

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).

Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
Gelsvai raudonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 4 mg“.

Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės
Geltonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 10 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kisplyx skirtas kartu su everolimuzu suaugusių pacientų pažengusios inkstų ląstelių karcinomos (ILK) gydymui po vieno ankstesnio kraujagyslių endotelio augimo faktorių (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) veikiančio gydymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kisplyx turi pradėti ir prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo priešvėžiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama lenvatinibo paros dozė yra 18 mg (viena 10 mg kapsulė ir dvi 4 mg kapsulės) kartą per parą, vartojama kartu su 5 mg everolimuzo kartą per parą. Lenvatinibo ir, jei reikia, everolimuzo paros dozės pagal poreikį reikia koreguoti pagal dozės / toksinio poveikio valdymo planą.

Jeigu pacientas praleido dozę ir jos negalima vartoti per 12 valandų, tada reikia praleisti tą dozę ir vartoti kitą dozę įprastu vartojimo laiku.

Gydymą reikia tęsti, kol yra klinikinė nauda arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Prieš laikinai sustabdant lėnavatinibo vartojimą arba sumažinant dozę, reikia pradėti optimalų medicininį pykinimo, vėmimo ir viduriavimo kontroliavimą (t. y., gydymą arba terapiją), tačiau reikia aktyviai gydyti toksinį poveikį virškinimo traktui, siekiant sumažinti inkstų funkcijos sutrikimo arba nepakankamumo pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyriuje, „Inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas“).

Dozės koregavimas

Nepageidaujamoms reakcijoms gydyti gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą vaistinių preparatų deriniu arba koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių). Pasireiškus lengvoms ar vidutinio sunkumo nepageidaujamoms reakcijoms (pvz., 1 arba 2 laipsnio), paprastai vaistinių preparatų derinio vartojimo laikinai sustabdyti nereikia, nebent pacientas netoleruoja šio vaistinio preparato, nepaisant optimalaus gydymo.

Pasireiškus sunkioms (pvz., 3 laipsnio) arba netoleruojamoms nepageidaujamoms reakcijoms, reikia laikinai sustabdyti vaistų derinio vartojimą, kol reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio arba pradinio lygio.

Esant toksiniam poveikiui, kuris, manoma, yra susijęs su lėnavatinibu (žr. 1 lentelę), praėjus / sumažėjus nepageidaujamai reakcijai iki 0-1 laipsnio arba pradinio lygio, gydymą reikia tęsti skiriant sumažintą lėnavatinibo dozę, kaip nurodyta 2 lentelėje.

Esant toksiniam poveikiui, kuris, manoma, yra susijęs su everolimuzu, reikia laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę, skiriant kas antrą parą, arba nutraukti gydymą (informacija apie specifines nepageidaujamas reakcijas pateikiama everolimuzo PCS).

Esant toksiniam poveikiui, kuris, manoma, yra susijęs su lėnavatinibu ir everolimuzu, lėnavatinibo dozę reikia sumažinti (žr. 2 lentelę) prieš mažinant everolimuzo dozę.

Reikia nutraukti gydymą, jeigu pasireiškia gyvybei pavojingos reakcijos (pvz., 4 laipsnio), išskyrus laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčius, kurie laikomi nepavojingais gyvybei, tokiu atveju jas reikia gydyti kaip sunkias reakcijas (pvz., 3 laipsnio).

Laipsniai yra paremti Nacionalinio vėžio instituto (angl. *National Cancer Institute*, NCI) bendrais nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijais (BNRTK).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo keisti lėnavatinibo dozę

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Veiksmas	Dozės sumažinimas ir lėnavatinibo vartojimo tęsimas
Hipertenzija	3 laipsnis (nepaisant optimalaus antihipertenzinio gydymo)	Laikinai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0, 1 arba 2 laipsnį. Žr. išsamias rekomendacijas 3 lentelėje 4.4 skyriuje.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Proteinurija	≥ 2 g / 24 val.	Laikinai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia mažiau kaip 2 g / 24 val.
Nefrotinis sindromas	-----	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Inkstų funkcijos sutrikimas arba nepakankamumas	3 laipsnis	Laikinai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis*	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Širdies disfunkcija	3 laipsnis	Laikinai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo keisti lėtvatinibo dozę

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Veiksmas	Dozės sumažinimas ir lėtvatinibo vartojimo tęsimas
GUES/GULS	Bet kuris laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Apsvarstykite, ar nereikia tęsti vartojimo mažesne doze, jeigu praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį.
Toksinis poveikis kepenims	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis*	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Arterinė tromboembolija	Bet kuris laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Hemoragija	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Virškinimo trakto perforacija arba fistulė	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Ne virškinimo trakto fistulė	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Pailgėjęs QT intervalas	> 500 ms	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia > 480 ms arba pradinį lygį
Viduriavimas	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis (nepaisant medicininio gydymo)	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo

*4 laipsnio laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčius, kurie laikomi nepavojingais gyvybei, galima gydyti kaip sunkias reakcijas (pvz., 3 laipsnio)

2 lentelė. Dozės koregavimas, lyginant su rekomenduojama lėtvatinibo paros doze ^a

Dozės lygis	Paros dozė	Kapsulių skaičius
Rekomenduojama paros dozė	Vartoti per burną 18 mg kartą per parą	Viena 10 mg kapsulė ir dvi 4 mg kapsulės
Pirmasis dozės mažinimas	Vartoti per burną 14 mg kartą per parą	Viena 10 mg kapsulė ir viena 4 mg kapsulė
Antrasis dozės mažinimas	Vartoti per burną 10 mg kartą per parą	Viena 10 mg kapsulė
Trečiasis dozės mažinimas	Vartoti per burną 8 mg kartą per parą	Dvi 4 mg kapsulės

^a: Duomenų apie mažesnių nei 8 mg dozių vartojimą nepakanka

Ypatingos populiacijos

Duomenų apie derinio vartojimą daugumai specialių populiacijų nėra. Toliau pateikiama informacija gauta remiantis klinikine patirtimi, pacientams, sergantiems diferencijuotu skydliaukės vėžiu (DSV: žr. Lėtvima PCS), vartojant vieną vaistinį preparatą lėtvatinibą.

Viesiems pacientams, išskyrus tuos, kuriems yra sunkus kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas (žr. toliau), reikia pradėti gydymą rekomenduojama 18 mg lėtvatinibo kartu su 5 mg everolimuzo doze, vartojama kartą per parą, po to dozė reikia dar koreguoti remiantis individualiu toleravimu.

Pacientai, sergantys hipertenzija

Kraujospūdį reikia atidžiai kontroliuoti prieš pradėdant gydymą lenvatinibu ir reguliariai stebėti gydymo metu (žr. 4.4 skyrių). Taip pat žr. 4.8 skyriuje, „Kitos ypatingos populiacijos“.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Duomenų apie derinio vartojimą pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nėra. Pacientams, kuriems yra lengvas (*Child Pugh A* klasės) arba vidutinio sunkumo (*Child Pugh B* klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės vaistų derinio dozės koreguoti remiantis kepenų funkcija nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus (*Child Pugh C* klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė lenvatinibo dozė yra 10 mg, vartojama kartą per parą, kartu su everolimuzo doze, kuri rekomenduojama pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, everolimuzo PCS. Gali reikėti toliau koreguoti dozę, remiantis individualiu toleravimu. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vaistų derinį reikia vartoti tik, jei numatoma nauda yra didesnė už riziką. Taip pat žr. 4.8 skyriuje, „Kitos ypatingos populiacijos“.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti remiantis inkstų funkcija nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg lenvatinibo kartu su 5 mg everolimuzo, vartojama kartą per parą. Gali reikėti toliau koreguoti dozę, remiantis individualiu toleravimu. Pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, neištirti, todėl šiems pacientams lenvatinibo vartoti nerekomenduojama. Taip pat žr. 4.8 skyriuje, „Kitos ypatingos populiacijos“.

Senyvų žmonių populiacija

Pradinės dozės koreguoti remiantis amžiumi nereikia. Duomenų apie vartojimą ≥ 75 metų pacientams nepakanka (taip pat žr. 4.8 skyriuje, „Kitos ypatingos populiacijos“).

Vaikų populiacija

Dėl tyrimais su gyvūnais nustatyto galimo pavojaus saugumui lenvatinibo negalima vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams, kadangi yra abejonių dėl saugumo (žr. 5.3 skyrių). Lenvatinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 2 iki < 18 metų dar neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Rasė

Pradinės dozės koreguoti remiantis rase nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie vartojimą pacientams, kurie yra ne europidų ar azijiečių etninės kilmės, nepakanka (taip pat žr. 4.8 skyriuje, „Kitos ypatingos populiacijos“).

Kūno svoris nesiekia 60 kg

Pradinės dozės koreguoti remiantis kūno svoriu nereikia. Duomenų apie pacientus, kurių kūno svoris nesiekia 60 kg, sergančius ILK, nepakanka (taip pat žr. 4.8 skyriuje, „Kitos ypatingos populiacijos“).

Pacientai, kuriems nustatytas didelis funkcinės būklės balas pagal ECOG klasifikaciją

Pacientai, kuriems nustatyta 2 arba daugiau balų funkcinė būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) klasifikaciją, nebuvo įtraukti į ILK tyrimą (žr. 5.1 skyrių). Naudos ir rizikos santykis šiems pacientams nebuvo įvertintas.

Vartojimo metodas

Lenvatinibas skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia vartoti kasdien maždaug tuo pat metu, valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Kapsulę galima praryti visą, užgeriant vandeniu. Globėjai turi neatidaryti kapsulės, kad būtų išvengta pakartotinės kapsulės turinio ekspozicijos.

Arba lenvatinibo kapsules galima įdėti į nelaužant ir netraiškant į šaukštą vandens ar obuolių sulčių mažoje stiklinėje, kad būtų paruošta suspensija. Reikia palikti kapsules skystyje ne mažiau kaip 10 minučių ir maišyti mažiausiai 3 minutes, kad iširptų kapsulių apvalkalas. Suspensiją reikia praryti. Išgėrus reikia įpilti į stiklinę tą patį kiekį vandens ar obuolių sulčių (vieną šaukštą) ir kelis kartus pamaišyti. Šį įpiltą skystį reikia praryti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipertenzija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta hipertenzija, paprastai pasireiškianti anksti gydymo eigoje (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Kraujospūdį (KS) reikia tinkamai kontroliuoti prieš pradėdant gydymą lenvatinibu ir, jei pacientams yra hipertenzija, mažiausiai 1 savaitę iki gydymo lenvatinibu jiems reikia vartoti stabilų antihipertenzinio vaistinio preparato dozę. Pranešta sunkių komplikacijų dėl prastai suvaldytos hipertenzijos, įskaitant aortos disekciją. Svarbu hipertenziją anksti aptikti ir veiksmingai gydyti, kad būtų sumažinta būtinybė laikinai sustabdyti lenvatinibo vartojimą ir mažinti dozę. Gydymą antihipertenziniais vaistiniais preparatais reikia pradėti, kai tik patvirtinamas padidėjęs kraujospūdis (KS). KS reikia tikrinti praėjus 1 savaitei nuo gydymo lenvatinibu pradžios, po to pirmuosius 2 mėnesius kas 2 savaites, po to kas mėnesį. Antihipertenzinis gydymas turi būti parenkamas individualiai pagal paciento klinikinę būklę ir turi atitikti standartinę medicininę praktiką. Tiriamiesiems, kurių kraujospūdis anksčiau buvo normalus, pastebėjus padidėjusį KS, reikia pradėti monoterapiją vienu iš antihipertenzinių vaistų klasės vaistinių preparatų. Tiriamiesiems, kurie jau vartoja antihipertenzinį vaistą, jei reikia, galima padidinti vartojamo vaistinio preparato dozę arba papildomai skirti vieną ar kelis kitos antihipertenzinių vaistų klasės vaistinius preparatus. Jei reikia, gydykite hipertenziją, kaip rekomenduojama 3 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas hipertenzijos gydymas

Kraujospūdžio (KS) lygis	Rekomenduojamas veiksmas
Sistolinis KS nuo ≥ 140 mmHg iki < 160 mmHg arba diastolinis KS nuo ≥ 90 mmHg iki < 100 mmHg	Toliau vartokite lenvatinibą ir pradėkite antihipertenzinį gydymą, jei dar nepradėtas, ARBA toliau vartokite lenvatinibą ir padidinkite dabar vartojamą antihipertenzinio vaistinio preparato dozę arba pradėkite papildomą antihipertenzinį gydymą
Sistolinis KS ≥ 160 mmHg arba diastolinis KS ≥ 100 mmHg, nepaisant optimalaus antihipertenzinio gydymo	1. Atidėkite lenvatinibo vartojimą 2. Kai sistolinis KS yra ≤ 150 mmHg, diastolinis KS yra ≤ 95 mmHg ir pacientas vartojo stabilų antihipertenzinio vaistinio preparato dozę mažiausiai 48 valandas, tęskite lenvatinibo vartojimą sumažinta doze (žr. 4.2 skyrių).
Gyvybei pavojingos pasekmės (piktybinė hipertenzija, neurologiniai sutrikimai arba hipertenzinė krizė)	Reikalinga skubi intervencija. Nutraukite lenvatinibo vartojimą ir pradėkite atitinkamą medicininį gydymą.

