

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisplyx 4 mg cietās kapsulas
Kisplyx 10 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kisplyx 4 mg cietās kapsulas

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

Kisplyx 10 mg cietās kapsulas

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kisplyx 4 mg cietās kapsulas

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

Kisplyx 10 mg cietās kapsulas

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kisplyx kombinācijā ar everolimu ir paredzēts progresējošas nieru šūnu karcinomas (*renal cell carcinoma* – RCC) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem pēc viena iepriekšēja vaskulārā endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) mērķterapijas kursa.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Lenvatiniba ieteicamā dienas deva ir 18 mg (viena 10 mg kapsula un divas 4 mg kapsulas) vienreiz dienā kombinācijā ar 5 mg everolima vienreiz dienā. Lenvatiniba dienas deva un, ja nepieciešams, everolima dienas deva jāmaina atbilstoši devas/toksicitātes kontroles plānam.

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

Ārstēšanas kurss jāturpina tik ilgi, kamēr ir klīnisks ieguvums vai līdz parādās nepieņemama toksicitāte.

Optimāla sliktas dūšas, vemšanas un caurejas medicīniska kontrole (t. i., ārstēšana jeb terapija) jāsāk pirms lenvatiniba lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas, tomēr, lai mazinātu nieru darbības traucējumu vai nieru mazspējas rašanās risku, aktīvi jāārstē kuņģa-zarnu trakta toksicitāte (skatīt sadaļu “Nieru mazspēja un darbības traucējumi” 4.4. apakšpunktā).

Devas pielāgošana

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

Toksicitātes gadījumā, kura, domājams, saistīta ar lenvatiniba lietošanu (skatīt 1. tabulu), pēc tam kad blakusparādības pārgājušas/mazinājušās līdz 0.–1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim, terapija jāatsāk ar samazinātu lenvatiniba devu, kā tas ieteikts 2. tabulā.

Toksicitātes gadījumā, kura, domājams, saistīta ar everolima lietošanu, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, jāsamazina uz devu lietošanu katru otro dienu vai jāpārtrauc pilnīgi (ieteikumu specifisku blakusparādību gadījumā skatīt everolima zāļu aprakstā).

Toksicitātes gadījumā, kura, domājams, saistīta gan ar lenvatinibu, gan everolimu, vispirms jāsamazina lenvatiniba lietošana (skatīt 2. tabulu), tikai tad everolima lietošana.

Ārstēšana ir jāpārtrauc dzīvībai bīstamu blakusparādību gadījumā (piemēram, 4. pakāpes), izņemot normai neatbilstošus laboratorisko analīžu rezultātus, kas nav vērtējami kā dzīvībai bīstami, tādā gadījumā tie jākontrolē tāpat kā smagas blakusparādības (piemēram, 3. pakāpes).

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

1. tabula. Blakusparādības, kuru gadījumā jāpielāgo lenvatiniba deva

Blakusparādība	Smagums	Darbība	Samazināt devu un atsākt lenvatiniba lietošanu
Hipertensija	3. pakāpe (neskatoties uz optimālu antihipertensīvo terapiju)	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0., 1. vai 2. pakāpei. Detalizētus norādījumus skatīt 3. tabulā 4.4. apakšpunktā
	4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
Proteinūrija	≥ 2 g/24 stundās	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz mazāk par 2 g/24 stundās
Nefrotiskais sindroms	-----	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
Nieru darbības traucējumi un mazspēja	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe*	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt

1. tabula. Blakusparādības, kuru gadījumā jāpielāgo lenvatiniba deva

Blakusparādība	Smagums	Darbība	Samazināt devu un atsākt lenvatiniba lietošanu
Sirdsdarbības traucējumi	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
PRES/RPLS	Jebkura pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Ja samazinās līdz 0.–1. pakāpei, apsvērt zāļu lietošanas atsākšanu ar samazinātu devu
Hepatotoksicitāte	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe*	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
Arteriālas trombembolijas	Jebkura pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
Asiņošana	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei
	4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
Kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistula	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
Ar kuņģa-zarnu traktu nesaistīta fistula	4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt
QT intervāla pagarināšanās	> 500 ms	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz < 480 ms vai sākotnējam stāvoklim
Caureja	3. pakāpe	Pārtraukt devas lietošanu	Samazinās līdz 0.–1. pakāpei vai sākotnējam stāvoklim
	4. pakāpe (neskatoties uz medicīnisku kontroli)	Pārtraukt zāļu lietošanu	Neatsākt

