 5 mg еверолимус, приемана веднъж дневно, след което дозата трябва допълнително да се коригира въз основа на индивидуалната поносимост.

Пациенти с хипертония

Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди лечението с ленватиниб и трябва да се проследява редовно по време на лечението (вж. точка 4.4). Вижте също точка 4.8, Други специални популации.

Пациенти с чернодробно увреждане

Липсват данни за комбинацията при пациенти с чернодробно увреждане. Не са необходими корекции на началната доза от комбинацията въз основа на чернодробната функция при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено тежко (Child-Pugh B) чернодробно увреждане. При пациенти с тежко (Child-Pugh C) чернодробно увреждане препоръчителната начална доза ленватиниб е 10 mg, приемана веднъж дневно в комбинация с дозата еверолимус, препоръчана за пациенти с тежко чернодробно увреждане в КХП на еверолимус. Може да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Комбинацията трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако очакваната полза надвишава риска. Вижте също точка 4.8, Други специални популации.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не са необходими корекции на началната доза въз основа на бъбречната функция при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане препоръчителната начална доза е 10 mg ленватиниб с 5 mg еверолимус, приемана веднъж дневно. Може да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност не са проучвани и затова не се препоръчва употребата на ленватиниб при тези пациенти. Вижте също точка 4.8, Други специални популации.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на началната доза въз основа на възрастта. Има ограничени данни за употребата при пациенти на възраст ≥ 75 години (вж. също точка 4.8, Други специални популации).

Педиатрична популация

Ленватиниб не трябва да се използва при деца под 2-годишна възраст поради съображения за безопасност, установени в проучвания при животни (вж. точка 5.3). Безопасността и ефикасността на ленватиниб при деца на възраст от 2 до <18 години все още не са установени (вж. точка 5.1). Липсват данни.

Расова принадлежност

Не е необходима корекция на началната доза въз основа на расовата принадлежност (вж. точка 5.2). Има ограничени данни за употребата при пациенти с етнически произход, различен от европейден или азиатски (вж. също точка 4.8, Други специални популации).

Телесно тегло под 60 kg

Не са необходими корекции на началната доза въз основа на телесното тегло. Има ограничени данни за пациенти с телесно тегло под 60 kg с БКК (вж. също точка 4.8, Други специални популации).

Пациенти с висок функционален статус по ECOG

Пациенти с функционален статус по ECOG (Източна кооперативна група по онкология, Eastern Cooperative Oncology Group) 2 или по-висок са изключени от проучването при БКК (вж. точка 5.1). При тези пациенти не е правена оценка на съотношението полза/риск.

Начин на приложение

Ленватиниб е за перорално приложение. Капсулите трябва да се приемат приблизително по едно и също време всеки ден със или без храна (вж. точка 5.2). Капсулите могат да се поглъщат цели с вода. Обгрижващите лица не трябва да отварят капсулата, за да се избегне многократна експозиция на съдържанието на капсулата.

Като алтернативна възможност, капсулите ленватиниб могат да се добавят, без да се разчупват или разтрошават, към една супена лъжица вода или ябълков сок в малка чаша, за да се получи суспензия. Капсулите трябва да се оставят в течността най-малко 10 минути и да се разбъркват в продължение на най-малко 3 минути, за да се разтвори капсулата. Суспензията трябва да се изпие. След като се изпие, в чашата трябва да се добави същото количество вода или ябълков сок (една супена лъжица) и съдържанието да се завърти няколко пъти. Допълнителната течност трябва да се изпие.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипертония

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщава за хипертония, настъпваща обикновено рано в хода на лечението (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Кръвното налягане (КН) трябва да бъде добре контролирано преди лечение с ленватиниб и ако е известно, че пациентите са хипертоници, те трябва да бъдат на стабилна доза антихипертензивна терапия за най-малко една седмица преди лечението с ленватиниб. Съобщава се за сериозни усложнения, свързани с лошо контролиране на хипертонията, включително аортна дисекция. Ранното откриване и ефективното лечение на хипертонията са важни за свеждане до минимум на необходимостта от прекъсване и понижаване на дозата ленватиниб. Приложение на антихипертензивни средства трябва да се започне веднага, щом се потвърди повишено КН. КН трябва да се проследява след 1 седмица лечение с ленватиниб, после на всеки 2 седмици през първите 2 месеца, а след това ежесечно. Изборът на антихипертензивно лечение трябва да бъде индивидуализиран спрямо клиничните обстоятелства при пациента и да следва стандартната медицинска практика. При лица, които преди това са били нормотензивни, трябва да се започне монотерапия с един от класовете антихипертензивни средства, когато се констатира повишено КН. При пациентите, които вече са на антихипертензивни лекарства, дозата на прилаганото средство може да бъде повишена, ако е уместно, или трябва да се добави едно или повече средства от друг клас антихипертензивни лекарства. Когато е необходимо, хипертонията трябва да се лекува както е препоръчано в Таблица 3.

Таблица 3 Препоръчително лечение на хипертонията

Ниво на кръвното налягане (КН)	Препоръчително действие
Систолно КН ≥ 140 mmHg до < 160 mmHg или диастолно КН ≥ 90 mmHg до < 100 mmHg	Да се продължи ленватиниб и да се започне антихипертензивна терапия, ако все още не се приема. ИЛИ Да се продължи ленватиниб и да се повиши дозата на текущата антихипертензивна терапия или да се започне допълнителна антихипертензивна терапия.

Ниво на кръвното налягане (КН)	Препоръчително действие
Систолно КН ≥ 160 mmHg или диастолно КН ≥ 100 mmHg, независимо от оптималната антихипертензивна терапия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да се спре временно левтатиниб. 2. Когато систолното КН ≤ 150 mmHg, диастолното КН ≤ 95 mmHg и пациентът е бил на стабилна доза антихипертензивна терапия за поне 48 часа, да се започне отново левтатиниб с понижена доза (вж. точка 4.2).
Животозастрашаващи последствия (малигнена хипертония, неврологичен дефицит или хипертонична криза)	Показана е спешна интервенция. Да се спре левтатиниб и да се започне подходящо медикаментозно лечение.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция, докато приемат левтатиниб и в продължение на един месец след спиране на лечението (вж. точка 4.6). Понастоящем не е известно дали левтатиниб увеличава риска от тромбоемболични събития, когато е комбиниран с перорални контрацептиви.

Протеинурия

При пациенти, лекувани с левтатиниб, се съобщава за протеинурия, обикновено настъпваща рано в хода на лечението (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Белтъкът в урината трябва да се проследява редовно. Ако чрез лентовия тест се открие протеинурия $\geq 2+$, може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2). При пациенти, използващи левтатиниб, се съобщават случаи на нефротичен синдром. Левтатиниб трябва да се спре в случай на нефротичен синдром.

Бъбречна недостатъчност и увреждане

При пациенти, лекувани с левтатиниб, се съобщават случаи на бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Определеният основен рисков фактор е дехидратацията и/или хиповолемията поради стомашно-чревна токсичност. Стомашно-чревната токсичност трябва да се лекува активно, за да се понижи рискът от развитие на бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност. Трябва да се подхожда предпазливо при пациенти, получаващи средства, които действат върху ренин-ангиотензин алдостероновата система, като се има предвид потенциално по-високия риск от остра бъбречна недостатъчност при лечение с комбинацията. Може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Ако пациентите имат тежко бъбречно увреждане, началната доза левтатиниб трябва да бъде коригирана (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечна дисфункция

При пациенти, лекувани с левтатиниб, се съобщават сърдечна недостатъчност ($<1\%$) и намалена левокамерна фракция на изтласкване (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Пациентите трябва да се проследяват за клинични симптоми или признаци на сърдечна декомпенсация, тъй като може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)/Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

При пациенти, лекувани с левтатиниб, се съобщава PRES, известен също като RPLS ($<1\%$; вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). PRES е неврологично заболяване, което може да се прояви като главоболие, гърчове, летаргия, обърканост, променена психична

функция, слепота и други зрителни или неврологични нарушения. Възможно е наличие на лека до тежка хипертония. Необходимо е магнитно-резонансно изследване, за да се потвърди диагнозата на PRES. Трябва да се вземат подходящи мерки за контрол на кръвното налягане (вж. точка 4.4, Хипертония). При пациентите с признаци или симптоми на PRES може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност

Най-често съобщаваните, свързани с черния дроб, нежелани реакции при пациенти, лекувани с ленватиниб, включват повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата и повишение на билирубина в кръвта. При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщават чернодробна недостатъчност и остър хепатит (<1%; вж. точка 4.8, Описание на подобрани нежелани реакции). Случаите на чернодробна недостатъчност обикновено се съобщават при пациенти с прогресиращи чернодробни метастази. Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват преди започване на лечението, после на всеки 2 седмици през първите 2 месеца и след това ежемесечно по време на лечението. В случай на хепатотоксичност може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Ако пациентите имат тежко чернодробно увреждане, началната доза ленватиниб трябва да се коригира (вж. точки 4.2 и 5.2).

Артериална тромбоемболия

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщават случаи на артериална тромбоемболия (мозъчносъдов инцидент, транзиторна исхемична атака и миокарден инфаркт (вж. точка 4.8, Описание на подобрани нежелани реакции). Ленватиниб не е проучван при пациенти, които са имали артериална тромбоемболия в рамките на предходните 6 месеца и затова трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти. Решението за лечение трябва да се вземе въз основа на оценката на съотношението полза/риск за отделния пациент. Ленватиниб трябва да се спре след артериално тромботично събитие.