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo lenvatinibo metu ir paskui mėnesį sustabdžius gydymą (žr. 4.6 skyrių). Šiuo metu nežinoma, ar lenvatinibas vartojant kartu su geriamaisiais kontraceptikais didina tromboembolinių reiškinių riziką.

Proteinurija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta proteinurija, paprastai pasireiškianti anksti gydymo eigoje (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Reikia reguliariai stebėti

baltymo kiekį šlapime. Šlapimo tyrimu aptikus $\geq 2+$ proteinuriją, gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių). Lenvatinibą vartojantiems pacientams buvo nustatyta nefrozinio sindromo atvejų. Pasireiškus nefroziniam sindromui, lenvatinibo vartojimą reikia nutraukti.

Inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta inkstų funkcijos sutrikimas ir nepakankamumas (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Pirminis nustatyta rizikos veiksnys buvo dehidratacija ir (arba) hipovolemija, kurią sukėlė toksinis poveikis virškinimo traktui. Reikia aktyviai valdyti toksinį poveikį virškinimo traktui, siekiant sumažinti inkstų funkcijos sutrikimo arba nepakankamumo pasireiškimo riziką. Atsižvelgiant į potencialiai didesnę ūminio inkstų nepakankamumo riziką gydant vaistinių preparatų deriniu, šį vaistinių preparatų reikia atsargiai skirti pacientams, gydomiems vaistais, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą. Gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Jei pacientams yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti pradinę lenvatinibo dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Širdies disfunkcija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta širdies nepakankamumas ($< 1\%$) ir sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia širdies dekomensacijos klinikiniai simptomai ar požymiai, nes gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Grižtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas (GUES) / grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (GULS)

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta GUES, dar vadinamas GULS ($< 1\%$; žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). GUES yra neurologinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti galvos skausmu, traukuliais, letargija, konfūzija, pakitusia psichine būkle, akumu ir kitais regos ar neurologiniais sutrikimais. Gali pasireikšti lengva ar sunki hipertenzija. GUES diagnozei patvirtinti reikia atlikti magnetinio rezonanso tyrimą. Reikia imtis atitinkamų priemonių kraujospūdžiui kontroliuoti (žr. 4.4 skyriuje, „Hipertenzija“). Pacientams, kuriems yra GUES požymių ar simptomų, gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Lenvatinibu gydomiems pacientams dažniausiai nustatytos su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje ir kt. Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatytas kepenų nepakankamumas ir ūminis hepatitas ($< 1\%$; žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Kepenų nepakankamumo atvejai paprastai nustatyti pacientams, kuriems buvo progresuojančių kepenų metastazių. Kepenų funkcijos tyrimus reikia atlikti prieš pradedant gydymą, po to pirmuosius 2 mėnesius kas 2 savaites, po to gydymo metu kas mėnesį. Toksinio poveikio kepenims atveju gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Jei pacientams yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia koreguoti pradinę lenvatinibo dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Arterinė tromboembolija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta arterinė tromboembolija (cerebrovaskulinis reiškiny, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis ir miokardo infarktas) (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Pacientams, kuriems per ankstesnius 6 mėnesius buvo arterinė tromboembolija, lenvatinibo vartojimas neiširtas, todėl tokiems pacientams jį reikia vartoti

atsargiai. Sprendimas skirti gydymą turi būti priimtas remiantis konkretaus paciento naudos ir rizikos įvertinimu. Atsiradus arterijų trombozės reiškiniui, lėnavatinibo vartojimą reikia nutraukti.

Hemoragija

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos nustatyti sunkaus su naviku susijusio kraujavimo atvejai, įskaitant mirtimi pasibaigusius hemoraginius reiškinius (žr. 4.8 skyriuje „Atrinktu nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu sunkūs ir mirtimi pasibaigę kraujavimo iš miego arterijos atvejai dažniau nustatyti pacientams, kuriems buvo anaplastinė skydliaukės karcinoma (ASK) nei DSV ar kitų tipų navikai. Dėl galimo sunkaus kraujavimo, susijusio su naviko traukimusi / nekroze po gydymo lėnavatinibu, reikia atsižvelgti į naviko invazijos / infiltracijos į pagrindines kraujagysles (pvz., miego arteriją) laipsnį. Kai kurie kraujavimo atvejai buvo antriniai, pasireiškę dėl naviko susitraukimo ir fistulės, pvz., trachėjos-stemplės fistulės, susidarymo. Gauta pranešimų apie mirtino intrakranijinio kraujavimo atvejus keliems pacientams, kuriems buvo arba nebuvo smegenų metastazių. Be to, gauta pranešimų apie kraujavimą ne iš smegenų, o iš kitų vietų (pvz., trachėjos, pilvo vidaus organų, plaučių).

Kraujavimo atveju gali reikėti laikinai ar visiškai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti jo dozę (žr. 4.2 skyrių, 2 lentelę).

Virškinimo trakto perforacija bei fistulių susidarymas

Lėnavatinibu gydomiems pacientams nustatyta virškinimo trakto perforacija bei fistulių susidarymas (žr. 4.8 skyrių). Daugumoje atvejų virškinimo trakto perforacija bei fistulių susidarymas nustatytas pacientams, kuriems buvo rizikos veiksnių, pvz., anksčiau atlikta operacija arba taikyta radioterapija. Virškinimo trakto perforacijos bei fistulių susidarymo atveju gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Ne virškinimo trakto fistulė

Gydant lėnavatinibu pacientams gali būti padidėjusi fistulių susidarymo rizika. Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos nustatyti fistulių (pvz., trachėjos, trachėjos-stemplės, stemplės, odos, moters lyties organų fistulės) susidarymo ar padidėjimo ne skrandyje ar žarnyne, o kitose kūno srityse atvejų. Be to, buvo nustatytas pneumotoraksas su aiškiais bronchų-pleuros fistulės požymiais arba be jų. Buvo keletas pranešimų apie fistulę ir pneumotoraksą, susijusių su naviko atžanga arba nekroze. Tarp rizikos veiksnių gali būti anksčiau atlikta operacija ir radioterapija. Plaučių metastazės taip pat gali padidinti pneumotorakso riziką. Pacientams, kuriems yra fistulių, gydymo lėnavatinibu pradėti negalima, kad būtų išvengta pasunkėjimo; pacientams, kuriems yra stemplės arba trachėjos-broncho fistulė arba bet kokia 4 laipsnio fistulė, lėnavatinibo vartojimą reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių); informacijos apie laikiną vartojimo nutraukimą arba dozės mažinimą gydant kitus reiškinius nepakanka, tačiau kai kuriais atvejais nustatytas pasunkėjimas ir reikia imtis atsargumo priemonių. Lėnavatinibas, kaip ir kitos tos pačios klasės medžiagos, gali nepalankiai veikti žaizdų gijimą.

Pailgėjęs QT intervalas

Lėnavatinibu gydomiems pacientams dažniau nei placebo vartojusiems pacientams nustatytas pailgėjęs QT / QTc intervalas (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktu nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Visiems pacientams reikia stebėti elektrokardiogramas, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, kuriems nustatytas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, kurie vartoja vaistinius preparatus nuo bradiaritmijos, taip pat pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą, įskaitant Ia ir III klasės antiaritminius preparatus. Atsiradus QT intervalo pailgėjimui daugiau kaip 500 ms, lėnavatinibo vartojimą reikia atidėti. Reikia tęsti lėnavatinibo vartojimą sumažinta doze, kai QTc intervalo pailgėjimas normalizuosis ir pasieks < 480 ms arba pradinį lygį.

Elektrolitų sutrikimai, pvz., hipokalemija, hipokalcemija arba hipomagnezemija, didina QT pailgėjimo riziką, todėl visiems pacientams reikia stebėti elektrolitų anomalijas ir jas koreguoti prieš pradėdant gydymą. Reikia apsvaistyti būtinybę gydymo metu periodiškai stebėti EKG ir elektrolitus (magnį, kalį ir kalcį). Mažiausiai kas mėnesį reikia tikrinti kalcio kiekį kraujyje ir, jei reikia, gydymo lėnavatinibu

metu reikia papildyti kalcio atsargas. Reikia laikinai sustabdyti lenvatinibo vartojimą arba, jei reikia, koreguoti jo dozę, priklausomai nuo būklės sunkumo, EKG pokyčių ir hipokalcemijos išlikimo.

Skydliaukę stimuliuojančio hormono slopinimo sutrikimas / skydliaukės disfunkcija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta hipotirozė (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Skydliaukės funkciją reikia stebėti prieš pradedant gydymą ir periodiškai viso gydymo lenvatinibu metu. Hipotirozę reikia gydyti laikantis standartinės medicininės praktikos, kad būtų palaikoma eutiroidinė būklė.

Lenvatinibas trikdo egzogeninį skydliaukės veiklos slopinimą (žr. 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Reikia reguliariai stebėti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį ir koreguoti skydliaukės hormonų vartojimą, kad būtų pasiektas tinkamas TSH kiekis pagal siekiamą paciento gydymo rezultata.

Viduriavimas

Lenvatinibu gydomiems pacientams dažnai nustatytas viduriavimas, paprastai pasireiškiantis anksti gydymo eigoje (žr. 4.8 skyriuje, „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Dehidracijai išvengti reikia pradėti nedelsiamą medicininį viduriavimo gydymą. Jei nepaisant medicininio gydymo išlieka 4 laipsnio viduriavimas, lenvatinibo vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Žaizdų gijimo komplikacijos

Nebuvo atlikta jokių formalių tyrimų dėl lenvatinibo poveikio žaizdų gijimui. Buvo pranešta apie sulėtėjusį žaizdų gijimą pacientams, vartojantiems lenvatinibą. Pacientams, kuriems atliekamos sunkios chirurginės procedūros, reikėtų įvertinti galimybę laikinai nutraukti lenvatinibo vartojimą. Klinikinė patirtis dėl to, kada tikslingiausia vėl pradėti vartoti lenvatinibą po sunkių chirurginių procedūrų, yra ribota. Todėl sprendimą pratęsti lenvatinibo vartojimą po sunkios chirurginės procedūros reikia priimti pagal klinikinį atitinkamos žaizdos gijimo įvertinimą.