*4. pakāpes normai neatbilstoši laboratorisko analīžu rezultāti, kas nav vērtējami kā dzīvībai bīstami, jākontrolē tāpat kā smagas blakusparādības (piemēram, 3. pakāpes).

2. tabula. Devu pielāgošana salīdzinājumā ar ieteicamo lenvatiniba dienas devu^a

Devas līmenis	Dienas deva	Kapsulu skaits
Ieteicamā dienas deva	18 mg iekšķīgi vienreiz dienā	Viena 10 mg kapsula plus divas 4 mg kapsulas
Pirmā devas samazināšana	14 mg iekšķīgi vienreiz dienā	Viena 10 mg kapsula plus viena 4 mg kapsula
Otrā devas samazināšana	10 mg iekšķīgi vienreiz dienā	Viena 10 mg kapsula
Trešā devas samazināšana	8 mg iekšķīgi vienreiz dienā	Divas 4 mg kapsulas

^a: Dati par devām, kas mazākas par 8 mg, ir ierobežoti.

Īpašas pacientu grupas

Dati par kombinācijas lietošanu lielākajai daļai īpašo pacientu grupu nav pieejami. Tālākā informācija iegūta no klīniskās pieredzes par viena paša lenvatiniba lietošanu pacientiem ar diferencētu vairogdziedzera vēzi (*differentiated thyroid cancer* – DTC, skatīt Lenvima zāļu aprakstu).

Visiem pacientiem, izņemot tos, kam ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi (skatīt tālāk), ārstēšana jāsāk ar ieteicamo 18 mg lenvatiniba devu vienreiz dienā kopā ar 5 mg everolima, pēc tam devu papildus pielāgojot atbilstoši individuālajai panesībai.

Pacienti ar hipertensiju

Pirms ārstēšanas ar lenvatinibu asinsspiedienam jābūt labi kontrolētam, ārstēšanas laikā tas jādara regulāri (skatīt 4.4. apakšpunktu). Skatīt arī 4.8. apakšpunktu, "Citas īpašas pacientu grupas".

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Dati par kombinācijas lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* pakāpes) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh B* pakāpes) aknu darbības traucējumiem kombinācijas sākuma deva nav jāpielāgo aknu darbībai. Pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C* pakāpes) aknu darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 10 mg lenvatiniba vienreiz dienā kombinācijā ar everolima devu, kāda everolima zāļu aprakstā ieteikta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Turpmāka devas pielāgošana var būt nepieciešama atbilstoši individuālajai panesībai. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kombinācija lietojama tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz risku. Skatīt arī 4.8. apakšpunktu, "Citas īpašas pacientu grupas".

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma deva nav jāpielāgo nieru darbībai. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 10 mg lenvatiniba ar 5 mg everolima vienreiz dienā. Turpmāka devas pielāgošana var būt nepieciešama atbilstoši individuālajai panesībai. Lenvatiniba lietošana pacientiem ar terminālu nieru mazspēju nav pētīta, tāpēc šādiem pacientiem tā nav ieteicama. Skatīt arī 4.8. apakšpunktu, "Citas īpašas pacientu grupas".

Gados vecāki cilvēki

Sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši vecumam. Pieejamie dati par lietošanu ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt arī 4.8. apakšpunktu, "Citas īpašas pacientu grupas").

Pediātriskā populācija

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēto drošuma apsvērumu dēļ lenvatinibu nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lenvatiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Rase

Sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši rasei (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieejamie dati par lietošanu citas etniskās piederības pacientiem, izņemot balto vai aziātu rasi, ir ierobežoti (skatīt arī 4.8. apakšpunktu, "Citas īpašas pacientu grupas").