Хеморагия

Сериозно, свързано с тумор кървене, включително хеморагични събития с летален изход, възникват при клиничните изпитвания и се съобщават от постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8, Описание на подобрани нежелани реакции). При постмаркетинговото наблюдение сериозни и летални хеморагии от каротидната артерия се срещат по-често при пациенти с анапластичен тироиден карцином (АТК), отколкото при ДТК или други видове тумори. Степента на туморна инвазия/инфилтрация в главни кръвоносни съдове (напр. каротидната артерия) трябва да се има предвид поради потенциалния риск от тежка хеморагия, свързан със свиването/некрозата на тумора след терапията с ленватиниб. Някои случаи на кървене възникват вторично при свиване на тумора и образуване на фистула, напр. трахео-езофагеални фистули. Случаи на летална вътречерепна хеморагия се съобщават при някои пациенти със или без мозъчни метастази. Съобщава се и за кървене на места, различни от мозъка (напр. в трахеята, в корема, в белите дробове).

В случай на кървене може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2, Таблица 2).

Стомашно-чревна перфорация и образуване на фистула

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщават случаи на стомашно-чревна перфорация или фистули (вж. точка 4.8). В повечето случаи стомашно-чревната перфорация и фистулите настъпват при пациенти с рискови фактори като предхождаща хирургична намеса или лъчетерапия. В случай на стомашно-чревна перфорация или фистула може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Фистула, различна от стомашно-чревна

Пациентите могат да са с повишен риск от развитие на фистули, когато се лекуват с ленватиниб. Случаи на образуване или уголемяване на фистули, които засягат други части на тялото, различни от стомаха или червата, се наблюдават в клиничните изпитвания и от постмаркетинговия опит (напр. фистули на трахеята, трахео-езофагеални фистули, на хранопровода, кожни фистули и фистули на женския генитален тракт). В допълнение се съобщава за пневмоторакс със и без ясно доказателство за бронхоплеврална фистула. В някои случаи се съобщава за развитие на фистула и пневмоторакс във връзка с туморна регресия или некроза. Предхождащи хирургична намеса и лъчелечение може да бъдат допринасящи рискови фактори. Белодробните метастази могат също да увеличат риска от пневмоторакс. Ленватиниб не трябва да се започва при пациенти с фистула, за да се избегне влошаване, и ленватиниб трябва да се прекрати окончателно при пациенти със засягане на хранопровода или трахео-бронхиалния тракт и при всякаква фистула степен 4 (вж. точка 4.2). Има ограничена информация за прилагането на прекъсване или намаляване на дозата при лечението на други събития, но в някои случаи се наблюдава влошаване и трябва да се подхожда предпазливо. Като други средства от същия клас, ленватиниб може да повлияе негативно процеса на зарастване на рани.

Удължаване на QT интервала

При пациентите, лекувани с ленватиниб, се съобщава по-висока честота на удължаване на QT/QTc интервала, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Електрокардиограмите трябва да се проследяват при всички пациенти със специално внимание към онези със синдром на вроден удължен QT интервал, застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и тези, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, включително антиаритмични средства клас Ia и III. Ленватиниб трябва временно да се спре, в случай че се развие удължаване на QT интервала по-голямо от 500 ms. Ленватиниб трябва да се поднови при понижена доза, когато удължаването на QTc отшуми до < 480 ms или до изходното ниво.

Електролитните нарушения като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия увеличават риска от удължаване на QT интервала, следователно електролитните нарушения трябва да се проследяват и коригират при всички пациенти преди започване на лечението. По време на лечението трябва да се помисли за периодично проследяване на ЕКГ и електролитите (магнезий, калий и калций). Нивата на калций в кръвта трябва да се наблюдават най-малко всеки месец и, когато е необходимо, трябва да се набавя калций по време на лечението с ленватиниб. Приложението на ленватиниб трябва да бъде прекъснато или дозата да се коригира според нуждите в зависимост от тежестта, наличието на изменения в ЕКГ и персистирането на хипокалиемията.

Нарушение на супресията на тиреостимулиращия хормон/Тиреоидна дисфункция

При пациентите, лекувани с ленватиниб, се съобщава хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Тиреоидната функция трябва да се наблюдава преди започване на лечението и периодично през цялото лечение с ленватиниб. Хипотиреоидизмът трябва да се лекува в съответствие със стандартната медицинска практика, за да се запази еутиреоидно състояние.

Ленватиниб нарушава екзогенната супресия на щитовидната жлеза (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH) трябва да се проследяват редовно и приложението на тиреоиден хормон трябва да се коригира, за да се достигнат подходящите нива на TSH според терапевтичната цел за пациента.

Диария

При пациенти, лекувани с ленватиниб, често се съобщава за диария, обикновено възникваща рано в хода на лечение (вж. точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции). Трябва да се приложи незабавно медикаментозно лечение на диарията, за да се предотврати дехидратация. Ленватиниб трябва да се спре в случай на персистиране на диария степен 4 въпреки медикаментозното лечение.

Усложнения при зарастване на рани

Не са провеждани официални проучвания за ефекта на ленватиниб върху зарастването на рани. При пациенти, получаващи ленватиниб, се съобщава за нарушено зарастване на рани. Трябва да се обмисли временно прекъсване на приема на ленватиниб при пациенти, които са подложени на големи хирургични операции. Клиничният опит относно времето за възобновяване на приема на ленватиниб след голяма хирургична операция е ограничен. Затова решението за възобновяване на приема на ленватиниб след голяма хирургична операция трябва да се основава на клиничната преценка за това дали раната зараства достатъчно добре.

Специални популации

Има ограничени данни за пациенти с етнически произход, различен от европейден или азиатски, и при пациенти на възраст ≥ 75 години. Ленватиниб трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти, като се има предвид намалената поносимост към ленватиниб при пациенти от азиатски произход и болни в старческа възраст (вж. точка 4.8, Други специални популации).

Липсват данни за употребата на ленватиниб непосредствено след сорафениб или други противоракови лекарства и може да съществува потенциален риск за допълнителна токсичност, ако няма подходящ период на почистване между леченията. Минималният период на почистване при клиничните проучвания е 4 седмици.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху ленватиниб

Химиотерапевтични средства

Едновременното приложение на ленватиниб, карбоплатин и паклитаксел няма значимо въздействие върху фармакокинетиката на което и да е от тези 3 вещества.

Ефект на ленватиниб върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A4

Клинично проучване за лекарствени взаимодействия (ЛВ) при пациенти с ракови заболявания показва, че плазмените концентрации на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4 и P-gp) не се променят в присъствието на ленватиниб. Следователно не се очаква да има значими лекарствени взаимодействия между ленватиниб и други субстрати на CYP3A4/P-gp.

Перорални контрацептиви

Понастоящем не е известно дали ленватиниб може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви, затова жените, използващи перорални хормонални контрацептиви, трябва да добавят и бариерен метод (вж. точка 4.6).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жените

Жени с детероден потенциал трябва да избягват забременяване и да използват високо ефективна контрацепция по време на лечението с ленватиниб и най-малко един месец след завършване на лечението. Понастоящем не е известно дали ленватиниб може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви, затова жените, използващи перорални хормонални контрацептиви, трябва да добавят и бариерен метод.

Бременност

Липсват данни от употребата на ленватиниб при бременни жени. Ленватиниб е ембриотоксичен и тератогенен, когато е прилаган на плъхове и зайци (вж. точка 5.3).

Ленватиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, и то след внимателно обмисляне на нуждите на майката и риска за плода.

Кърмене

Не е известно дали ленватиниб се екскретира в кърмата. Ленватиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените или кърмачетата и затова ленватиниб е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефекти при хората не са известни. Наблюдавана е обаче тестикуларна и овариална токсичност при плъхове, кучета и маймуни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ленватиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради нежелани ефекти като умора и замаяност. Пациентите, които почувстват тези симптоми, трябва да бъдат предпазливи, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на ленватиниб в комбинация с еверолимус се основава на данни от 62 участници, което позволява да се характеризират само честите нежелани лекарствени реакции при пациентите с БКК. Нежеланите реакции, представени в тази точка, се основават на комбинираните данни за безопасност при 62 пациенти с БКК (вж. точка 5.1) и 458 пациенти с ДТК (вж. КХП на Lenvima).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при популациите пациенти с БКК и ДТК (настъпващи при $\geq 30\%$ от пациентите), са диария (80,6%), хипертония (70,1%)*, умора (59,7%), понижен апетит (53,7%), загуба на тегло (52,6%)*, повръщане (48,4%), гадене (45,2%), протеинурия (38,9%)*, стоматит (36,9%)*, главоболие (35,8%)*, дисфония (35,6%)*, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPE) (34,1%)*, периферен едем (33,9%) и хиперхолестеролемия (30,6%). Хипертонията и протеинурията обикновено се проявяват рано по време на лечението с ленватиниб (вж. точки 4.4 и 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции; честотите, отбелязани със звездичка (*), са от популацията пациенти с ДТК).

Най-значимите сериозни нежелани реакции са бъбречна недостатъчност и увреждане (11,3%), артериални тромбоемболии (3,9%)*, сърдечна недостатъчност (1,6%), мозъчен кръвоизлив (1,6%), вътречерепен кръвоизлив поради тумор (0,7%)*, PRES/RPLS (0,2%)* и чернодробна недостатъчност (0,2%)* (честотите, отбелязани със звездичка (*), са от популацията пациенти с ДТК).

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) нежеланите реакции водят до понижаване на дозата при 67,7% от пациентите, а 18 (29,0%) пациенти спират лечението. Най-честите нежелани реакции ($\geq 5\%$), водещи до понижаване на дозата в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, са диария (21,0%), тромбоцитопения (6,5%) и повръщане (6,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид за проучванията при БКК и ДТК

Подобни нежелани реакции са наблюдавани в клиничните проучвания при БКК и ДТК. Нежеланите реакции, които възникват по-често при комбинираната терапия в сравнение с монотерапията с ленватиниб, са хипотиреоидизъм (включително повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта), хиперхолестеролемия и тежка диария.

Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните изпитвания и съобщени от постмаркетинговата употреба на ленватиниб, са изброени в Таблица 4.

Честотите се дефинират като:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

За всяка категория по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани реакции, съобщавани при пациентите, лекувани с ленватиниб

Системо- органен клас (терминология по MedDRA [*])	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестн а честота
Инфекции и инфекстации	Инфекция на пикочните пътища		Перинеален абсцес	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения ^a	Лимфопения ^a	Спленален инфаркт	
Нарушения на ендокринната система	Хипотиреозидизъм [*] Повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта ^{‡**}			
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалциемия [‡] Хипер- холестеролемия ^{b**} Хипокалиемия Понижен апетит Загуба на тегло	Дехидратация Хипомагнезиемия ^b		
Психични нарушения	Безсъние			
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие Дисгеузия	Мозъчносъдов инцидент	Синдром на постериорна обратима енцефалопатия Монопареза Транзиторна ишемична атака	
Сърдечни нарушения		Миокарден инфаркт ^{b,†} Сърдечна недостатъчност Удължен QT интервал на електрокардиограмат а Намалена фракция на изтласкване		
Съдови нарушения	Хеморагия ^{г, †, ‡} Хипертония ^{д, ‡} Хипотония		Аортна дисекация ^{***}	

Системо- органичен клас (терминология по MedDRA [*])	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Белодробен емболизъм [†]	Пневмоторакс	
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{***} Стомашно-чревни и коремни болки ^e Повръщане Гадене Възпаление на устата ^ж Болка в устата ^з Запек Диспепсия Сухота в устата	Анална фистула Флатуленция Повишена липаза Повишена амилаза	Панкреатит	
Хепатобилиарн и нарушения		Повишена аспартат- аминотрансфераза [‡] Хипоалбуминемия [‡] Повишена аланин- аминотрансфераза [‡] Повишена алкална фосфатаза в кръвта Нарушена чернодробна функция Повишена гама- глутамилтрансфераза ^к Повишен билирубин в кръвта [‡] Холецистит	Хепатоцелуларно увреждане/хепатит и	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно- плантарна еритродисестезия Палмарна еритема Обрив Алопеция	Хиперкератоза		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба Артралгия Миалгия Болка в крайниците Мускуло-скелетна болка			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия [‡]	Бъбречна недостатъчност ^{й, †, ‡} Бъбречно увреждане [‡] Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта	Нефротичен синдром	

Системо- органичен клас (терминология по MedDRA [*])	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Астения Периферни отоци	Неразположение	Нарушено зарастване ^{***}	Фистула, различна от стомашно- чревна ^k

*: Медицински речник за регулаторна дейност (MedDRA) версия 17.1. Предпочитаните термини са приравнени към СОК, който е най-близък до таргетния орган.

** : Тези нежелани реакции възникват по-често при комбинираната терапия в сравнение с монотерапията с ленаватиниб.

*** : Идентифицирани от постмаркетинговата употреба на ленаватиниб.

† : Включва случаи с летален изход.

‡ : Вижте точка 4.8, Описание на подбрани нежелани реакции за допълнително охарактеризиране.

Следните термини са комбинирани:

- а: Тромбоцитопения включва тромбоцитопения и понижен брой тромбоцити. Лимфопения включва лимфопения и понижен брой лимфоцити.
- б: Хипомагнезиемия включва хипомагнезиемия и понижен магнезий в кръвта. Хиперхолестеролемия включва хиперхолестеролемия и повишен холестерол в кръвта.
- в: Миокарден инфаркт включва миокарден инфаркт и остър миокарден инфаркт.
- г: Хеморагия включва: епистаксис, хемоптиза, хематурия, подкожен хематом, хематохезия, кръвене от венците, петехии, белодробна хеморагия, ректална хеморагия, наличие на кръв в урината, хематом, вагинална хеморагия, конюнктивална хеморагия, хемороидална хеморагия, вътречерепна туморна хеморагия, ларингеална хеморагия, екхимози, повишена склонност към образуване на синини, хеморагия след процедури, пурпура, кожна хеморагия, руптурирала аневризма, артериална хеморагия, очна хеморагия, стомашна хеморагия, хеморагичен гастродуоденит, стомашно-чревна хеморагия, хематемеза, хеморагия, хеморагичен инсулт, мелена, метрорагия, кръвене от нокътното ложе, хемоторакс, постменопаузална хеморагия, хеморагичен проктит, бъбречен хематом, спленална хеморагия, сплентер хеморагии, субарахноидна хеморагия, трахеална хеморагия, туморна хеморагия.
- д: Хипертония включва: хипертония, хипертонична криза, повишено диастолично кръвно налягане и повишено кръвно налягане.
- е: Стомашно-чревна и коремна болка включват: коремна дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, болезненост на корема, епигастрален дискомфорт и стомашно-чревна болка.
- ж: Възпалението на устата включва: афтозна язва, стоматит, глосит, улцерации в устата и лигавично възпаление.
- з: Болка в устата включва: болка в устата, глосодиния и орофарингеална болка.
- и: Хепатоцелуларно увреждане и хепатит включват: лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, чернодробна стеатоза и холестатично чернодробно увреждане.
- й: Бъбречната недостатъчност включва: остра преренална недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остро бъбречно увреждане и бъбречна тубулна некроза.
- к: Фистула, различна от стомашно-чревна, включва случаи на фистула, възникваща извън стомаха и червата, като например на трахеята, трахео-езофагеална фистула, на хранопровода, фистула на женския генитален тракт и кожна фистула

Описание на подбрани нежелани реакции

Хипертония (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) хипертония се съобщава при 41,9% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус (честотата на хипертония степен 3 или степен 4 е 12,9%), и при 10,0% от пациентите в групата, лекувана с еверолимус (честотата на хипертония степен 3 или степен 4 е 2,0%). Медианата на времето до проявата е 4,9 седмици (всяка степен) и 6,9 седмици (степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) хипертония (включително хипертония, хипертонична криза, повишено диастолно кръвно налягане и повишено кръвно налягане) се съобщава при 72,8% от пациентите, лекувани с ленватиниб, и при 16,0% от пациентите в групата на плацебо. Медианата на времето до проявата при пациентите, лекувани с ленватиниб, е 16 дни. Реакции степен 3 или по-висока (включително 1 реакция степен 4) възникват при 44,4% от пациентите, лекувани с ленватиниб, в сравнение с 3,8% от пациентите, лекувани с плацебо. Мнозинството от случаите се възстановяват или реакцията отшумява след прекъсване или понижаване на дозата, което настъпва съответно при 13,0% и 13,4% от пациентите. При 1,1% от пациентите хипертонията води до окончателно спиране на лечението.

Протеинурия (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) протеинурия се съобщава при 30,6% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус (8,1% степен ≥ 3), и при 14,0% от пациентите в групата, лекувана с еверолимус (2,0% са степен ≥ 3). Медианата на времето до проявата на протеинурия е 6,1 седмици (всяка степен) и 20,1 седмици (степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Протеинурията води до окончателно спиране на лечението при 4,8% от пациентите.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) протеинурия се съобщава при 33,7% от пациентите, лекувани с ленватиниб, и 3,1% от пациентите в групата на плацебо. Медианата на времето до проявата е 6,7 седмици. Степен 3 реакции възникват при 10,7% от пациентите, лекувани с ленватиниб, и при нито един от пациентите, лекувани с плацебо. При мнозинството от случаите резултатът е възстановяване или отшумяване след прекъсване или понижаване на дозата, което настъпва съответно при 16,9% и 10,7% от пациентите. Протеинурията води до окончателно спиране на лечението при 0,8% от пациентите.

Бъбречна недостатъчност и увреждане (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) 8,1% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, развиват бъбречна недостатъчност, а 3,2% развиват бъбречно увреждане (9,7% от пациентите имат събитие на бъбречна недостатъчност или увреждане степен 3). В групата на монотерапия с еверолимус 2,0% от пациентите развиват бъбречна недостатъчност (2,0% степен 3).

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) 5,0% от пациентите развиват бъбречна недостатъчност, а 1,9% развиват бъбречно увреждане (3,1% от пациентите имат събитие степен ≥ 3 на бъбречна недостатъчност или увреждане). В групата на плацебо 0,8% от пациентите развиват бъбречна недостатъчност или увреждане (0,8% са степен ≥ 3).

Сърдечна дисфункция (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) намалена фракция на изтласкване/сърдечна недостатъчност се съобщава при 4,8% от пациентите (3,2% са степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, и при 4,0% в групата на еверолимус (2,0% са степен ≥ 3). Медианата на времето до проявата на намалена фракция на изтласкване и сърдечна недостатъчност е 15,7 седмици (всяка степен) и 32,8 седмици (степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) намалена фракция на изтласкване/сърдечна недостатъчност се съобщава при 6,5% от пациентите (1,5% са степен ≥ 3) в групата, лекувана с леватиниб, и 2,3% в групата на плацебо (няма степен ≥ 3).

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)/Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS) (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) има едно събитие на PRES (степен 3) в групата, лекувана с леватиниб, проявило се след 18,4 седмици лечение. Няма съобщения в групите на леватиниб плюс еверолимус или на монотерапия с еверолимус.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) има 1 събитие на PRES (степен 2) в групата, лекувана с леватиниб, и няма съобщения в групата на плацебо.

Измежду 1 166 пациенти, лекувани с леватиниб, има 4 случая (0,3%) на PRES (0,3% са степен 3 или 4), като всички отшумяват след лечение и/или прекъсване на дозата или след окончателно спиране.