Ypatingos populiacijos

Duomenų apie vartojimą pacientams, kurie yra ne europidų ar azijiečių etninės kilmės, ir ≥ 75 metų pacientams nepakanka. Atsižvelgiant į sumažėjusį lenvatinibo toleravimą azijiečių kilmės ir senyviems pacientams, tokiems pacientams lenvatinibą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.8 skyrių „Kitos ypatingos populiacijos“).

Duomenų apie lenvatinibo vartojimą iš karto po gydymo sorafenibu ar kitais priešvėžiniais preparatais nėra ir, jei tarp šių vaistinių preparatų vartojimo nėra pakankamo išplovimo laikotarpio, gali būti adityvaus toksinio poveikio rizika. Klinikinių tyrimų metu mažiausias išplovimo laikotarpis buvo 4 savaitės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis lenvatinibui

Chemoterapiniai vaistiniai preparatai

Kartu vartojant lenvatinibą, karboplatiną ir paklitakselį, reikšmingo poveikio bet kurios iš šių 3 medžiagų farmakokinetikai nebuvo.

Lenvatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratai

Klinikinis vėžiu sergančių pacientų vaistų tarpusavio sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant lenvatinibą midazolamo (jautraus CYP3A ir P-gp substrato) koncentracija plazmoje nesikeitė. Todėl nesitikima reikšmingos vaistų sąveikos tarp lenvatinibo ir kitų CYP3A4/P-gp substratų.

Geriamieji kontraceptikai

Šiuo metu nežinoma, ar lenvatinibas gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl moterys, vartojančios geriamuosius hormoninius kontraceptikus, turi naudoti papildomą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi vengti pastoti ir naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo lenvatinibu metu ir paskui bent mėnesį pasibaigus gydymui. Šiuo metu nežinoma, ar lenvatinibas gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl moterys, vartojančios geriamuosius hormoninius kontraceptikus, turi naudoti papildomą barjerinį kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie lenvatinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Duodant žiurkėms ir triušiams, nustatytas lenvatinibo toksinis poveikis embrionui ir teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių).

Lenvatinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent tai yra aiškiai būtina ir atidžiai apsvarsčius motinos poreikius ir riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar lenvatinibas išsiskiria į motinos pieną. Lenvatinibas ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti, todėl lenvatinibo negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Poveikis žmonėms nežinomas. Tačiau žiurkėms, šunims ir beždžionėms nustatytas toksinis poveikis sėklidėms ir kiaušidėms (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lenvatinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai dėl nepageidaujamo poveikio, pvz., nuovargio ir svaigulio. Pacientai, kuriems pasireiškia šie simptomai, vairuodami ar valdydami mechanizmus turi būti atsargūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Lenvatinibo kartu su everolimuzu saugumo duomenys paremti 62 tiriamųjų duomenimis, tai leidžia apibūdinti tik bendras nepageidaujamas reakcijas į vaistą inkstų ląstelių karcinoma (ILK) sergantiems pacientams. Šiame skyriuje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos paremtos bendrais 62 ILK sergančių pacientų (žr. 5.1 skyrių) ir 458 DSV sergančių pacientų (žr. Lenvima PCS) saugumo duomenimis.

Dažniausiai ILK ir DSV sergančių pacientų populiacijoms nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškiančios $\geq 30\%$ pacientų) buvo viduriavimas (80,6 %), hipertenzija (70,1 %)*, nuovargis (59,7 %), sumažėjęs apetitas (53,7 %), sumažėjęs svoris (52,6 %)*, vėmimas (48,4 %), pykinimas (45,2 %), proteinurija (38,9 %)*, stomatitas (36,9 %)*, galvos skausmas (35,8 %)*, disfonija (35,6 %)*, delnų-pačių eritrodizestezijos (DPE) sindromas (34,1 %)*, periferinė edema (33,9 %) ir hipercholesterolemija (30,6 %). Hipertenzija ir proteinurija paprastai pasireiškia anksti gydymo lenvatinibu metu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“; žvaigždute pažymėtas DSV sergančių pacientų populiacijos dažnis).

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas (11,3 %), arterinė tromboembolija (3,9 %)*, širdies nepakankamumas (1,6 %), kraujo išsiliejimas į

smegenis (1,6 %), intrakranijinis naviko kraujavimas (0,7 %)*, GUES / GULS (0,2 %)* ir kepenų nepakankamumas (0,2 %)* (žvaigždute pažymėtas DSV pacientų populiacijos dažnis).

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) dėl nepageidaujamų reakcijų 67,7 % pacientų reikėjo sumažinti dozę ir 18 (29,0 %) pacientų gydymas buvo nutrauktas. Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$), dėl kurių reikėjo sumažinti dozę lenvatinibu kartu su everolimuzu gydomoje grupėje, buvo viduriavimas (21,0 %), trombocitopenija (6,5 %) ir vėmimas (6,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje ILK ir DSV klinikinių tyrimų metu

Atliekant ILK ir DSV klinikinius tyrimus, nustatytos panašios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškia gydant vaistinių preparatų deriniu nei vien lenvatinibu, yra hipotirozė (įskaitant padidėjusį skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumą kraujyje), hipercholesterolemija ir sunkus viduriavimas.

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu, bei tos, apie kurias buvo pranešta po to, kai lenvatinibas buvo pradėtas pardavinėti rinkoje, pateiktos 4 lentelėje.

Dažnis apibūdinamas taip:

- labai dažni ($\geq 1/10$);
- dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);
- nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$);
- dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos lenvatinibu gydytiems pacientams

Organų sistemos klasė (MedDRA terminologija*)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija		Tarpvietės abscesas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ^a	Limfopenija ^a	Blužnies infarktas	
Endokrininiai sutrikimai	Hipotirozė** Padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje†**			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalcemija† Hipercholesterolemija ^{b**} Hipokalemija Sumažėjęs apetitas Sumažėjęs svoris	Dehidratacija Hipomagnezemija ^b		
Psichikos sutrikimai	Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys Galvos skausmas Disgeuzija	Cerebrovaskulinis reiškinys (insultas)	Grižtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas Monoparezė Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis	

Organų sistemos klasė (MedDRA terminologija*)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		Miokardo infarktas ^{c,†} Širdies nepakankamumas Pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas Sumažėjusi išstūmimo frakcija		
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija ^{d,†,‡} Hipertenzija ^{e,‡} Hipotenzija		Aortos disekcija ^{***}	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Disfonija	Plaučių embolija [†]	Pneumotoraksas	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^{†,***} Virškinimo trakto ir pilvo skausmai ^f Vėmimas Pykinimas Burnos uždegimas ^g Burnos skausmas ^h Vidurių užkietėjimas Dispepsija Burnos džiūvimas	Išangės fistulė Dujų kaupimasis Padidėjęs lipazės aktyvumas Padidėjęs amilazės aktyvumas	Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai		Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas [†] Hipoalbuminemia [†] Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas [†] Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje Sutrikusi kepenų funkcija Padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas ^k Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje [†] Cholecistitas	Hepatoceliulinis pažeidimas / hepatitas ⁱ	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Delnų-paų eritrodisezijos sindromas Delnų eritema Išbėrimas Alopecija	Hiperkeratozė		

Organų sistemos klasė (MedDRA terminologija*)	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Artralgija Mialgija Skausmas galūnėse Skeleto ir raumenų skausmas			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija [‡]	Inkstų nepakankamumas ^{i, †, ‡} Inkstų funkcijos sutrikimas [‡] Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje	Nefrozinis sindromas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Astenija Periferinė edema	Negalavimas	Pablogėjęs gijimas ^{***}	Ne virškinimo trakto fistulė ^k

*: Medicinos terminų žodynas, skirtas vaistų reguliavimo veiklai (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), 17.1 versija. Organų sistemos klasėms pakartotinai priskirti tinkamiausi terminai, labiausiai susiję su atitinkamu organu.

** : Šios nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškia gydant vaistinių preparatų deriniu nei vien lenvatiniu.

*** : Identifikuota po to, kai lenvatinibas buvo pradėtas pardavinėti rinkoje.

† : Įeina atvejai, pasibaigę mirtimi.

‡ : Išsamesnis apibūdinimas pateikiamas 4.8 skyriuje, „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Buvo apjungti toliau nurodyti terminai.

- a: Trombocitopeniją reiškia trombocitopenija ir sumažėjęs trombocitų skaičius. Limfopeniją – limfopenija ir sumažėjęs limfocitų skaičius.
- b: Hipomagnezėmiją - hipomagnezėmija ir sumažėjęs magnio kiekis kraujyje. Hipercholesterolemiją – hipercholesterolemija ir padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje.
- c: Miokardo infarktą – miokardo infarktas ir ūminis miokardo infarktas.
- d: Hemoragiją – kraujavimas iš nosies, hemoptizė, hematurija, kontūzija, hematochezija, dantenu kraujavimas, petechija, kraujavimas iš plaučių, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, šlapimo buvimas kraujyje, hematoma, kraujavimas iš makšties, junginės kraujavimas, hemoroidinis kraujavimas, intrakranijinis naviko kraujavimas, kraujavimas iš gerklų, ekchimozė, padidėjęs polinkis į kraujosruvų susidarymą, poprocedūrinis kraujavimas, rožinis išbėrimas, odos kraujavimas, plyšusi aneurizma, arterinis kraujavimas, akies kraujavimas, skrandžio kraujavimas, hemoraginis gastroduodenitas, kraujavimas iš virškinimo trakto, hematemezė, hemoragija, hemoraginis insultas, melena, metroragija, nago guolio kraujavimas, kraujas pleuros ertmėje, pomenopauzinis kraujavimas, hemoraginis proktitas, inkstų hematoma, blužnies kraujavimas, rakšties sukeltas kraujavimas, subarachnoidinis kraujavimas, trachėjos kraujavimas, naviko kraujavimas.
- e: Hipertenziją – hipertenzija, hipertenzinė krizė, padidėjęs diastolinis kraujospūdis ir padidėjęs kraujospūdis.
- f: Virškinimo trakto bei pilvo skausmas – pilvo diskomfortas, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo jautrumas, diskomfortas epigastriumo srityje ir virškinimo trakto skausmas.
- g: Burnos uždegimą – aftinė opa, stomatitas, glositas, burnos opėjimas ir gleivinės uždegimas.
- h: Burnos skausmą – burnos skausmas, glosalgija bei burnos ir ryklės skausmas.

- i: Hepatoceliulinį pažeidimą ir hepatitą – vaisto sukeltas kepenų pažeidimas, kepenų steatozė ir cholestazinis kepenų pažeidimas.
- j: Inkstų nepakankamumą – ūminis prerenalinis nepakankamumas, ūminis inkstų pažeidimas ir inkstų kanalėlių nekrozė.
- k: Ne virškinimo trakto fistulė apima atvejus, kai fistulė atsiranda skrandžio ir žarnyno išorėje, pvz., trachėjos, trachėjos-stemplės, stemplės, moters lyties organų fistulė ir odos fistulė.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) hipertenzija nustatyta 41,9 % lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų grupėje (3 ar 4 laipsnio hipertenzija nustatyta 12,9 %) ir 10,0 % pacientų everolimuzo grupėje (3 ar 4 laipsnio hipertenzija nustatyta 2,0 %). Laiko iki pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų grupėje buvo 4,9 savaitės (bet kurio laipsnio) ir 6,9 savaitės (≥ 3 laipsnio).