Ķermeņa masa, kas mazāka par 60 kg

Sākuma deva nav jāpielāgo atbilstoši ķermeņa masai. Pieejamie dati par lietošanu pacientiem ar RCC, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg, ir ierobežoti (skatīt arī 4.8. apakšpunktu, "Citas īpašas pacientu grupas").

Pacienti ar augstu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu

Pacienti, kuru Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 2 vai augstāks, nepiedalījās RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem ieguvuma/riska attiecība nav novērtēta.

Lietošanas veids

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

Cits variants: nepārlauztām vai nesaspīestām lenvatiniba kapsulām mazā glāzē var uzliet ēdamkaroti ūdens vai apelsīnu sulas, lai veidotu suspensiju. Kapsulas šķīdumā jāatstāj vismaz 10 minūtes un, lai izšķīdinātu kapsulu apvalkus, jāmaisā vismaz 3 minūtes. Suspensija jānorij. Pēc izdzeršanas glāzē jāielej tāds pats tilpums (viena ēdamkarote) ūdens vai apelsīnu sulas un vairākas reizes jāpaskalina. Papildu šķīdums jānorij.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipertensija

Ar lenvatinību ārstētiem pacientiem ziņots par hipertensiju, kas parasti novērota ārstēšanas kursa sākumā (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"). Pirms ārstēšanas ar lenvatinību asinsspiedienam (AS) jābūt labi kontrolētam, un, ja ir zināms, ka pacientam ir hipertensija, viņam ir jālieto antihipertensīvā terapija stabilās devās vismaz 1 nedēļu pirms lenvatiniba terapijas. Ir ziņots par nopietnām komplikācijām saistībā ar nepilnvērtīgi kontrolētu hipertensiju, tostarp aortas disekciju. Hipertensijas agrīna atklāšana un efektīva kontrole ir svarīga, lai samazinātu nepieciešamību pārtraukt lenvatiniba lietošanu un samazināt tā devu. Antihipertensīvo līdzekļu lietošana ir jāpārbauda, tiklīdz ir apstiprināts paaugstināts AS. AS jākontrolē pēc 1 nedēļu ilgas ārstēšanas ar lenvatinību, pēc tam ik pēc 2 nedēļām pirmos 2 mēnešus, tad katru mēnesi. Antihipertensīvā terapija ir jāizvēlas atbilstoši pacienta klīniskajai situācijai un standarta medicīniskajai praksei. Iepriekš normotensīvām personām, kurām tiek konstatēts paaugstināts AS, ir jāuzsāk monoterapija ar vienas no antihipertensīvo zāļu klašu zālēm. Pacientiem, kas jau lieto antihipertensīvās zāles, ja nepieciešams, var palielināt līdz šim lietoto zāļu devu vai arī pievienot vienu vai vairākus citas antihipertensīvās klases līdzekļus. Ja nepieciešams, hipertensija jāārstē atbilstoši ieteikumiem 3. tabulā.

3. tabula. Ieteicamā hipertensijas kontrole

Asinsspiediena (AS) līmenis	Ieteicamā darbība
Sistoliskais AS ≥ 140 mmHg līdz < 160 mmHg vai diastoliskais AS ≥ 90 mmHg līdz < 100 mmHg	Turpināt lenvatiniba lietošanu un sākt antihipertensīvo terapiju, ja pacientam tāda vēl nav ordinēta VAI Turpināt lenvatiniba lietošanu un palielināt pašreizējā antihipertensīvā līdzekļa devu vai sākt papildu antihipertensīvo terapiju
Sistoliskais AS ≥ 160 mmHg vai diastoliskais AS ≥ 100 mmHg, neskatoties uz optimālu antihipertensīvo terapiju	1. Pārtraukt lenvatiniba lietošanu. 2. Kad sistoliskais AS ≤ 150 mmHg, diastoliskais AS ≤ 95 mmHg un pacients vismaz 48 stundas lietojis stabilu antihipertensīvā līdzekļa devu, atsākt lenvatiniba lietošanu mazākā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Asinsspiediena (AS) līmenis	Ieteicamā darbība
Dzīvībai bīstamas sekas (ļaubdabīga hipertensija, neiroloģisks deficīts vai hipertensīvā krīze)	Indicēta neatliekama iejaukšanās. Pārtraukt lenvatiniba lietošanu un uzsākt atbilstošu medicīnisku kontroli