Хепатотоксичност (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) най-често съобщаваните, свързани с черния дроб нежелани реакции в групата, лекувана с леватиниб плюс еверолимус, са повишение на нивата на чернодробните ензими, включително повишение на аланин аминотрансферазата (9,7%), аспартат аминотрансферазата (4,8%), алкалната фосфатаза (4,8%) и билирубина в кръвта (3,2%). Медианата на времето до проявата на чернодробните събития е 6,7 седмици (всяка степен) и 14,2 седмици (степен ≥ 3) в групата, лекувана с леватиниб плюс еверолимус. Свързаните с черния дроб реакции степен 3 настъпват при 3,2% от лекуваните с леватиниб плюс еверолимус пациенти. Свързаните с черния дроб реакции водят до прекъсване и понижаване на дозата при съответно 1,6% и 1,6% от пациентите и до окончателно спиране при 3,2% от пациентите.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) най-често съобщаваните свързани с черния дроб нежелани реакции са хипоалбуминемия (9,6% леватиниб спр. 1,5% плацебо) и повишение на нивата на чернодробните ензими, включително повишение на аланин аминотрансферазата (7,7% леватиниб спр. 0 плацебо), аспартат аминотрансферазата (6,9% леватиниб спр. 1,5% плацебо) и билирубина в кръвта (1,9% леватиниб спр. 0 плацебо). Медианата на времето до проявата на чернодробни реакции при пациентите, лекувани с леватиниб, е 12,1 седмици. Свързани с черния дроб реакции степен 3 или по-висока (включително 1 случай на чернодробна недостатъчност степен 5) възникват при 5,4% от пациентите, лекувани с леватиниб, в сравнение с 0,8% при пациентите, лекувани с плацебо. Свързаните с черния дроб реакции водят до прекъсване и понижаване на дозата съответно при 4,6% и 2,7% от пациентите и окончателно спиране при 0,4%.

Измежду 1 166 пациенти, лекувани с леватиниб, има 3 случая (0,3%) на чернодробна недостатъчност, всичките с летален изход. Единият е при пациент без чернодробни метастази. Има също и един случай на остър хепатит при пациент без чернодробни метастази.

Артериална тромбоемболия (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) 1,6% от пациентите в групата, лекувана с леватиниб плюс еверолимус, съобщават събития на артериална тромбоемболия. Времето до проявата е 69,6 седмици. В групата на еверолимус 6,0% от пациентите съобщават артериална тромбоемболия (4,0% са степен ≥ 3). В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) събития на артериална тромбоемболия се съобщават при 5,4% от пациентите, лекувани с леватиниб, и 2,3% от пациентите в групата на плацебо.

Измежду 1 166 пациенти, лекувани с леватиниб, има 5 случая (0,4%) на артериална тромбоемболия (3 случая на миокарден инфаркт и 2 случая на мозъчносъдов инцидент) с летален изход.

Хеморагия (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) хеморагия се съобщава при 38,7% (8,1% степен ≥ 3) от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Реакциите, които настъпват с честота $\geq 2,0\%$, са: епистаксис (22,6%), хематурия (4,8%), хематом (3,2%) и стомашна хеморагия (3,2%). Медианата на времето до първата проява е 10,2 седмици (всяка степен) и 7,6 седмици (степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Честотата на сериозна хеморагия е 4,8% (мозъчен кръвоизлив, стомашна хеморагия и хемартроза). Спиране поради хеморагични събития се налага при 3,2% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Има един случай на летален мозъчен кръвоизлив в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, и един случай на летален вътречерепен кръвоизлив в групата, лекувана с ленватиниб.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) хеморагия се съобщава при 34,9% (1,9% са степен ≥ 3) от пациентите, лекувани с ленватиниб, спрямо 18,3% (3,1% са степен ≥ 3) от пациентите, лекувани с плацебо. Реакциите, които настъпват с честота $\geq 0,75\%$ по-висока, отколкото при плацебо, са: епистаксис (11,9%), хематурия (6,5%), подкожен хематом (4,6%), кръвене от венците (2,3%), хематохезия (2,3%), ректална хеморагия (1,5%), хематом (1,1%), хемороидална хеморагия (1,1%), ларингеална хеморагия (1,1%), петехии (1,1%) и вътречерепен кръвоизлив поради тумор (0,8%). В това изпитване има 1 случай на летална вътречерепна хеморагия сред 16 пациенти, които получават ленватиниб и имат метастази на ЦНС на изходно ниво.

Медианата на времето до първата проява при пациентите, лекувани с ленватиниб, е 10,1 седмици. Не се наблюдават различия между пациентите, лекувани с ленватиниб и с плацебо, в честотата на сериозните реакции (3,4% спр. 3,8%), реакциите, водещи до преждевременно спиране (1,1% спр. 1,5%) или реакциите, водещи до прекъсване (3,4% спр. 3,8%) или понижаване (0,4% спр. 0) на дозата.

Измежду 1 166 пациенти, лекувани с ленватиниб, хеморагия степен 3 или по-висока се съобщава при 2% от пациентите, 3 пациенти (0,3%) имат хеморагия степен 4, а 5 пациенти (0,4%) имат реакция степен 5, включително артериална хеморагия, хеморагичен инсулт и вътречерепна туморна хеморагия, хемоптиза и туморна хеморагия.

Хипокалциемия (вж. точка 4.4, Удължаване на QT интервала)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) хипокалциемия се съобщава при 8,1% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус (3,2% са степен ≥ 3), и при 4,0% от пациентите в групата, лекувана с еверолимус (няма степен ≥ 3). Медианата на времето до проявата на хипокалциемия е 28,3 седмици (всяка степен) и 45,9 седмици (степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Една възникнала в хода на лечението нежелана реакция е степен 4. Никое от събитията на хипокалциемия не налага понижаване или прекъсване на дозата и никой пациент не спира лечението поради хипокалциемия.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) хипокалциемия се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с ленватиниб, спр. липса на случаи в рамото на плацебо. Медианата на времето до първата проява при пациентите, лекувани с ленватиниб, е 11,1 седмици. Реакции с тежест степен 3 или 4 възникват при 5,0% от лекуваните с ленватиниб спр. 0 от лекуваните с плацебо пациенти. Повечето реакции отшумяват след поддържащо лечение, без прекъсване или понижаване на дозата, което настъпва съответно при 1,5% и 1,1% от пациентите; 1 пациент с хипокалциемия степен 4 спира окончателно лечението.

Стомашно-чревна перфорация и образуване на фистула (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) 1,6% от случаите на перфориран апендицит (степен 3) се проявяват в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Няма съобщения в групите на ленватиниб или на еверолимус.

В проучването при ДТК събития на стомашно-чревна перфорация или образуване на фистула се съобщават при 1,9% от пациентите, лекувани с ленватиниб, и при 0,8% от пациентите в групата на плацебо.

Фистули, различни от стомашно-чревни (вж. точка 4.4)

Употребата на ленватиниб се свързва със случаи на фистули, включително реакции, водещи до смърт. Съобщения за фистули, които засягат други части на тялото, различни от стомаха или червата, се наблюдават при различни показания. Реакции се съобщават в различни времеви точки на лечението, вариращи от две седмици до повече от 1 година след започване на ленватиниб, с медиана на латентност около 3 месеца.

Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) увеличаване на QTc интервала, по-голямо от 60 ms, се съобщава при 11% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Честотата на QTc интервал, по-голям от 500 ms, е 6% в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Няма съобщения за удължаване на QTc интервала с повече от 500 ms или увеличения, по-големи от 60 ms, в групата, лекувана с еверолимус.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) удължаване на QT/QTc интервала се съобщава при 8,8% от пациентите, лекувани с ленватиниб, и при 1,5% от пациентите в групата на плацебо. Честотата на удължаване на QT интервала с повече от 500 ms е 2% при пациентите, лекувани с ленватиниб, в сравнение с липсата на съобщения при групата на плацебо.

Повишение на тиреостимулиращия хормон в кръвта (вж. точка 4.4, Нарушение на супресията на тиреостимулиращия хормон/Тиреоидна дисфункция) (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) хипотиреоидизъм възниква при 24% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, и при 2% от пациентите в групата, лекувана с еверолимус. Всички събития на хипотиреоидизъм в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, са степен 1 или 2. При пациентите с нормални изходни стойности на TSH след изходното ниво се наблюдава повишение на TSH при 60,5% от лекуваните с ленватиниб плюс еверолимус пациенти в сравнение с нито един от пациентите, получаващи само еверолимус.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) 88% от всички пациенти имат изходни стойности на TSH, по-ниски или равни на 0,5 mU/l. При пациентите с нормални изходни стойности на TSH се наблюдава повишение на TSH над 0,5 mU/l след изходното ниво при 57% от пациентите, лекувани с ленватиниб, в сравнение с 14% от пациентите, лекувани с плацебо.

Диария (вж. точка 4.4)

В проучването при БКК (вж. точка 5.1) диария се съобщава при 80,6% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус (21,0% са степен ≥ 3) и при 34,0% от пациентите в групата, лекувана с еверолимус (2,0% са степен ≥ 3). Медианата на времето до проявата е 4,1 седмици (всяка степен) и 8,1 седмици (степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Диарията е най-честата причина за прекъсване/понижаване на дозата и се проявява отново, въпреки понижаването на дозата. Диарията довежда до спиране при един пациент.

В проучването при ДТК (вж. КХП на Lenvima) диария се съобщава при 67,4% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб (9,2% са степен ≥ 3), и при 16,8% от пациентите в групата на плацебо (няма степен ≥ 3).

Педиатрична популация

Вижте точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията.

Други специални популации

Старческа възраст

Има ограничени данни при пациенти на възраст ≥ 75 години с БКК. При ДТК обаче има по-голяма вероятност пациентите на възраст ≥ 75 години да получат хипертония степен 3 или 4, протеинурия, понижен апетит и дехидратация.