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) hipertenzija (įskaitant hipertenziją, hipertenzinę krizę, padidėjusį diastolinį kraujospūdį ir padidėjusį kraujospūdį) nustatyta 72,8 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 16,0 % pacientų placebo gydytoje grupėje. Laiko iki pasireiškimo mediana lenvatinibu gydytiems pacientams buvo 16 dienų. 3-iojo ar didesnio laipsnio reakcijos (įskaitant vieną 4-ojo laipsnio reakciją) pasireiškė 44,4 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 3,8 % placebo gydytų pacientų. Didžioji dalis reakcijų praėjo ar išnyko laikinai sustabdžius vaisto vartojimą arba sumažinus dozę, tai nustatyta atitinkamai 13,0 % ir 13,4 % pacientų. 1,1 % pacientų dėl hipertenzijos reikėjo visiškai nutraukti gydymą.

Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) proteinurija nustatyta 30,6 % lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų grupėje (8,1 % ji buvo ≥ 3 laipsnio) ir 14,0 % everolimuzo grupės pacientų (2,0 % ji buvo ≥ 3 laipsnio). Lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų grupėje laiko iki proteinurijos pasireiškimo mediana buvo 6,1 savaitės (bet kurio laipsnio) ir 20,1 savaitės (≥ 3 laipsnio). 4,8 % pacientų dėl proteinurijos reikėjo visiškai nutraukti gydymą.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) proteinurija nustatyta 33,7 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 3,1 % placebo grupės pacientų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 6,7 savaitės. 3-iojo laipsnio reakcijos pasireiškė 10,7 % lenvatinibu gydytų pacientų ir nepasireiškė nė vienam placebo grupės pacientui. Didžioji dalis reakcijų galiausiai praėjo ar išnyko laikinai sustabdžius vaisto vartojimą arba sumažinus dozę, tai nustatyta atitinkamai 16,9 % ir 10,7 % pacientų. 0,8 % pacientų dėl proteinurijos reikėjo visiškai nutraukti gydymą.

Inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) 8,1 % pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje pasireiškė inkstų nepakankamumas ir 3,2 % pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas (9,7 % pacientų nustatytas 3 laipsnio inkstų nepakankamumo arba sutrikimo reiškinys). Everolimuzo monoterapijos grupėje 2,0 % pacientų pasireiškė inkstų nepakankamumas (2,0 % buvo 3 laipsnio).

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) 5,0 % pacientų pasireiškė inkstų nepakankamumas ir 1,9 % pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas (3,1 % pacientų nustatytas ≥ 3 laipsnio inkstų nepakankamumo arba funkcijos sutrikimo reiškinys). Placebo grupėje 0,8 % pacientų pasireiškė inkstų nepakankamumas arba funkcijos sutrikimas (0,8 % buvo ≥ 3 laipsnio).

Širdies disfunkcija (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) sumažėjusi išstūmimo frakcija / širdies nepakankamumas nustatytas 4,8 % pacientų (3,2 % buvo ≥ 3 laipsnio) lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje ir 4,0 % pacientų everolimuzo gydytoje grupėje (2,0 % buvo ≥ 3 laipsnio). Laiko iki sumažėjusios išstūmimo frakcijos ir širdies nepakankamumo pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo 15,7 savaitės (bet kurio laipsnio) ir 32,8 savaitės (≥ 3 laipsnio).

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) sumažėjusi išstūmimo frakcija / širdies nepakankamumas nustatytas 6,5 % pacientų (1,5 % buvo ≥ 3 laipsnio) lenvatinibu gydytoje grupėje ir 2,3 % pacientų placebo grupėje (nė vienas atvejis nebuvo ≥ 3 laipsnio).

Grižtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas (GUES) / grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (GULS) (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) nustatytas 1 GUES (3 laipsnio) reiškinys lenvatinibu gydytoje grupėje, pasireiškęs praėjus 18,4 gydymo savaitės. Lenvatinibu kartu su everolimuzu ir vien everolimuzu gydytose grupėse tokių reiškinų nenustatyta.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) nustatytas 1 GUES (2 laipsnio) reiškinys lenvatinibu gydytoje grupėje ir nė vieno reiškinio placebo grupėje.

4 iš 1 166 pacientų (0,3 %), gydytų lenvatinibu, nustatytas GUES (0,3 % buvo 3 ar 4 laipsnio), kuris visais atvejais praėjo užbaigus gydymą ir (arba) laikinai sustabdžius arba visiškai nutraukus vartojimą.

Toksinis poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) dažniausiai nustatytos su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo padidėjęs kepenų fermentų kiekis, įskaitant padidėjusį alaninaminotransferazės (9,7 %), aspartataminotransferazės (4,8 %), šarminės fosfatazės (4,8 %) ir bilirubino kiekį kraujyje (3,2 %). Laiko iki kepenų reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo 6,7 savaitės (bet kurio laipsnio) ir 14,2 savaitės (≥ 3 laipsnio). 3-iojo laipsnio su kepenimis susijusios reakcijos pasireiškė 3,2 % lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų. Dėl su kepenimis susijusių reakcijų reikėjo laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą ir sumažinti dozę atitinkamai 1,6 % ir 1,6 % pacientų, visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą reikėjo 3,2 % pacientų.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) dažniausiai nustatytos su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipoalbuminemija (9,6 % lenvatinibo ir 1,5 % placebo grupėje) bei padidėjęs kepenų fermentų kiekis, įskaitant padidėjusį alaninaminotransferazės (7,7 % lenvatinibo ir 0 placebo grupėje), aspartataminotransferazės (6,9 % lenvatinibo ir 1,5 % placebo grupėje) aktyvumą ir bilirubino kiekį kraujyje (1,9 % lenvatinibo ir 0 placebo grupėje). Laiko iki kepenų reakcijų pasireiškimo mediana lenvatinibu gydytiems pacientams buvo 12,1 savaitės. 3-iojo ar didesnio laipsnio su kepenimis susijusios reakcijos (įskaitant vieną 5-ojo laipsnio kepenų nepakankamumą) pasireiškė 5,4 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 0,8 % placebo vartojusių pacientų. Dėl su kepenimis susijusių reakcijų reikėjo laikinai sustabdyti vaisto vartojimą ir sumažinti dozę atitinkamai 4,6 % ir 2,7 % pacientų, visiškai nutraukti vaisto vartojimą reikėjo 0,4 %.

Tarp 1 166 lenvatinibu gydytų pacientų nustatyti 3 kepenų nepakankamumo atvejai (0,3 %), visi jie baigėsi mirtimi. Vienas atvejis nustatytas pacientui, kuriam nebuvo metastazių kepenyse. Taip pat nustatytas vienas ūminio hepatito atvejis pacientui, kuriam nebuvo metastazių kepenyse.

Arterinė tromboembolija (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) 1,6 % pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje nustatyta arterinės tromboembolijos reiškinų. Laikas iki pasireiškimo buvo 69,6 savaitės.

Everolimuzo grupėje arterinė tromboembolija nustatyta 6,0 % pacientų (4,0 % buvo ≥ 3 laipsnio).

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) arterinės tromboembolijos reiškinų nustatyta 5,4 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 2,3 % pacientų placebo grupėje.

5 (0,4 %) iš 1 166 lenvatinibu gydytų pacientų nustatyta arterinė tromboembolija (3 miokardo infarkto atvejai ir 2 insulto atvejai), kuri baigėsi mirtimi.

Hemoragija (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) hemoragija nustatyta 38,7 % (8,1 % ji buvo ≥ 3 laipsnio) pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje. Reakcijos, kurių dažnis buvo $\geq 2,0$ %, buvo: kraujavimas iš nosies (22,6 %), hematurija (4,8 %), hematoma (3,2 %) ir skrandžio kraujavimas

(3,2 %). Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo 10,2 savaitės (bet kurio laipsnio) ir 7,6 savaitės (≥ 3 laipsnio). Sunkios hemoragijos dažnis buvo 4,8 % (kraujo išsiliejimas į smegenis, skrandžio kraujavimas ir hemartrozė). Dėl hemoraginių reiškinių lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje gydymą reikėjo nutraukti 3,2 % pacientų. Lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo vienas mirtinas kraujo išsiliejimo į smegenis atvejis, lenvatinibu gydytoje grupėje – vienas mirtinas intrakranijinio kraujavimo atvejis.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) hemoragija nustatyta 34,9 % (1,9 % buvo ≥ 3 laipsnio) lenvatinibu gydytų pacientų ir 18,3 % (3,1 % buvo ≥ 3 laipsnio) placebo grupės pacientų. Reakcijos, pasireiškusios $\geq 0,75$ % dažniau nei placebo grupėje: kraujavimas iš nosies (11,9 %), hematurija (6,5 %), kontūzija (4,6 %), dantenu kraujavimas (2,3 %), hematochezija (2,3 %), rektalinis kraujavimas (1,5 %), hematoma (1,1 %), hemoroidinis kraujavimas (1,1 %), gerklų kraujavimas (1,1 %), petechija (1,1 %) ir intrakranijinis naviko kraujavimas (0,8 %). Šio tyrimo metu 1 iš 16 pacientų, kurie buvo gydomi lenvatinibu ir kuriems pradinio įvertinimo metu buvo CNS metastazių, pasireiškė mirtimi pasibaigęs intrakranijinis kraujavimas.

Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana lenvatinibu gydytiems pacientams buvo 10,1 savaitės. Sunkių reakcijų (3,4 % ir 3,8 %), reakcijų, dėl kurių reikėjo pirma laiko nutraukti vaisto vartojimą (1,1 % ir 1,5 %), arba reakcijų, dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti vaisto vartojimą (3,4 % ir 3,8 %) arba sumažinti dozę (0,4 % ir 0), dažnio skirtumų tarp lenvatinibu ir placebo gydytų pacientų nenustatyta.

2 % iš 1 166 lenvatinibu gydytų pacientų nustatyta 3-ojo arba didesnio laipsnio hemoragija, 3 pacientams (0,3 %) nustatyta 4-ojo laipsnio hemoragija, 5 pacientams (0,4 %) nustatyta 5-ojo laipsnio reakcija, įskaitant arterinį kraujavimą, hemoraginį insultą, intrakranijinį naviko kraujavimą, hemoptizę ir naviko kraujavimą.

Hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių „Pailgėjęs QT intervalas“)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) hipokalcemija nustatyta 8,1 % pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje (3,2 % ji buvo ≥ 3 laipsnio) ir 4,0 % pacientų everolimuzu gydytoje grupėje (nė vienas ji nebuvo ≥ 3 laipsnio). Laiko iki hipokalcemijos pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo 28,3 savaitės (bet kurio laipsnio) ir 45,9 savaitės (≥ 3 laipsnio). Nustatytas vienas 4 laipsnio gydymo metu pasireiškiančios reakcijos atvejis. Nė dėl vieno hipokalcemijos reiškinio nereikėjo mažinti dozės ar laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimo ir nė vienas pacientui nereikėjo nutraukti gydymo dėl hipokalcemijos.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) hipokalcemija nustatyta 12,6 % lenvatinibu gydytų pacientų ir nenustatyta nė vienas placebo grupės pacientui. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana lenvatinibu gydytiems pacientams buvo 11,1 savaitės. 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio reakcijos pasireiškė 5,0 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 0 placebo grupės pacientų. Didžioji dalis reakcijų praėjo po palaikomojo gydymo, laikinai nesustabdant vaisto vartojimo ir nemažinant dozės, tai nustatyta atitinkamai 1,5 % ir 1,1 % pacientų; 1 pacientui, sergančiam 4-ojo laipsnio hipokalcemija, gydymas buvo visiškai nutrauktas.

Virškinimo trakto perforacija bei fistulių susidarymas (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) nustatyta 1,6 % perforuoto apendicito (3 laipsnio) atvejų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje; lenvatinibu arba everolimuzo grupėse tokių atvejų nenustatyta.