Пол

При пациентите с ДТК жените имат по-висока честота на хипертония (включително хипертония степен 3 или 4), протеинурия и РРЕ, докато мъжете имат по-висока честота на намалена фракция на изтласкване и стомашно-чревна перфорация и образуване на фистули.

Етнически произход

Има ограничени данни за пациенти от азиатски произход с БКК. При ДТК обаче при пациентите от азиатски произход има по-висока честота, отколкото при пациентите от европейската раса, на периферни отоци, хипертония, умора, РРЕ, протеинурия, тромбоцитопения и повишение на тиреостимулиращия хормон в кръвта.

Хипертония на изходно ниво

При пациентите с ДТК и хипертония на изходно ниво има по-висока честота на хипертония степен 3 или 4, протеинурия, диария и дехидратация, и получават повече сериозни реакции на дехидратация, хипотония, белодробен емболизъм, малигнен плеврален излив, предсърдно мъждене и стомашно-чревни симптоми (коремна болка, диария, повръщане). При БКК пациентите с хипертония на изходно ниво имат по-висока честота на дехидратация, умора и хипертония степен 3 или 4.

Диабет на изходно ниво

При пациентите с БКК и диабет на изходно ниво има по-висока честота на хипертония степен 3 или 4, хипертриглицеридемия и остра бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни за пациентите с чернодробно увреждане при БКК. При ДТК обаче пациентите с чернодробно увреждане на изходно ниво имат по-висока честота на хипертония и РРЕ и по-висока честота на хипертония степен 3 до 4, астения, умора и хипокалциемия в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

При пациентите с ДТК и бъбречно увреждане на изходно ниво има по-висока честота на хипертония степен 3 или 4, протеинурия, умора, стоматит, периферни отоци, тромбоцитопения, дехидратация, удължен QT интервал на електрокардиограмата, хипотиреоидизъм, хипонатриемия, повишение на тиреостимулиращия хормон в кръвта, пневмония в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. При тези пациенти има също по-висока честота на бъбречни реакции и тенденция към по-висока честота на чернодробни реакции. При пациентите с БКК и бъбречно увреждане на изходно ниво има по-висока честота на умора степен 3.

Пациенти с телесно тегло <60 kg

Има ограничени данни за пациенти с телесно тегло <60 kg при БКК. При пациентите с ДТК и ниско телесно тегло (<60 kg) обаче има по-висока честота на РРЕ, протеинурия, хипокалциемия степен 3 или 4 и хипонатриемия и тенденция за по-висока честота на понижен апетит степен 3 или 4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високите клинично проучени дози ленватиниб са 32 mg и 40 mg дневно. При клиничните изпитвания са допускани и случайни лекарствени грешки, водещи до единични дози от 40 до 48 mg. Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при тези дози са хипертония, гадене, диария, умора, стоматит, протеинурия, главоболие и обостряне на PPE. Има също и съобщения за предозиране на ленватиниб при еднократно приложение от 6 до 10 пъти препоръчителната дневна доза. Тези случаи се асоциират с нежелани реакции, съответстващи на известния профил на безопасност на ленватиниб (т.е. бъбречна и сърдечна недостатъчност) или не възникват нежелани реакции.

Няма специален антидот при предозиране на ленватиниб. При съмнение за предозиране ленватиниб трябва временно да се спре и да се окажат подходящи поддържащи грижи според нуждите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE29

Механизъм на действие

Ленватиниб е инхибитор на рецепторните тирозинкинази (РТК), който селективно инхибира киназната активност на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) - VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4), както и на останалите проангиогенни и свързани с онкогенни пътища РТК, включително рецепторите на фибробластния растежен фактор (FGF) – FGFR1, 2, 3 и 4 и рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGF) – PDGFR α , KIT и RET. Комбинацията на ленватиниб и еверолимус показва повишена антиангиогенна и антитуморна активност, както се доказва от понижената пролиферация на човешки ендотелни клетки, образуването на съдове и VEGF сигнализирането *in vitro* и туморния обем при миши ксенографтски модели на бъбречноклетъчен карцином при хора, по-голяма, отколкото при всяко от лекарствата поотделно.

Въпреки че механизмът на действие (МД) при хипертония не е проучван пряко с ленватиниб, се предполага, че той е медиран от инхибирането на VEGFR2 в съдовите ендотелни клетки. По подобен начин, въпреки че МД при протеинурия не е проучван пряко, се предполага, че е медиран чрез низходяща регулация на VEGFR1 и VEGFR2 в подоцитите на гломерула.

Механизмът на действие при хипотиреоидизъм не е напълно изяснен.

Механизмът на действие при влошаване на хиперхолестеролемията с комбинацията не е проучван пряко и не е изяснен напълно.

Въпреки че механизмът на действие при влошаване на диарията с комбинацията не е проучван пряко, се смята, че е медиран от нарушението на чревната функция, свързано с механизма на действие на отделните средства – инхибиране на VEGF/VEGFR и с-KIT от ленватиниб съчетано с инхибиране на mTOR/NHE3 от еверолимус.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е едно многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване за определяне на безопасността и ефикасността на ленватиниб, прилаган самостоятелно или в комбинация с еверолимус, при лица с нерезектабилен напреднал или метастатичен БКК. Проучването се състои от две части - фаза 1b за определяне на дозата и фаза 2. Частта фаза 1b включва 11 пациенти, които получават комбинацията от 18 mg ленватиниб плюс 5 mg еверолимус. Частта фаза 2 включва общо 153 пациенти с нерезектабилен напреднал или метастатичен БКК

след една предхождаща VEGF-таргетна терапия. Общо 62 пациенти получават комбинацията от ленватиниб и еверолимус в препоръчителната доза. При пациентите се изисква, между другото, да имат хистологично потвърждение за преобладаващ светлоклетъчен БКК, рентгенологични доказателства за прогресия на заболяването в съответствие с Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) (RECIST 1.1), една предхождаща VEGF-таргетна терапия и функционален статус (PS) по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 или 1.

Пациентите са рандомизирани в едно от 3 рамена: 18 mg ленватиниб плюс 5 mg еверолимус, 24 mg ленватиниб или 10 mg еверолимус, при съотношение 1:1:1. Пациентите са стратифицирани по ниво на хемоглобина (≤ 13 g/dl спр. > 13 g/dl за мъже и ≤ 11.5 g/dl спр. > 11.5 g/dl за жени) и коригиран серумен калций (≥ 10 mg/dl спр. < 10 mg/dl). Медианата на средната дневна доза в рамото на комбинацията за участник е 13,5 mg ленватиниб (75,0% от предвидената доза от 18 mg) и 4,7 mg еверолимус (93,6% от предвидената доза от 5 mg). Окончателното дозово ниво в рамото на комбинацията е 18 mg за 29% от пациентите, 14 mg за 31% от пациентите, 10 mg за 23% от пациентите, 8 mg за 16% от пациентите и 4 mg за 2% от пациентите.

От всички 153 рандомизирани пациенти 73% са мъже, с медиана на възрастта 61 години, 37% са на 65 или повече години, 7% са на 75 или повече години, а 97% са от европейден произход. Метастази имат 95% от пациентите, а нерезектабилно авансирало заболяване имат 5%. Всички пациенти имат ECOG PS на изходно ниво или 0 (55%), или 1 (45%) с подобно разпределение в 3-те рамена за лечение. Риск за лоша прогноза според Мемориалния център за борба с рака „Слоун Кетъринг“ (Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)) се наблюдава при 39% от пациентите в рамото на ленватиниб плюс еверолимус, 44% в рамото на ленватиниб и 38% в рамото на еверолимус. Риск за лоша прогноза според International mRCC Database Consortium (IMDC) се наблюдава при 20% от пациентите в рамото на ленватиниб плюс еверолимус, 23% in в рамото на ленватиниб и 24% в рамото на еверолимус. Медианата на времето от диагнозата до първата доза е 32 месеца в рамото за лечение на ленватиниб плюс еверолимус, 33 месеца в рамото на ленватиниб и 26 месеца в рамото на еверолимус. Всички пациенти са лекувани с 1 предшестваш VEGF-инхибитор; 65% със сунитиниб, 23% с пазопаниб, 4% с тивозаниб, 3% с бевацизумаб и по 2% със сорафениб или акситиниб.

Първичният измерител на резултатите за ефикасност, основан върху оценен от изследователя туморен отговор, е преживяемостта без прогресия (ПБП) в рамото на ленватиниб плюс еверолимус спр. рамото на еверолимус и рамото на ленватиниб спр. рамото на еверолимус. Другите измерители на резултатите за ефикасност включват общата преживяемост (ОП) и оценената от изследователя степен на обективен отговор (СОО). Туморните оценки са направени в съответствие с RECIST 1.1.

Рамото на ленватиниб плюс еверолимус показва статистически и клинично значимо подобрене на ПБП в сравнение с рамото на еверолимус (вж. Таблица 5 и Фигура 1). Въз основа на резултатите от един *post hoc* експлораторен анализ при ограничен брой пациенти във всяка подгрупа се забелязва положителен ефект върху ПБП, независимо коя предшестваша VEGF-таргетна терапия е използвана: сунитиниб (коефициент на риск [КР] = 0,356 [95% ДИ: 0,188, 0,674] или други терапии (КР = 0,350 [95% ДИ: 0,148, 0,828])). Рамото на ленватиниб показва също подобрене на ПБП в сравнение с рамото на еверолимус. Общата преживяемост е по-продължителна в рамото на ленватиниб плюс еверолимус (вж. Таблица 5 и Фигура 2). Данните от проучването нямат статистическа значимост по отношение на анализа на ОП.