DSV tyrimų metu virškinimo trakto perforacijos bei fistulių susidarymo reiškinių nustatyta 1,9 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 0,8 % pacientų placebo grupėje.

Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.4 skyrių)

Lenvatinibu vartojimas buvo susijęs su fistulių susidarymo atvejais, įskaitant mirtį sukėlusias reakcijas. Esant įvairioms indikacijoms, nustatytos fistulės, susijusios ne su skrandžiu ar žarnynu, o kitomis kūno dalimis. Gydymo metu reakcijos nustatytos įvairiais laiko momentais – praėjus nuo dviejų savaitių iki daugiau kaip 1 metų nuo gydymo lenvatinibu pradžios, inkubacinio laikotarpio mediana – maždaug 3 mėnesiai.

Pailgėjęs QT intervalas (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) daugiau kaip 60 ms pailgėjęs QTc intervalas nustatytas 11 % pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje. Ilgesnis kaip 500 ms QTc intervalas nustatytas 6% pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje. Daugiau kaip 500 ms arba daugiau kaip 60 ms pailgėjusio QTc intervalo everolimuzu gydytoje grupėje nenustatyta.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) pailgėjęs QT / QTc intervalas nustatytas 8,8 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 1,5 % placebo grupės pacientų. Daugiau kaip 500 ms pailgėjęs QT intervalas nustatytas 2 % pacientų lenvatinibu gydytiems pacientams, placebo grupėje tokių atvejų nenustatyta.

Padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje (žr. 4.4 skyriuje, „Skydliaukę stimuliuojančio hormono slopinimo sutrikimas / skydliaukės disfunkcija“) (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) hipotirozė pasireiškė 24 % pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje ir 2 % pacientų everolimuzu gydytoje grupėje. Lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje visi hipotirozės reiškiniai buvo 1 ar 2 laipsnio. Pacientams, kurių TSH pradinio įvertinimo metu buvo normalus, TSH padidėjimas po pradinio įvertinimo nustatytas 60,5 % lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų ir nė vienam iš vien everolimuzu gydytų pacientų.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) 88 % visų pacientų TSH kiekis pradinio įvertinimo metu buvo 0,5 mV/l arba mažesnis. Tokiems pacientams, kurių TSH pradinio įvertinimo metu buvo normalus, TSH padidėjimas virš 0,5 mU/l po pradinio įvertinimo nustatytas 57 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 14 % placebo gydytų pacientų.

Viduriavimas (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) viduriavimas pasireiškė 80,6 % pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje (21,0 % buvo ≥ 3 laipsnio) ir 34,0 % pacientų everolimuzu gydytoje grupėje (2,0 % buvo ≥ 3 laipsnio). Laiko iki pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo 4,1 savaitės (bet kurio laipsnio) ir 8,1 savaitės (≥ 3 laipsnio). Dažniausiai reikėjo laikinai sustabdyti vartojimą arba mažinti dozę dėl viduriavimo, jis kartojosi nepaisant dozės mažinimo. Dėl viduriavimo vartojimą reikėjo visiškai nutraukti vienam pacientui.

DSV tyrimo metu (žr. Lenvima PCS) viduriavimas pasireiškė 67,4 % pacientų lenvatinibu gydytoje grupėje (9,2 % buvo ≥ 3 laipsnio) ir 16,8 % pacientų placebo grupėje (nė vienas atvejis nebuvo ≥ 3 laipsnio).

Vaikų populiacija

Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Duomenų apie ≥ 75 metų pacientus, sergančius ILK, nepakanka. Tačiau buvo didesnė tikimybė, kad DSV sergantiems ≥ 75 metų pacientams pasireiškš 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenzija, proteinurija, sumažėjęs apetitas ir dehidratacija.

Lytis

Tarp DSV sergančių pacientų, moterims dažniau pasireiškė hipertenzija (įskaitant 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenziją), proteinurija ir DPE, vyrams dažniau pasireiškė sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija ir virškinimo trakto perforacija bei fistulių susidarymas.

Etninė kilmė

Duomenų apie azijiečių kilmės pacientus, sergančius ILK, nepakanka. Tačiau DSV sergantiems azijiečių kilmės pacientams dažniau nei europidams pasireiškė periferinė edema, hipertenzija, nuovargis, DPE, proteinurija, trombocitopenija ir padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje.

Hipertenzija pradinio įvertinimo metu

DSV sergantiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo hipertenzija, dažniau nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenzija, proteinurija, viduriavimas ir dehidratacija, taip pat jiems nustatyti sunkesni dehidratacijos, hipotenzijos, plaučių embolijos, piktybinės pleuros efuzijos, prieširdžių virpėjimo ir virškinimo trakto simptomų (pilvo skausmo, viduriavimo, vėmimo) atvejai. ILK sergantiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo hipertenzija, dažniau nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnio dehidratacija, nuovargis ir hipertenzija.

Diabetas pradinio įvertinimo metu

ILK sergantiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo diabetas, dažniau nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenzija, hipertrigliceridemija ir ūminis inkstų nepakankamumas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie vartojimą ILK sergantiems pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka. Tačiau DSV sergantiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo sutrikusi kepenų funkcija, dažniau pasireiškė hipertenzija ir DPE, taip pat dažniau pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenzija, astenija, nuovargis ir hipokalcemija nei pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Sutrikusi inkstų funkcija

DSV sergantiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo sutrikusi inkstų funkcija, dažniau nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenzija, proteinurija, nuovargis, stomatitas, periferinė edema, trombocitopenija, dehidratacija, pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas, hipotirozė, hiponatremija, padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje, plaučių uždegimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Šiems pacientams taip pat dažniau nustatytos inkstų reakcijos ir polinkis į dažnesnes kepenų reakcijas. ILK sergantiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo inkstų funkcijos sutrikimas, dažniau nustatytas 3-iojo laipsnio nuovargis.

Pacientai, kurių kūno svoris yra < 60 kg

Duomenų apie vartojimą ILK sergantiems pacientams, kurių kūno svoris < 60 kg, nepakanka. Tačiau DSV sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra mažas (< 60 kg), dažniau nustatyta DPE, proteinurija, 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipokalcemija ir hiponatremija, taip pat dažnesnio 3-iojo ar 4-ojo laipsnio apetito sumažėjimo tendencija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausios kliniškai tirtos lenvatinibo dozės buvo 32 mg ir 40 mg per parą. Klinikinių tyrimų metu taip pat per klaidą netyčia buvo pavartotos 40-48 mg vienkartinės dozės. Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą pavartojus šias dozes buvo hipertenzija, pykinimas, viduriavimas, nuovargis, stomatitas, proteinurija, galvos skausmas ir DPE pasunkėjimas. Taip pat nustatyti lenvatinibo perdozavimo atvejai, vartojus vienkartinės dozes, 6-10 kartų viršijančias rekomenduojamą paros dozę. Šie atvejai buvo susiję su nepageidaujamomis reakcijomis, atitinkančiomis žinomus lenvatinibo saugumo duomenis (t. y., inkstų ir širdies nepakankamumas), arba buvo be nepageidaujamų reakcijų.

Specialaus priešnuodžio perdozavus lenvatinibo nėra. Įtarus perdozavimą, reikia atidėti lenvatinibo vartojimą ir taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE29

Veikimo mechanizmas

Lenvatinibas yra receptoriaus tirozino kinazės (RTK) inhibitorius, kuris selektyviai slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) receptorių VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ir VEGFR3 (FLT4) kinazės veiklą, kartu su kitais proangiogeniniais ir onkogeniniais su ekspozicijos keliu susijusiais RTK, įskaitant fibroblastų augimo faktoriaus (ang. *fibroblast growth factor*, FGF) receptorių FGFR1, 2, 3 ir 4, trombocitų išskirto augimo faktoriaus (ang. *platelet derived growth factor*, PDGF) receptorių PDGFR α , KIT ir RET. Nustatytas lenvatinibo ir everolimuzo derinio padidėjęs antiangiogeninis ir antinavikinis aktyvumas, kurį rodo sumažėjusi žmogaus endotelio ląstelių proliferacija, kanalėlių susidarymas ir VEGF signalinė sistema *in vitro* bei didesnis naviko dydis žmogaus inkstų ląstelių vėžio pelių ksenotransplantantų modeliuose nei vartojant kiekvieną vaistą atskirai.

Nors vartojant lenvatinibą tiesiogiai neiširta, teigiama, kad hipertenzijos veikimo mechanizmas (VM) yra susijęs su VEGFR2 slopinimu kraujagyslių endotelio ląstelėse. Panašiai, nors tiesiogiai neiširta, teigiama, kad proteinurijos VM yra susijęs su VEGFR1 ir VEGFR2 kiekio mažėjimu glomerulų podocituose.

Hipotirozės veikimo mechanizmas nėra visiškai išaiškintas.

Hipercholesterolemijos pasunkėjimo gydant vaistinių preparatų deriniu veikimo mechanizmas nebuvo tiesiogiai iširtas ir nėra visiškai išaiškintas.

Nors tiesiogiai neiširta, manoma, kad viduriavimo pasunkėjimo gydant vaistinių preparatų deriniu veikimo mechanizmą sąlygoja žarnyno funkcijos sutrikimas, susijęs su atskirų vaistinių preparatų veikimo mechanizmais – lenvatinibo vykdomu VEGF/VEGFR ir c-KIT slopinimu kartu su everolimuzo vykdomu mTOR/NHE3 slopinimu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitiktinių imčių, atvirasis tyrimas, kurio tikslas – nustatyti lenvatinibo, vartojamo atskirai arba kartu su everolimuzu, saugumą ir veiksmingumą tiriamiesiems, sergantiems neoperuojama pažengusia arba metastazavusia ILK. Tyrimą sudarė 1b fazės dozių duomenys ir 2 fazės dalis. Į 1b fazės dalį įėjo 11 pacientų, kurie vartojo 18 mg lenvatinibo ir 5 mg everolimuzo derinį. Į 2 fazės dalį įėjo iš viso 153 pacientai, sergantys neoperuojama pažengusia arba metastazavusia ILK, po 1 ankstesnio VEGF veikiančio gydymo. Iš viso 62 pacientai buvo gydomi rekomenduojama lenvatinibo ir everolimuzo derinio doze. Be kitų reikalavimų, pacientams turėjo būti histologiškai patvirtinta vyraujanti skaidriųjų ląstelių ILK, radiografiniais duomenimis patvirtintas ligos progresavimas pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų 1.1 versiją (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1), taikytas vienas ankstesnis VEGF veikiantis gydymas ir nustatyta 0 arba 1 balo funkcinė būklė (FB) pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) klasifikaciją.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo priskirti vienai iš šių 3 gydymo grupių: 18 mg lenvatinibo kartu su 5 mg everolimuzo, 24 mg lenvatinibo arba 10 mg everolimuzo santykiu 1:1:1. Pacientai buvo stratifikuojami pagal hemoglobino lygį (≤ 13 g/dl ir > 13 g/dl vyrams ir $\leq 11,5$ g/dl ir $> 11,5$ g/dl moterims) ir koreguotąjį kalcio kiekį serume (≥ 10 mg/dl ir < 10 mg/dl). Vidutinės paros dozės mediana derinio grupėje vienam tiriamajam buvo 13,5 mg lenvatinibo (75,0 % numatytosios 18 mg dozės) ir 4,7 mg everolimuzo (93,6 % numatytosios 5 mg dozės). Galutinė dozė derinį vartojusioje gydymo grupėje buvo 18 mg 29 % pacientų, 14 mg 31 % pacientų, 10 mg 23 % pacientų, 8 mg 16 % pacientų ir 4 mg 2 % pacientų.

73 % iš 153 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų buvo vyrai, amžiaus mediana buvo 61 metai, 37 % buvo 65 metų ar vyresni, 7 % buvo 75 metų ar vyresni ir 97 % buvo europidai. Metastazių buvo 95 % pacientų, neoperuojama pažengusia liga sirgo 5 %. Visiems pacientams pradinio įvertinimo metu BI pagal ECOG klasifikaciją buvo 0 (55 %) arba 1 (45 %), pasiskirstymas buvo panašus tarp visų 3 gydymo grupių. Didelė rizika pagal onkologijos centro *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) klasifikaciją nustatyta 39 % pacientų lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje, 44 % lenvatinibo grupėje ir 38 % everolimuzo grupėje. Didelė rizika pagal Tarptautinio metastazavusios inkstų ląstelių karcinomos gydymo konsorciumo (angl. *International mRCC Database Consortium*, IMDC) klasifikaciją nustatyta 20 % pacientų lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje, 23 % lenvatinibo grupėje ir 24 % everolimuzo grupėje. Laiko nuo ligos diagnozės iki pirmosios dozės mediana buvo 32 mėnesiai gydymo lenvatinibo ir everolimuzo deriniu grupėje, 33 mėnesiai lenvatinibo grupėje ir 26 mėnesiai everolimuzo grupėje. Visi pacientai buvo gydomi 1 anksčiau skirtu VEGF inhibitoriumi; 65 % sunitinibu, 23 % pazopanibu, 4 % tivozanibu, 3 % bevacizumabu ir po 2 % pacientų buvo gydomi sorafenibu arba aksitinibu.

Pirminio veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonė, remiantis tyrėjo vertinamu naviko atsaku, buvo išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILN) trukmė lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje, palyginti su everolimuzo grupe, ir lenvatinibo grupėje, palyginti su everolimuzo grupe. Tarp kitų veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonių buvo bendras išgyvenamumas (BI) ir tyrėjo vertinamas objektyvaus atsako dažnis (OAD). Navikų vertinimai buvo atliekami pagal RECIST 1.1.

Lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje nustatytas statistiškai ir kliniškai reikšmingas ILN pailgėjimas, palyginti su everolimuzo grupe (žr. 5 lentelę ir 1 pav.). Remiantis *post-hoc* žvalgomosios analizės kiekvieno pogrupio nedidelio skaičiaus pacientų rezultatais, teigiamas poveikis ILN nustatytas nepriklausomai nuo to, kuris ankstesnis VEGF veikiantis gydymas buvo taikomas: sunitinibu (santykinė rizika [SR] = 0,356 [95 % PI: 0,188, 0,674] ar kitas gydymas (SR = 0,350 [95 % PI: 0,148, 0,828]). Lenvatinibo grupėje tai pat nustatytas ILN trukmės pailgėjimas, palyginti su everolimuzo grupe. Bendras išgyvenamumas buvo ilgesnis lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje (žr. 5 lentelę ir 2 pav.). Tyrimo metu BI analizė nebuvo atliekama.

Gydymo deriniu poveikį ILN ir OAD taip pat patvirtina *post-hoc* retrospektyvi, nepriklausoma, akla skenuotų vaizdų peržiūra. Lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje nustatytas statistiškai ir kliniškai reikšmingas ILN pailgėjimas, palyginti su everolimuzo grupe. OAD rezultatai atitiko tyrėjo vertinimų rezultatus lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupės naudai, 35,3 % lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje, vienam tiriamajam buvo visiškas atsakas ir 17 – dalinis atsakas; nė vienam tiriamajam nenustatyta objektyvaus atsako everolimuzo grupėje ($P < 0,0001$).

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai sergant inkstų ląstelių karcinoma

	18 mg lenvatinibo + 5 mg everolimuzo (N = 51)	24 mg lenvatinibo (N = 52)	10 mg everolimuzo (N = 50)
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILN)^a pagal tyrėjo vertinimą			
ILN mediana mėnesiais (95 % PI)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>P</i> vertė lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,0005	-	-
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILN)^a pagal <i>post-hoc</i> retrospektyvią, nepriklausomą peržiūrą			
ILN mediana mėnesiais (95 % PI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai sergant inkstų ląstelių karcinoma

	18 mg lenvatinibo + 5 mg everolimuzo (N = 51)	24 mg lenvatinibo (N = 52)	10 mg everolimuzo (N = 50)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> vertė lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,003	-	-
Bendras išgyvenamumas^c			
Mirčių skaičius, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
BI mediana mėnesiais (95 % PI)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal tyrėjo vertinimą			
Visiškas atsakas	1 (2)	0	0
Dalinis atsakas	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektyvaus atsako dažnis	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabili liga	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Atsako trukmė, mėnesiai, mediana (95 % PI)	13,0 (3,7, NĮ)	7,5 (3,8, NĮ)	8,5 (7,5, 9,4)

Navikų vertinimas buvo paremtas RECIST 1.1 kriterijais. Duomenų atnaujinimo data = 2014 m. birželio 13 d.

Procentinės dalys paremtos bendru tiriamųjų skaičiumi visos analizės populiacijoje atitinkamoje gydymo grupėje.

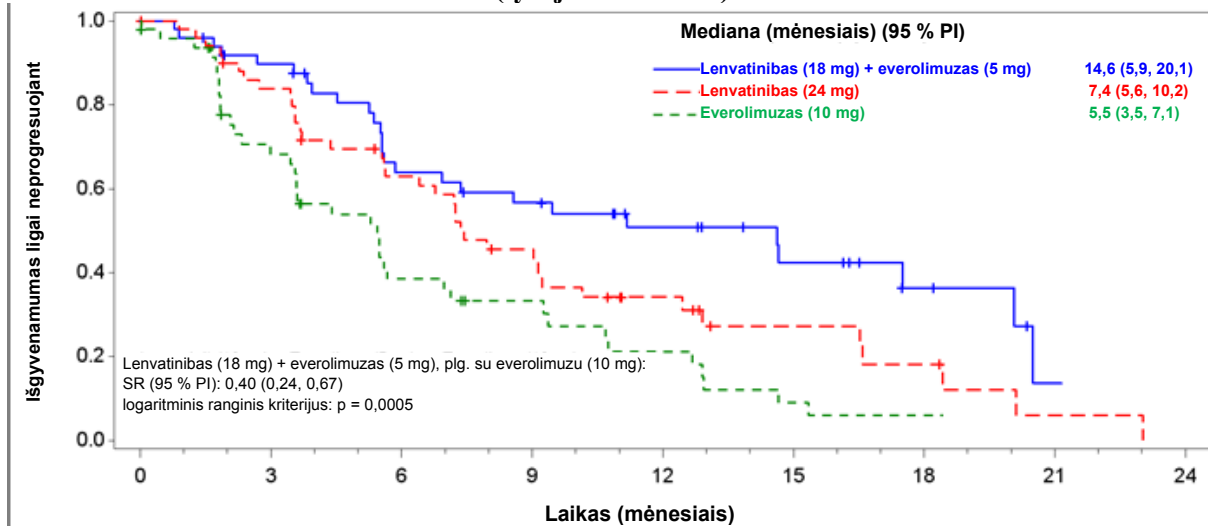
PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = negalima įvertinti

^aTaškiniai įverčiai paremti Kaplano-Mejerio metodu, 95 % PI paremti Grynvudo (angl. *Greenwood*) formule naudojant dvigubą logaritminę transformaciją.

^bStratifikuojama santykinė rizika paremta stratifikuotu *Cox* regresijos modeliu, įskaitant gydymą kaip kovariantinį faktorių ir hemoglobina bei koreguotąjį kalcio kiekį serume kaip sluoksnius. Susietų reiškinų korekcijai buvo naudojamas Efrono metodas.

^cDuomenų atnaujinimo data = 2015 m. liepos 31 d.

1 pav. Kaplan-Mejerio išgyvenamumo ligai neprogresuojant grafikas (tyrėjo vertinimas)

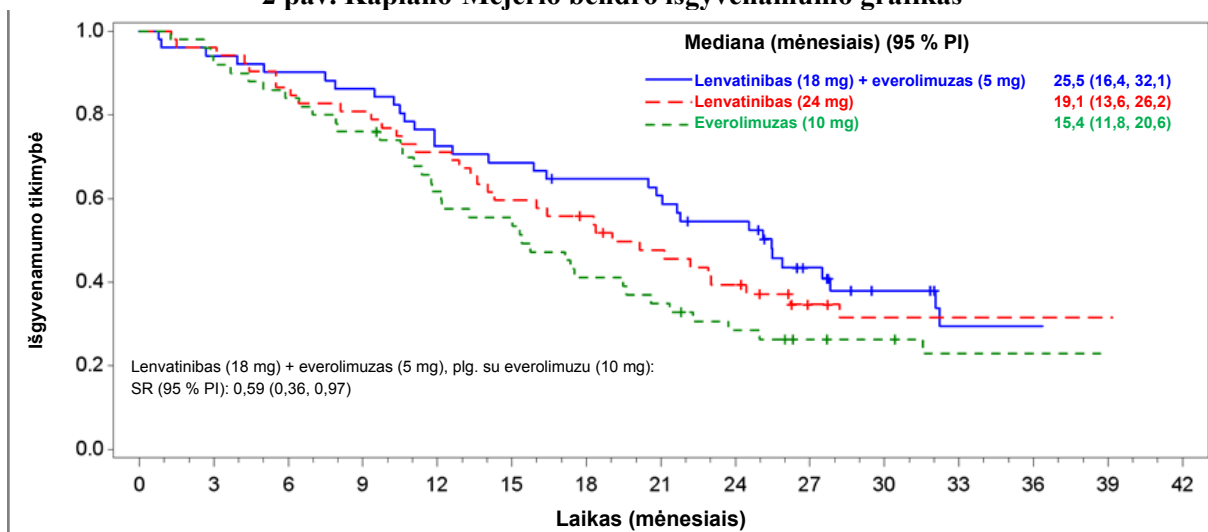


Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

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

L (18 mg) + E (5mg) = 18 mg lenvatinibo + 5 mg everolimuzo: L (24 mg) = 24 mg lenvatinibo: E (10 mg) = 10 mg everolimuzo
Duomenų atnaujinimo data = 2014 m. birželio 13 d.

2 pav. Kaplan-Mejerio bendro išgyvenamumo grafikas



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

L(18 mg)+E (5 mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L (24 mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E(10 mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L (18 mg) + E (5 mg) = 18 mg lenvatinibo + 5 mg everolimuzo: L (24 mg) = 24 mg lenvatinibo: E (10 mg) = 10 mg everolimuzo
Duomenų atnaujinimo data = 2015 m. liepos 31 d.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti lenvatinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant inkstų ląstelių karcinomą (ILK).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Lenvatinibo farmakokinetikos parametrai ištirti sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, suaugusiems tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija sutrikusi, inkstų funkcija sutrikusi ir kuriems nustatyta solidinių navikų.

Absorbicija

Išgertas lenvatinibas greitai absorbuojamas, t_{max} paprastai nustatoma praėjus 1-4 valandoms po dozės vartojimo. Maistas neveikia absorbcijos apimties, tačiau lėtina absorbcijos greitį. Vartojant kartu su maistu sveikiems tiriamiesiems, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 2 valandomis vėliau. Absoliutus biologinis prieinamumas žmonėms nenustatytas, tačiau masių balanso tyrimo duomenys rodo, kad jis sudaro maždaug 85 %.

Pasiskirstymas

Lenvatinibas *in vitro* gerai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, prisijungė nuo 98 % iki 99 % vaisto (0,3-30 $\mu\text{g/ml}$, mesilatas). Daugiausiai vaistinio preparato prisijungė prie albumino, šiek tiek prisijungė prie α 1-rūgšties glikoproteino ir γ -globulino.