Терапевтичният ефект от комбинацията върху ПБП (преживяемост без прогресия) и СОО (степен на обективния отговор) се подкрепя също и от един *post hoc* ретроспективен независим заслепен преглед на скенерните изображения. Рамото на ленватиниб плюс еверолимус показва статистически и клинично значимо подобрене на ПБП в сравнение с рамото на еверолимус. Резултатите за СОО са съвместими с тези от изследователските оценки, 35,3% в рамото на ленватиниб плюс еверолимус, с един пълен отговор и 17 частични отговора; никой участник не

е имал обективен отговор в рамото на еверолимус ($P < 0,0001$) в полза на рамото на леватиниб плюс еверолимус.

Таблица 5 Резултати за ефикасност при бъбречноклетъчен карцином (оценка на изследователя)

	ленватиниб 18 mg + еверолимус 5 mg (N=51)	ленватиниб 24 mg (N=52)	еверолимус 10 mg (N=50)
Преживяемост без прогресия (ПБП)^a по оценка на изследователя			
Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Коефициент на риск (95% ДИ) ^b ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>P</i> стойност ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,0005	-	-
Преживяемост без прогресия (ПБП)^a според <i>post hoc</i> ретроспективен независим преглед			
Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Коефициент на риск (95% ДИ) ^b ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> стойност ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,003	-	-
Обща преживяемост^b			
Брой смъртни случаи, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Медиана на ОП в месеци (95% ДИ) ^b	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Коефициент на риск (95% ДИ) ^b ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Честота на обективния отговор n (%) по оценка на изследователя			
Пълни отговори	1 (2)	0	0
Частични отговори	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Честота на обективния отговор	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Стабилно заболяване	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Продължителност на отговора, месеци, медиана (95% ДИ)	13,0 (3,7, НИ)	7,5 (3,8, НИ)	8,5 (7,5, 9,4)

Оценката на тумора се основава на критериите RECIST 1.1. Крайна дата за събиране на данни = 13 юни 2014 г.

Процентите се основават на общия брой участници в цялата анализирана популация в съответната група за лечение.

ДИ = доверителен интервал, НИ = неизчислимо

^aТочковите оценки се основават на метода на Kaplan-Meier, а 95% ДИ се основават на формулата на Greenwood с използване на log-log трансформация.

^bСтратифицираният коефициент на риск се основава на стратифициран регресионен модел на Cox, включително лечението като ковариатен фактор и хемоглобина и коригираният серумен

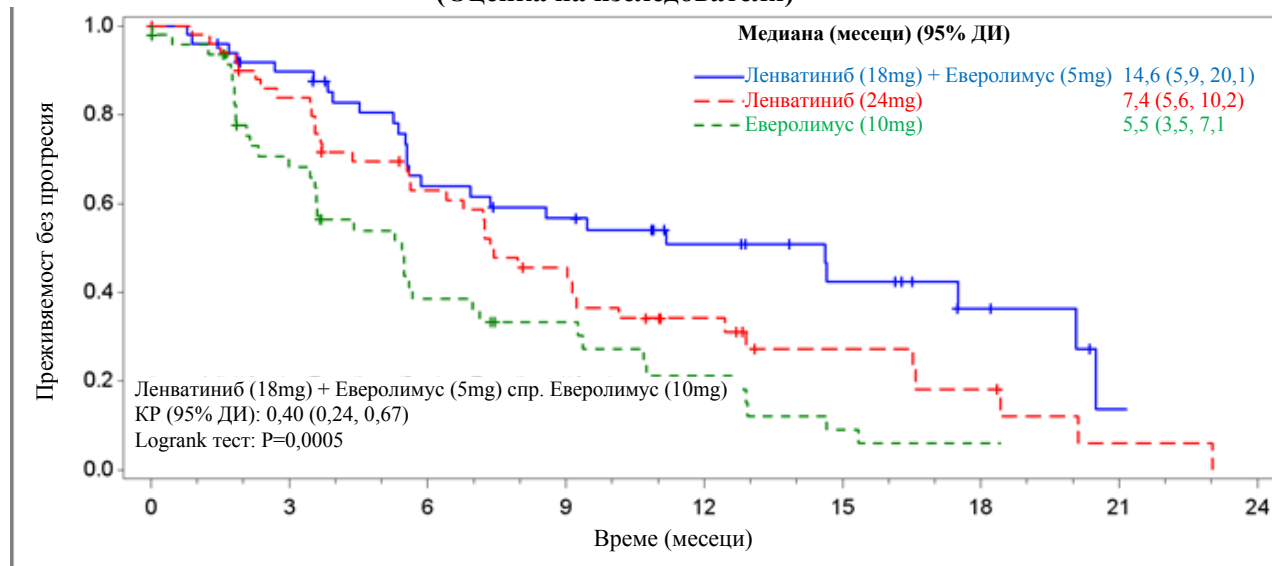
Таблица 5 Резултати за ефикасност при бъбречноклетъчен карцином (оценка на изследвателя)

	ленватиниб 18 mg + еверолимус 5 mg (N=51)	ленватиниб 24 mg (N=52)	еверолимус 10 mg (N=50)
--	---	-------------------------------	----------------------------

калций като страти. Методът Efron се използва за коригиране за свързани събития.

^вКрайна дата за събиране на данни = 31 юли 2015 г.

Фигура 1 Графика на преживяемостта без прогресия по Kaplan-Meier (Оценка на изследвателя)



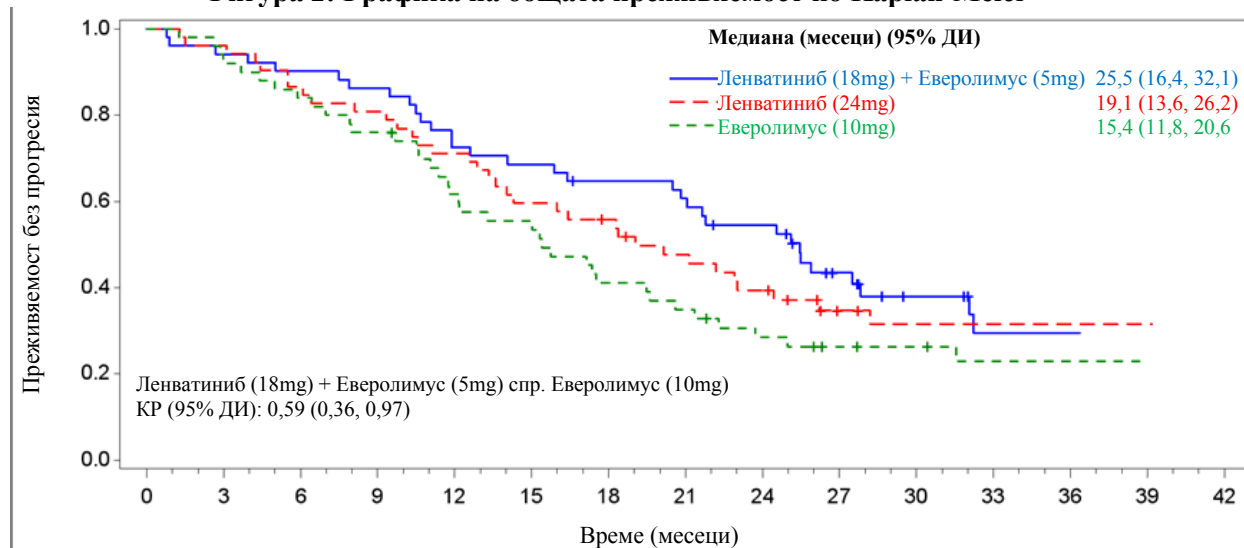
Брой пациенти в риск:

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

L(18mg) + E(5mg)=Ленватиниб 18mg + Еверолимус 5mg. L(24mg)=Ленватиниб 24 mg; E(10mg)=Еверолимус 10mg

Крайна дата за събиране на данни = 13 юли 2014 г.

Фигура 2: Графика на общата преживяемост по Kaplan-Meier



Брой пациенти в риск:

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

L(18mg) + E(5mg)=Ленватиниб 18mg + Еверолимус 5mg. L(24mg)=Ленватиниб 24 mg; E(10mg)=Еверолимус 10mg

Крайна дата за събиране на данни: 31 юли 2015 г.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ленватиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при бъбречноклетъчен карцином (БКК).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на ленватиниб са проучени при здрави възрастни индивиди, възрастни лица с чернодробно увреждане, бъбречно увреждане и солидни тумори.

Абсорбция

Ленватиниб се абсорбира бързо след перорално приложение, като t_{max} обикновено се наблюдава от 1 до 4 часа след прилагане. Храната не повлиява степента на абсорбция, но забавя скоростта ѝ. Когато се прилага с храна при здрави индивиди, пиковите плазмени концентрации се забавят с 2 часа. Абсолютната бионаличност не е определена при хора, но данни от едно проучване на баланса на масата предполагат, че е от порядъка на 85%.

Разпределение

In vitro свързването на ленватиниб с човешките плазмени протеини е във висока степен и варира от 98% до 99% (0,3 – 30 µg/ml, мезилат). Това свързване е главно с албумина, с незначително свързване с α 1-киселия гликопротеин и γ -глобулина.

In vitro съотношението на кръвната към плазмената концентрация на ленватиниб варира от 0,589 до 0,608 (0,1 – 10 µg/ml, мезилат).

Проучванията *in vitro* показват, че ленватиниб е субстрат за P-гр и BCRP. Ленватиниб демонстрира минимално или липса на инхибиторно действие по отношение на P-гр медираната и BCRP медираната транспортна активност. Не се наблюдава също така и индуциране на експресията на P-гр мРНК. Ленватиниб не е субстрат на OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 или BSEP. При човешки чернодробен цитозол ленватиниб не инхибира активността на алдехид оксидазата.

При пациентите медианата на привидния обем на разпределение (V_z/F) на първата доза варира от 50,5 l до 92 l и общо взето е съответстваща в групите на дози от 3,2 mg до 32 mg. Аналогичната медиана на привидния обем на разпределение в стационарно състояние (V_z/F_{ss}) също е общо взето съответстваща и варира от 43,2 l до 121 l.

Биотрансформация

In vitro е доказано, че цитохром P450 3A4 е преобладаващата (>80%) изоформа, участваща в P450-медирания метаболизъм на ленватиниб. *In vivo* обаче данните показват, че не-P450-медираните пътища допринасят за значителна част от общия метаболизъм на ленватиниб. Следователно, *in vivo* индукторите и инхибиторите на CYP 3A4 имат минимален ефект върху експозицията на ленватиниб (вж. точка 4.5).

В човешки чернодробни микросоми деметилираната форма на ленватиниб (M2) е определена като основния метаболит. M2' и M3', които са основните метаболити в човешкия фецес, се образуват съответно от M2 и ленватиниб чрез алдехидоксидазата.

В проби от плазма, взети до 24 часа след приложението, ленватиниб представлява 97% от радиоактивността в плазмените радиохроматограми, докато M2 метаболитът дава допълнителни 2,5%. Въз основа на $AUC_{(0-inf)}$ ленватиниб отговаря съответно за 60% и 64% от общата радиоактивност в плазмата и кръвта.

Данните от проучване при хора на съотношението на баланса на масата/екскрецията показват, че леватиниб се метаболизира в значителна степен при хора. Основните установени метаболитни пътища при хора са определени като окисление чрез алдехидоксидазата, деметилиране чрез СУРЗА4, конюгиране с глутатион с елиминиране на О-арилната група (хлорфенилова част) и комбинации от тези пътища, последвано от допълнителна биотрансформация (напр. глюкурониране, хидролиза на глутатионовата част, разграждане на цистеиновата част и вътремолекулно прегрупиране на цистеинилглициновите и цистеиновите конюгати с последваща димеризация). Тези *in vivo* метаболитни пътища съответстват на данните при *in vitro* проучванията, използващи човешки биоматериали.

In vitro проучвания за транспортери

Моля, вижте точката за разпределението.

Елиминиране

Плазмените концентрации се понижават биекспоненциално след C_{max} . Средният терминален експоненциален полуживот на леватиниб е приблизително 28 часа.

След приложението на изотопно маркиран леватиниб на 6 пациенти със солидни тумори приблизително две трети до една четвърт от изотопния маркер се елиминира съответно във фецеса и урината. М3 метаболитът е основният анализ в екскретите (~17% от дозата), последван от М2' (~11% от дозата) и М2 (~4,4% от дозата).

Линейност/нелинейност

Пропорционалност на дозата и кумулиране

При пациентите със солидни тумори, получавали единични или многократни дози леватиниб веднъж дневно, експозицията на леватиниб (C_{max} и AUC) нараства правопрпорционално на приложената доза в границите от 3,2 до 32 mg веднъж дневно.

Леватиниб показва минимално кумулиране в стационарно състояние. Извън тези граници медианата на индекса на кумулиране (Rac) варира от 0,96 (20 mg) до 1,54 (6,4 mg).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на леватиниб след единична доза от 10 mg е оценена при 6 участници, всеки от които с леко и умерено тежко чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh A и Child-Pugh B). Доза от 5 mg е оценена при 6 участници с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C). Осем здрави, съответстващи по демографски показатели индивиди служат за контроли и получават доза от 10 mg. Медианата на полуживот е сравнима при лицата с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане, както и при тези с нормална чернодробна функция, и е в границите от 26 часа до 31 часа. Процентът от дозата леватиниб, екскретиран с урината, е нисък при всички кохорти (<2,16% за всички кохорти за лечение).

Експозицията на леватиниб въз основа на коригираната за дозата AUC_{0-t} и данни за AUC_{0-inf} е 119%, 107% и 180% от нормалната стойност за лица със съответно леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане. Не е известно дали има промяна в свързването с плазмените протеини при лица с чернодробно увреждане. Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на леватиниб след единична доза от 24 mg е оценена при 6 участници от всяка група с леко, умерено тежко и тежко бъбречно увреждане и сравнена с 8 здрави, съответстващи по демографски показатели индивиди. Лица с терминална бъбречна недостатъчност не са проучвани.

Експозицията на ленватиниб, базирана върху данни за AUC_{0-inf} , е съответно 101%, 90% и 122% от нормалното за лица с леко, умерено тежко и тежко бъбречно увреждане. Не е известно дали има промяна в свързването с плазмените протеини при лица с бъбречно увреждане. Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Възраст, пол, тегло, раса

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на пациентите, получаващи до 24 mg ленватиниб веднъж дневно, възрастта, полът, теглото и расата (японци спрямо други, бели спрямо други) нямат никакви значими ефекти върху клирънса (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти не са проучвани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията за токсичност при многократно прилагане (до 39 седмици) ленватиниб причинява токсикологични промени в различни органи и тъкани, свързани с очакваните фармакологични ефекти на ленватиниб, включително гломерулопатия, тестикуларен хипоцелуларитет, овариална фоликуларна атрезия, стомашно-чревни промени, костни промени, промени в надбъбречните жлези (плъхове и кучета) и артериални лезии (артериална фибриноидна некроза, медиална дегенерация или хеморагии) при плъхове, кучета и дългоопашати макаци. Наблюдават се също и повишени нива на трансaminaзите, асоциирани с признаци на хепатотоксичност, при плъхове, кучета и маймуни. Обратимост на токсикологичните промени се наблюдава в края на 4-седмичния период на възстановяване при всички изследвани животински видове.

Генотоксичност

Ленватиниб не е генотоксичен.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ленватиниб.

Репродуктивна токсичност и токсичност върху развитието

Не са провеждани специални проучвания с ленватиниб при животни, за да се оцени ефектът върху фертилитета. Наблюдавани са обаче тестикуларни (хипоцелуларитет на семиниферния епител) и овариални промени (фоликуларна атрезия) при проучванията за токсичност при многократно прилагане при животни при експозиции 11 до 15 пъти (плъхове) или 0,6 до 7 пъти (маймуни) над очакваната клинична експозиция (въз основа на AUC) при максималната поносима доза при хора. Тези находки са обратими в края на 4-седмичния период на възстановяване.

Приложението на ленватиниб по време на органогенезата води до ембрионален леталитет и тератогенност при плъхове (фетални външни и скелетни аномалии), при експозиции под клиничната експозиция (въз основа на AUC) при максималната поносима доза при хора, и при зайци (фетални външни, висцерални или скелетни аномалии) въз основа на телесната повърхност mg/m^2 при максималната поносима доза при хора. Тези находки показват, че ленватиниб има тератогенен потенциал, който вероятно е свързан с фармакологичното действие на ленватиниб като антиангиогенно средство.

Ленватиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове.

Проучвания за токсичност при ювенилни животни

Смъртността е дозолимитиращата токсичност при ювенилни плъхове, при които приложението на дозата започва на постнатален ден (ПНД) 7 или ПНД21 и се наблюдава при експозиции, които са съответно 125 или 12 пъти по-ниски отколкото експозицията, при която се наблюдава смъртност при възрастни плъхове, което предполага повишена склонност към токсичност с понижаване на възрастта. Следователно смъртността може да бъде приписана на усложнения,

свързани с първичните дуоденални лезии с възможен принос от допълнителна токсичност в незрелите таргетни органи.

Токсичността на ленватиниб е по-изразена при по-млади плъхове (приложение, започнато на ПНД7) в сравнение с тези със започнато приложение на ПНД21 като смъртност и някои токсични реакции се наблюдават по-рано при ювенилните плъхове при доза 10 mg/kg в сравнение с възрастни плъхове, на които е прилагана доза от същия порядък. При ювенилните плъхове се наблюдават също забавяне на растежа, вторично забавяне на физическото развитие и лезии, които се приписват на фармакологичните ефекти (резци, фемур [епифизна растежна плочка], бъбреци, надбъбречни жлези и дуоденум).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Калциев карбонат

Манитол

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза

Ниско заместена хидроксипропилцелулоза

Талк

Състав на капсулата

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полиамид/алуминий/PVC/алуминий, съдържащи 10 капсули. Всяка кутия съдържа 30 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Обгрижващите лица не трябва да отварят капсулата, за да се избегне многократна експозиция на съдържанието на капсулата.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25ти август 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Обединено кралство

Или

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisplyx 4 mg твърди капсули
ленватиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиниб (под формата на мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1128/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kisplyx 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisplux 4 mg твърди капсули
ленватиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisplyx 10 mg твърди капсули
ленватиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (под формата на мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1128/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kisplyx 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kispplx 10 mg твърди капсули
ленватиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Kispplx 4 mg твърди капсули Kispplx 10 mg твърди капсули

ленватиниб (lenvatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Kispplx и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kispplx
3. Как да приемате Kispplx
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kispplx
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kispplx и за какво се използва

Какво представлява Kispplx

Kispplx е лекарство, което съдържа активното вещество левватиниб. То се използва в комбинация с еверолимус за лечение на пациенти с напреднал рак на бъбреците (напреднал бъбречноклетъчен карцином), когато други лечения (така наречената „VEGF-таргетна терапия“) не са помогнали да се спре заболяването.