In vitro lenvatinibo koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis svyravo nuo 0,589 iki 0,608 (0,1-10 $\mu\text{g/ml}$, mesilatas).

In vitro tyrimai rodo, kad lenvatinibas yra P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Lenvatinibas minimaliai slopino P-gp sąlygojamą ir BCRP sąlygojamą nešiklių veiklą arba jos neslopino. Panašiai nenustatyta P-gp mRNR raiškos indukcijos. Lenvatinibas nėra OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 arba tulžies rūgščių pernašos siurblio (angl. *Bile Salt Export Pump*, BSEP) substratas. Žmogaus kepenų citozolyje lenvatinibas neslopino aldehydoksidadės aktyvumo.

Pacientams pirmosios dozės tariamojo pasiskirstymo tūrio mediana (Vz/F) svyravo nuo 50,5 l iki 92 l ir paprastai buvo pastovi nuo 3,2 mg iki 32 mg dozių grupėse. Analogiška tariamojo pasiskirstymo tūrio mediana esant pusiausvyrinei koncentracijai (Vz/Fss) taip pat paprastai buvo pastovi ir svyravo nuo 43,2 l iki 121 l.

Biotransformacija

In vitro nustatyta, kad citochromas P450 3A4 yra vyraujanti (> 80 %) izoforma, dalyvaujanti P450 sąlygojame lenvatinibo metabolizme. Tačiau *in vivo* duomenys parodė, kad ne P450 sąlygojami ekspozicijos keliai prisidėjo prie reikšmingos dalies bendro lenvatinibo metabolizmo. Dėl tos priežasties *in vivo* CYP 3A4 induktoriai ir inhibitoriai turėjo minimalų poveikį lenvatinibo ekspozicijai (žr. 4.5 skyrių).

Nustatyta, kad žmogaus kepenų mikrosomose pagrindinis metabolitas yra demetilinta lenvatinibo forma (M2). Pagrindiniai metabolitai žmogaus išmatose M2' ir M3' susidarė atitinkamai iš M2 ir lenvatinibo, veikiant aldehydoksidadei.

Plazmos mėginiuose, paimtuose likus iki 24 valandų po pavartojimo, lenvatinibas sudarė 97 % radioaktyvumo plazmos radiochromatogramose, o M2 metabolitas sudarė dar 2,5 %. Remiantis $AUC_{(0-inf)}$, lenvatinibas sudarė atitinkamai 60 % ir 64 % viso radioaktyvumo plazmoje ir kraujyje.

Žmogaus masių balanso / ekskrecijos tyrimas rodo, kad lenvatinibas ekstensyviai metabolizuojamas žmonių organizme. Pagrindiniai nustatyti metaboliniai keliai žmonėms buvo oksidacija veikiant aldehydoksidadei, demetilinimas veikiant CYP3A4, glutationų konjugacija su O-arilų grupės (chlorofenilų grupės) eliminacija, ir šių kelių deriniai, po kurių vyksta tolesnės biotransformacijos (pvz., gliukuronidinimas, glutationų grupės hidrolizė, cisteinų grupės degradacija ir intramolekulinis cisteinilglicino ir cisteinų konjugatų persitvarkymas su tolesne dimerizacija). Šie *in vivo* metaboliniai keliai atitinka duomenis, gautus atliekant *in vitro* tyrimus naudojant žmogaus biologines medžiagas.

In vitro nešiklių tyrimai

Žr. skyrių „Pasiskirstymas“.

Eliminacija

Koncentracija plazmoje po C_{max} mažėja biekspontentiškai. Vidutinė galutinė eksponentinė lenvatinibo pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 28 valandos.

6 pacientams, kuriems buvo solidinių navikų, pavartojus radioaktyviu izotopu žymėto lenvatinibo, atitinkamai maždaug dvi trečiosios ir viena ketvirtoji radioaktyvaus izotopo buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. M3 metabolitas buvo vyraujantis nustatomas darinys išskyrose (~17 % dozės), taip pat nustatyta M2' (~11 % dozės) ir M2 (~4,4 % dozės).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Proporcingumas dozei ir kaupimasis

Pacientams, kuriems buvo solidinių navikų, vartojusiems vienkartinės ir daugkartinės lenvatinibo dozės kartą per parą, lenvatinibo ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėjo tiesiogiai proporcingai vartotai dozei vartojant nuo 3,2 mg iki 32 mg kartą per parą.

Lenvatinibui būdingas minimalus kaupimasis esant pusiausvyrinei koncentracijai. Vartojant dozės tarp šių ribų, kaupimosi indekso mediana (Rac) svyravo nuo 0,96 (20 mg) iki 1,54 (6,4 mg).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Lenvatinibo farmakokinetika po vienkartinės 10 mg dozės buvo vertinama 6 tiriamiesiems, iš kurių kiekvienam buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai (*Child-Pugh A* ir *Child Pugh B* klasės). 5 mg dozė buvo vertinama 6 tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasė). Aštuoni sveiki, panašių demografinių duomenų tiriamieji buvo kontroliniai tiriamieji ir vartojo 10 mg dozę. Pusinės eliminacijos trukmės mediana buvo panaši tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bei tiriamiesiems, kurių kepenų veikla buvo normali, ir svyravo nuo 26 valandų iki 31 valandos. Su šlapimu išsiskyrusios lenvatinibo dozės procentinė dalis buvo maža visose kohortose (< 2,16 % visose gydymo kohortose).

Lenvatinibo ekspozicija, remiantis pagal dozę koreguotos AUC_{0-t} ir AUC_{0-inf} duomenimis, sudarė atitinkamai 119 %, 107 % ir 180 % normalios ekspozicijos tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Nežinoma, ar pakinta plazmos baltymų jungimasis tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi. Dozavimo rekomendacijos pateikiamos 4.2 skyriuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Lenvatinibo farmakokinetika po vienkartinės 24 mg dozės pavartojimo buvo vertinama 6 tiriamiesiems, iš kurių kiekvienam buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir lyginama su farmakokinetika 8 sveikiems, panašių demografinių duomenų tiriamiesiems. Tiriamieji, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, neiširti.

Lenvatinibo ekspozicija, remiantis AUC_{0-inf} duomenimis, sudarė atitinkamai 101 %, 90 % ir 122 % normalios ekspozicijos tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Nežinoma, ar pakinta plazmos baltymų jungimasis tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi. Dozavimo rekomendacijos pateikiamos 4.2 skyriuje.

Amžius, lytis, svoris, rasė

Remiantis pacientų, vartojančių iki 24 mg lenvatinibo kartą per parą, populiacijos farmakokinetikos analize, amžius, lytis, svoris ir rasė (japonų, palyginti su kitomis, europidų, palyginti su kitomis) neturėjo reikšmingo poveikio klirensui (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai vaikai, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus (iki 39 savaičių trukmės), įvairiuose organuose ir audiniuose lenvatinibas sukėlė toksikologinių pakitimų, susijusių su numatomu farmakologiniu lenvatinibo poveikiu, įskaitant glomerulopatiją, sumažėjusį ląstelių kiekį sėklidėse, kiaušidžių folikulų

atreziją, virškinimo trakto pakitimus, kaulų pakitimus, antinksčių pakitimus (žiurkėms ir šunims) bei arterinius (arterinę fibrinoidinę nekrozę, medialinę degeneraciją arba hemoragiją) pakitimus žiurkėms, šunims ir makakoms (*cynomolgus*). Žiurkėms, šunims ir beždžionėms taip pat nustatytas padidėjęs transaminazių aktyvumas, susijęs su toksinio poveikio kepenims požymiais. Pasibaigus 4 savaičių sveikimo laikotarpiui, nustatytas toksikologinių pokyčių grįžtamumas visoms tirtoms gyvūnų rūšims.

Genotoksiškumas

Lenvatinibas nebuvo genotoksiškas.

Lenvatinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Specifinių lenvatinibo tyrimų su gyvūnais, skirtų poveikiui vaisingumui įvertinti, neatlikta. Tačiau atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su gyvūnais, ekspozicijai 11-15 kartų (žiurkėms) arba 0,6-7 kartus (beždžionėms) viršijant numatomą klinikinę ekspoziciją (remiantis AUC) vartojant maksimalią toleruojamą dozę žmogui, nustatyti sėklidžių (sumažėjęs spermatogeninio epitelio ląstelių kiekis) ir kiaušidžių pakitimai (folikulinė atrezija). Pasibaigus 4 savaičių sveikimo laikotarpiui, šie pakitimai buvo grįžtami.

Lenvatinibo vartojimas organogenezės laikotarpiu sukėlė embrionų mirtį ir teratogeninį poveikį žiurkėms (vaisiaus išorinės ir skeleto anomalijos), ekspozicijai nesiekiant klinikinės ekspozicijos (remiantis AUC) vartojant maksimalią toleruojamą dozę žmogui, ir triušiams (vaisiaus išorinės, vidaus organų ar skeleto anomalijos), remiantis kūno paviršiaus plotu; mg/m^2 , vartojant maksimalią toleruojamą dozę žmogui. Šie duomenys rodo, kad lenvatinibas gali turėti teratogeninį poveikį, kuris tikriausiai yra susijęs su lenvatinibo kaip antiangiogeninio preparato farmakologiniu aktyvumu.

Lenvatinibas ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną.

Toksinio poveikio gyvūnų jaunikliams tyrimai

Mirtingumas buvo dozė ribojantis toksinis poveikis žiurkių jaunikliams, kuriems vaistinio preparato buvo pradėta duoti 7-ąją postnatalinę dieną (PND7) arba PND21, jis buvo nustatytas ekspozicijai esant atitinkamai 125 kartus arba 12 kartų mažesnei už ekspoziciją, kuriai esant nustatytas mirtingumas suaugusioms žiurkėms; tai rodo didėjančią jautrumą toksiniam poveikiui mažėjant amžiui. Todėl mirtingumas gali būti aiškinamas komplikacijomis, susijusiomis su pirminiais dvylikapirštės žarnos pakitimais dėl papildomo toksinio poveikio atitinkamuose nesubrendusiuose organuose.

Didesnis lenvatinibo toksinis poveikis nustatytas jaunesnėms žiurkėms (vaistinio preparato pradėta duoti PND7), palyginti su tomis, kurioms vaistinio preparato pradėta duoti PND21, ir mirtingumas ir tam tikras toksinis poveikis anksčiau nustatytas žiurkių jaunikliams, kuriems duodama 10 mg/kg, palyginti su suaugusiomis žiurkėmis, kurioms duodama ta pati dozė. Žiurkių jaunikliams taip pat nustatytas sulėtėjęs augimas, antrinė fizinio vystymosi delsa ir pakitimai dėl farmakologinio poveikio (priekinių dantų, šlaunikaulių [epifizės augimo plokštelės], inkstų, antinksčių ir dvylikapirštės žarnos).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kalcio karbonatas

Manitolis

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė

Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė

Talkas

Kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Kalio hidroksidas

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Poliamido / aliuminio / PVC / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 kapsulių. Kiekvienoje dėžutėje yra 30 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Globėjai turi neatidaryti kapsulės, kad būtų išvengta pakartotinės kapsulės turinio ekspozicijos.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Vokietija

El. paštas: medinfo_de@eisai.net

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. rugpjūčio 25

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Jungtinė Karalystė

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
Lenvatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1128/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kisplyx 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Eisai

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kispilyx 10 mg kietosios kapsulės
Lenvatinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1128/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kisplyx 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės
Lenvatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Eisai

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kispplx 4 mg kietosios kapsulės Kispplx 10 mg kietosios kapsulės

Lenvatinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikta Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kispplx ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kispplx
3. Kaip vartoti Kispplx
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kispplx
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kispplx ir kam jis vartojamas

Kas yra Kispplx

Kispplx yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lenvatinibo. Jis vartojamas kartu su everolimuzu pacientams, sergantiems pažengusiu inkstų vėžiu (pažengusia inkstų ląstelių karcinoma), gydyti tais atvejais, kai kitas gydymas (vadinamas „VEGF veikiančiu gydymu“) nepadėjo sustabdyti ligos progresavimo.

Kaip Kispplx veikia

Kispplx blokuoja baltymų, vadinamų receptorių tirozino kinazėmis (RTK), kurie dalyvauja naujų deguonį ir maistingas medžiagas į ląsteles tiekiančių kraujagyslių susidaryme ir padeda joms augti, veikimą. Šių baltymų dideliais kiekiais gali būti vėžinėse ląstelėse, blokuodamas jų veikimą Kispplx gali lėtinti vėžinių ląstelių dauginimąsi bei navikų augimą ir padėti sustabdyti vėžiui būtiną aprūpinimą krauju.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kispplx

Kispplx vartoti negalima:

- jeigu yra alergija lenvatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- žindote (žr. toliau esantį skyrių „Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Kispplx, jeigu:

- Jums yra padidėjęs kraujospūdis;

- esate moteris, galinti pastoti (žr. skyrių „Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis“ toliau);
- Jums yra buvę širdies sutrikimų ar širdies priepuolis;
- Jums yra kepenų ar inkstų sutrikimų;
- Jums neseniai buvo atlikta operacija arba radioterapija;
- reikia atlikti chirurginę procedūrą. Jūsų gydytojas gali nurodyti nutraukti Kisplyx vartojimą, jei jums reikėtų atlikti sunkią chirurginę procedūrą, nes Kisplyx gali turėti įtakos žaizdų gijimui. Po to, kai nustatoma, kad žaizda sugijo tinkamai, Kisplyx vartojimą galima pratęsti.
- Jums yra daugiau nei 75 metai;
- priklausote ne baltaodžių ar azijiečių, o kitai etninei grupei;
- sveriate mažiau nei 60 kg;
- yra buvę nenormalių kanalų (vadinamų fistule) tarp skirtingų kūno organų arba tarp organo ir odos.

Prieš pradėdami vartoti Kisplyx gydytojas gali atlikti kai kuriuos kraujo tyrimus, pvz., patikrinti Jūsų kraujospūdį ir inkstų ar kepenų funkciją bei iširti, ar nėra mažas druskų bei didelis skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje. Gydytojas su Jumis aptars šių tyrimų rezultatus ir nuspręs, ar Jums galima skirti Kisplyx. Jums gali reikėti skirti papildomą gydymą kitais vaistais, vartoti mažesnę Kisplyx dozę arba būti ypač atsargiems dėl padidėjusios šalutinio poveikio rizikos.

Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Kisplyx.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams Kisplyx vartoti nerekomenduojama. Kisplyx poveikis jaunesniems nei 18 metų žmonėms nežinomas.

Kiti vaistai ir Kisplyx

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant žolinius vaistinius preparatus arba nereceptinius vaistus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Naudokite labai veiksmingą kontracepcijos metodą, kol vartojate šį vaistą ir paskui bent mėnesį pasibaigus gydymui.
- Nevartokite Kisplyx, jeigu gydymo metu planuojate pastoti. Vartoti negalima, nes vaistas gali labai pakenkti kūdikiui.
- Jeigu gydymo Kisplyx metu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar gydymą reikia tęsti.
- Jeigu vartojate Kisplyx, nežindykite. Žindyti negalima, nes vaistas patenka į motinos pieną ir gali labai pakenkti žindomam kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kisplyx gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu juntate svaigulį arba nuovargį.

3. Kaip vartoti Kisplyx

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

- Rekomenduojama Kisplyx paros dozė yra 18 mg kartą per parą (viena 10 mg kapsulė ir dvi 4 mg kapsulės), vartojama kartu su viena 5 mg everolimuzo tablete kartą per parą.

- Jeigu Jums yra sunkių kepenų ar inkstų sutrikimų, rekomenduojama Kisplyx dozė yra 10 mg kartą per parą (1 kapsulė po 10 mg), vartojama kartu su viena 5 mg everolimuzo tablete kartą per parą.
- Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, gydytojas gali sumažinti dozę.

Kaip vartoti šį vaistą

- Kapsules galite vartoti valgio metu arba nevalgius.
- Kapsulę prarykite visą, užgerdami vandeniu arba ištirpinę. Joms ištirpinti į mažą stiklinę įpilkite šaukštą vandens arba obuolių sulčių ir įdėkite kapsules į skystį jų nelaužydami ir netraiškydami. Palaikykite mažiausiai 10 minučių, tada maišykite mažiausiai 3 minutes, kad ištirpintumėte kapsulių apvalkalą. Išgerkite mišinį. Išgėrę įpilkite į stiklinę tą patį kiekį vandens ar obuolių sulčių, išmaišykite ir prarykite.
- Vartokite kapsules kasdien maždaug tuo pat metu.
- Globėjams negalima atidaryti kapsulių, kad nebūtų atidengtas kapsulės turinys.

Kiek laiko vartoti Kisplyx

Šį vaistą paprastai vartosite tol, kol bus nauda.

Ką daryti pavartojus per didelę Kisplyx dozę?

Pavartoję per didelę Kisplyx dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Kisplyx

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių tuo pat metu) norint kompensuoti praleistą dozę.

Ką daryti pamiršus pavartoti vaisto dozę, priklauso nuo to, kiek laiko liko iki kitos dozės vartojimo.

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko 12 valandų arba daugiau, vartokite praleistą dozę iš karto, kai tik prisiminsite. Po to vartokite kitą dozę įprastu metu.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau nei 12 valandų, praleistos dozės nevartokite. Po to vartokite kitą dozę įprastu metu.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Pastebėję bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui, Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo:

- tirpimo ar silpnumo pojūtis vienoje kūno pusėje, stiprus galvos skausmas, priepuolis, konfūzija, pasunkėjęs kalbėjimas, regos pakitimai arba svaigulys; tai gali rodyti insultą, kraujo išsiliejimą į smegenis arba žymaus kraujospūdžio padidėjimo poveikį smegenims;
- krūtinės skausmas arba spaudimas, skausmas rankose, nugaroje, kakle ar žandikaulyje, dusulys, greitas ar nereguliarus širdies plakimas, kosulys, pamėlusios lūpos ar pirštai, didelio nuovargio pojūtis; tai gali rodyti širdies sutrikimą, kraujo krešulį plaučiuose arba oro nuotėkį iš plaučių į krūtinę, dėl kurio plaučiai negali išsipūsti;
- stiprus skausmas pilve; tai gali sukelti žarnos sienos opa arba fistulę (ertmė žarnoje, kuri kaip vamzdelis jungiasi su kita kūno dalimi ar oda);
- juodos, deguto spalvos ar kraujingos išmatos arba kosėjimas krauju; tai gali rodyti vidinį kraujavimą;
- viduriavimas, pykinimas arba vėmimas; tai yra labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali tapti sunkus, jei dėl jo neteksite daug vandens, tai gali sukelti inkstų nepakankamumą. Gydytojas gali Jums skirti vaistą šiam šalutiniam poveikiui sumažinti.

Atsiradus bet kuriam pirmiau nurodytam šalutiniam poveikiui, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- didelis arba mažas kraujospūdis;
- apetito praradimas arba svorio kritimas;
- pykinimas ir vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nevirškinimas;
- didelio nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- užkimęs balsas;
- kojų patinimas;
- išbėrimas;
- sausa, peršinti ar uždegimo paveikta burna, keistas skonio jutimas;
- sąnarių arba raumenų skausmas;
- svaigulio pojūtis;
- plaukų slinkimas;
- kraujavimas (daugiausia iš nosies, tačiau taip pat kitų tipų kraujavimas, pvz., kraujas šlapime, kraujosruvos, kraujavimas iš dantenu ar žarnos sienelės);
- sutrikęs miegas;
- padidėjęs baltymo kiekis šlapime ir šlapimo infekcijos (padažnėjęs ir skausmingas šlapinimasis);
- galvos ir nugaros skausmas;
- plaštakų ir pėdų odos paraudimas, skaudėjimas ir patinimas (plaštakų ir pėdų sindromas);
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) kalio kiekis ir (sumažėjęs) kalcio kiekis, (padidėjęs) cholesterolio kiekis ir (padidėjęs) skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumas;
- susilpnėjusi skydliaukės veikla (nuovargis, svorio prieaugis, vidurių užkietėjimas, šalčio pojūtis, sausa oda);
- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje, dėl to gali atsirasti kraujosruvos ir pasunkėti žaizdų gijimas.

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kūno skysčių netekimas (dehidratacija);
- smarkus širdies plakimas;
- sausa oda, odos sustorėjimas ir niežėjimas;
- pilvo pūtimo pojūtis arba dujų kaupimasis žarnyne;
- širdies sutrikimai arba kraujo krešuliai plaučiuose (pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas) arba kituose organuose;
- bloga savijauta;
- insultas;
- tulžies pūslės uždegimas;
- išangės fistulė (kanalėlis, susidarantis tarp išangės ir aplink esančios odos);
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: kepenų fermentų, baltųjų kraujo ląstelių kiekio kraujyje (sumažėjęs), magnio kiekio kraujyje (sumažėjęs);
- pakitę inkstų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai ir inkstų nepakankamumas;
- padidėjęs lipazės ir amilazės (virškinime dalyvaujančių fermentų) aktyvumas.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- skausminga infekcija arba dirginimas greta išangės;
- mikroinsultas;
- kepenų pažeidimas;
- stiprus skausmas viršutinėje kairiojoje pilvo dalyje, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, šaltkrėčiu, pykinimu ir vėmimu;
- kasos uždegimas;
- žaizdų gijimo problemos;
- stiprus nugaros, krūtinės ar pilvo skausmas, susijęs su aortos sienelės plyšimu ir vidiniu kraujavimu.

Dažnis nežinomas (toliau nurodytas šalutinis poveikis nustatytas nuo lenvatinibo registravimo, tačiau jo pasireiškimo dažnis nežinomas)

- kitų tipų fistulės (nenormalūs kanalai tarp skirtingų kūno organų arba tarp odos bei po ja esančios struktūros, pvz., gerklės ir kvėpuojamosios gerklės [trachėjos]). Simptomai priklausytų nuo fistulės vietos. Jeigu Jums pasireiškė naujų ar neįprastų simptomų, pvz., kosulys ryjant, kreipkitės į gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kisplyx

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kisplyx sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lenvatinibas.
 - Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).
 - Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra kalcio karbonatas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, talkas. Kapsulės apvalkalo sudėtyje yra hipromeliozės, titano dioksido (E171), geltonojo geležies oksido (E172), raudonojo geležies oksido (E172). Užrašo rašalo sudėtyje yra šelako, juodojo geležies oksido (E172), kalio hidroksido, propilenglikolio.

Kisplyx išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Kisplyx 4 mg kietoji kapsulė: gelsvai raudonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 4 mg“.
- Kisplyx 10 mg kietoji kapsulė: geltonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 10 mg“.
- Kapsulės tiekiamos poliamido / aliuminio / PVC lizdinėse plokštelėse su išstumiamu apsauginiu aliuminio folijos sluoksniu dėžutėse po 30 kapsulių.

Registruotojas

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Vokietija

El. paštas: medinfo_de@eisai.net

Gamintojas

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Jungtinė Karalystė.

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

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)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.