Как действа Kispplx

Kispplx блокира действието на белтъците, наречени тирозинкиназни рецептори (ТКР), които участват в растежа на клетките и развитието на нови кръвоносни съдове, които захранват клетките с кислород и хранителни вещества и им помагат да нарастват. Тези белтъци могат да присъстват в големи количества в раковите клетки, а като блокира тяхното действие, Kispplx може да забави скоростта, с която раковите клетки се умножават и туморът нараства, и да помогне да се прекъсне постъпването на кръв, от която се нуждае ракът.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kispplx

Не приемайте Kispplx, ако:

- сте алергични към левватиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- кърмите (вижте точката по-долу за Контрацепция, бременност и кърмене).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kisplyx, ако:

- имате високо кръвно налягане
- сте жена, която е в състояние да забременее (вижте по-долу точката Контрацепция, бременност и кърмене)
- имате анамнеза за сърдечни проблеми или инсулт
- имате проблеми с черния дроб или бъбреците
- наскоро сте претърпели операция или лъчелечение
- трябва да претърпите хирургична операция. Вашият лекар може да прецени да спрете Kisplyx, ако ще бъдете подложени на голяма хирургична операция, тъй като Kisplyx може да повлияе върху зарастването на рани. Приемът на Kisplyx може да бъде възобновен, когато се установи, че раната зараства достатъчно добре.
- сте на възраст над 75 години
- принадлежите към етническа група различна от „бяла“ или „азиатска“
- сте с тегло под 60 kg.
- имате анамнеза за неестествени каналчета (наричани фистули) между различни органи в тялото или от даден орган към кожата

Преди да приемете Kisplyx, Вашият лекар може да извърши някои кръвни изследвания, например, да провери кръвното Ви налягане и Вашата чернодробна или бъбречна функция и да разбере, ако имате ниски нива на соли и високи нива на стимулиращия щитовидната жлеза хормон в кръвта. Вашият лекар ще обсъди резултатите от тези изследвания с Вас и ще реши дали може да Ви бъде даден Kisplyx. Вие може да се нуждаете от допълнително лечение с други лекарства, да приемате по-ниска доза Kisplyx или да е необходимо да бъдете особено предпазливи поради увеличен риск от нежелани реакции.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Kisplyx.

Деца и юноши

Kisplyx не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Ефектите на Kisplyx при хора под 18-годишна възраст не са известни.

Други лекарства и Kisplyx

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови препарати и лекарства без рецепта.

Контрацепция, бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Използвайте високоефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на най-малко един месец след като завършите лечението.
- Не приемайте Kisplyx, ако планирате бременност по време на лечението. Това се налага, защото лекарството може сериозно да увреди Вашето бебе.
- Ако забременеете, докато се лекувате с Kisplyx, кажете незабавно на Вашия лекар. Той ще Ви помогне да решите дали лечението да бъде продължено.
- Не кърмете, ако приемате Kisplyx. Това се налага, защото лекарството преминава в кърмата и може сериозно да увреди кърмачето.

Шофиране и работа с машини

Kisplyx може да причини нежелани реакции, които могат да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Избягвайте да шофирате или да работите с машини, ако се чувствате замаяни или уморени.

3. Как да приемате Kisplyx

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

- Препоръчителната дневна доза Kisplyx е 18 mg веднъж дневно (една капсула от 10 mg и две капсули от 4 mg) в комбинация с една таблетка от 5 mg еверолимус веднъж дневно.
- Ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми, препоръчителната доза Kisplyx е 10 mg веднъж дневно (1 капсула от 10 mg) в комбинация с една таблетка от 5 mg еверолимус веднъж дневно.
- Вашият лекар може да намали дозата Ви, ако получите нежелани реакции.

Приемане на това лекарство

- Можете да приемате капсулите със или без храна.
- Поглъщайте капсулите цели с вода или разтворени. За да ги разтворите, налейте една супена лъжица вода или ябълков сок в малка чашка и поставете капсулите в течността, без да ги разчупвате или разтрошавате. Оставете най-малко за 10 минути, след това разбъркайте за най-малко 3 минути, за да се разтворят капсулите. Изпийте сместа. След като я изпиете, добавете същото количество вода или ябълков сок, завъртете и изпийте.
- Приемайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.
- Обгрижващите лица не трябва да отварят капсулите, за да избегнат излагане на съдържанието на капсулата.

Колко дълго да приемате Kisplyx

Обикновено Вие ще продължите да приемате това лекарство дотогава, докато получавате полза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kisplyx

Ако сте приели повече от необходимата доза Kisplyx, незабавно говорете с лекар или фармацевт. Вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Kisplyx

Не вземайте двойна доза (две дози едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

Какво да правите, ако пропуснете да приемете Вашата доза, зависи от това колко време остава до следващата Ви доза.

- Ако остават 12 часа или повече до следващата доза: вземете пропуснатата доза веднага, щом се сетите. След това вземете следващата доза в обичайното време.
- Ако остават по-малко от 12 часа до следващата доза: прескочете пропуснатата доза. След това вземете следващата доза в обичайното време.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да се проявят при това лекарство.

Кажете на Вашия лекар незабавно, ако забележите следните нежелани реакции – Вие може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- усещане за изтръпване или слабост от едната страна на тялото, тежко главоболие, гърчове, обърканост, затруднен говор, промени в зрението или замайване – това може да са признаци на инсулт, кръвоизлив в мозъка или ефект върху мозъка от рязко повишение на кръвното налягане;

- болка или тежест в гърдите, болка в ръцете, гърба, врата или челюстта, задух, бърз или неравномерен сърдечен пулс, кашлица, синкав цвят на устните или пръстите, усещане на силна умора – това може да са признаци на сърдечен проблем, кръвен съсирек в белия дроб или изтичане на въздух от белия дроб в гръдния кош, което пречи белият дроб да се изпълва с въздух;
- силна болка в корема – това може да се дължи на пробив на червата или фистула (отвор в червото, който се свързва чрез подобен на тръбичка канал с друга част на тялото или кожата);
- черни, катранени или кървави изпражнения или изкашляне на кръв – това може да са признаци на вътрешен кръвоизлив;
- диария, гадене и повръщане – това са много чести нежелани реакции, които могат да станат сериозни, ако доведат до дехидратация, което може да причини бъбречна недостатъчност. Вашият лекар може да Ви даде лекарство за намаляване на тези нежелани реакции.

Кажете на Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе.

Другите нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- високо или ниско кръвно налягане
- загуба на апетит или загуба на тегло
- гадене и повръщане, запек, диария, коремна болка, нарушено храносмилане
- усещане за силна умора или слабост
- дрезгав глас
- отичане на краката
- обрив
- сухота, афти или възпаление в устата, усещане на странен вкус
- болка в ставите или мускулите
- замайване
- косопад
- кръвене (най-често кръвене от носа, но също и други видове кръвене като кръв в урината, образуване на синини, кръвене от венците или чревната стена)
- безсъние
- повишени нива на белтък в урината и инфекции на пикочните пътища (повишена честота на уриниране и болка при уриниране)
- главоболие и болка в гърба
- зачервяване, болезненост и отичане на кожата на дланите и стъпалата (синдром ръка-крак)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на калий (ниски), нивата на калций (ниски), холестерол (висок) и тироид-стимулиращия хормон (висок)
- недостатъчно активна щитовидна жлеза (умора, увеличаване на теглото, запек, усещане за студ, суха кожа)
- ниски нива на тромбоцити в кръвта, което може да доведе до образуване на синини и трудно зарастване на рани

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- загуба на телесни течности (дехидратация)
- сърцебиене
- суха кожа, удебеляване и сърбеж по кожата
- усещане за подут корем или наличие на газове в червата
- сърдечни проблеми или кръвни съсиреци в белите дробове (затруднено дишане, болка в гръдния кош) или други органи
- неразположение
- инсулт

- възпаление на жлъчния мехур
- анална фистула (малко каналче, който се образува между ануса и околната кожа)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробните ензими, бъбреците, белите кръвни клетки (ниски), магнезий в кръвта (нисък)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за бъбречната функция и бъбречна недостатъчност
- повишена липаза и амилаза (ензими, участващи в храносмилането)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болезнена инфекция или дразнене близо до ануса
- миниинсулт
- чернодробно увреждане
- силна болка в горната лява част на корема, която може да е свързана с повишена температура, студени тръпки, гадене и повръщане
- възпаление на панкреаса
- проблеми при зарастването на рани
- силна болка в гърба, гръдния кош или корема, свързана с разкъсване на стената на аортата и вътрешен кръвоизлив

С неизвестна честота (следните нежелани реакции се съобщават след пускането на пазара на ленватиниб, но честотата, с която възникват, е неизвестна)

- други видове фистули (неестествени каналчета между различни органи в тялото или от кожата към подлежаща структура като например гърлото и трахеята). Симптомите зависят от това къде се намира фистулата. Информирайте Вашия лекар, ако почувствате нови или необичайни симптоми като например кашляне при преглъщане.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kisplyx

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“ и върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kisplyx

- Активното вещество е ленватиниб.
 - Kisplyx 4 mg твърди капсули: всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиниб (под формата на мезилат).
 - Kisplyx 10 mg твърди капсули: всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (под формата на мезилат).

- Другите съставки са калциев карбонат, манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, ниско заместена хидроксипропилцелулоза, талк. Капсулата съдържа хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172). Печатното мастило съдържа шеллак, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид, пропиленгликол.

Как изглежда Kisplyx и какво съдържа опаковката

- Kisplyx 4 mg твърда капсула: жълтеникаво-червено тяло и жълтеникаво-червено капаче, с дължина приблизително 14,3 mm, маркирана с черно мастило с „Є“ върху капачето и „LENV 4 mg“ върху тялото.
- Kisplyx 10 mg твърда капсула: жълто тяло и жълтеникаво-червено капаче, с дължина приблизително 14,3 mm, маркирана с черно мастило с „Є“ върху капачето и „LENV 10 mg“ върху тялото.
- Капсулите са в блистери от полиамид/алуминий/PVC с покритие от алуминиево фолио, през което таблетката може да бъде избутана, в картонени кутии по 30 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Обединено кралство

Или

Eisai GmbH
 Lyoner Straße 36
 60528 Frankfurt am Main
 Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.