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Proteinūrija

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

Nieru mazspēja un darbības traucējumi

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par nieru darbības traucējumiem un nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"). Primārais konstatētais riska faktors bija kuņģa-zarnu trakta toksicitātes izraisīta dehidratācija un/vai hipovolēmija. Lai mazinātu nieru darbības traucējumu vai nieru mazspējas rašanās risku, aktīvi jāārstē kuņģa-zarnu trakta toksicitāte. Piesardzība jāievēro pacientiem, kas lieto līdzekļus ar iedarbību uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, jo tad kombinētās terapijas gadījumā ir potenciāli lielāks risks, ka attīstīsies akūta nieru mazspēja. Var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Sirdsdarbības traucējumi

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

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)/atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS)

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

Hepatotoksicitāte

Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem konstatētās blakusparādības, kas saistītas ar aknām un par ko ziņots visbiežāk, bija alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņots par aknu mazspēju un akūtu hepatītu ($< 1\%$; skatīt 4.8. apakšpunktu, "Atsevišķu

nevēlamo blakusparādību apraksts”). Par aknu mazspējas gadījumiem parasti ziņots pacientiem ar progresējošām metastāzēm aknās. Aknu funkcionālo testu rādītāji jākontrolē pirms ārstēšanas sākuma, pēc tam ik pēc 2 nedēļām pirmos 2 mēnešus, tad ārstēšanas laikā katru mēnesi. Hapatotoksicitātes gadījumā var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana, devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Arteriālas trombembolijas

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

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ir ziņots par nopietniem ar audzēju saistītiem asiņošanas gadījumiem, to skaitā letāliem asiņošanas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu, “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”). Pēcreģistrācijas uzraudzībā nopietna un letāla miega artērijas asiņošana biežāk tika novērota pacientiem ar anaplastisko vairogdziedzera karcinomu (*anaplastic thyroid carcinoma* – ATC) nekā ar DTC vai citu audzēja veidu. Ir jāapsver audzēja invāzijas/infiltrācijas pakāpe lielajos asinsvados (piemēram, miega artērijā), ņemot vērā iespējamo smagas asiņošanas risku, kas saistīts ar audzēja saraušanos/nekrozi pēc lenvatiniba terapijas. Daži asiņošanas gadījumi ir notikuši sekundāri pēc audzēja saraušanās un fistulas, piemēram, traheozofageālās fistulas, veidošanās. Ir ziņots par letālas intrakraniālas asiņošanas gadījumiem dažiem pacientiem ar vai bez metastāzēm smadzenēs. Ir ziņots arī par asiņošanu citās vietās, ne smadzenēs (piemēram, trahejā, intraabdomināli, plaušās).

Asiņošanas gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt devas lietošanu, pielāgot devu vai izbeigt zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu, 2. tabulu).

Kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistulas veidošanās

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

Ar kuņģa-zarnu traktu nesaistīta fistula

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

QT intervāla pagarināšanās

Ar lenvatinību ārstētiem pacientiem ziņots par lielāku QT/QTc intervāla pagarināšanās sastopamību nekā pacientiem, kas saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"). Elektrokardiogrammas jākontrolē visiem pacientiem, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, bradiaritmiju, kā arī pacientiem, kas lieto QT intervālu pagarināšanas zāles, piemēram, I a un III klases antiaritmiskos līdzekļus. Lenvatinība lietošana jāpārtrauc, ja QT intervāls pagarinās virs 500 ms. Pēc QTc intervāla pagarināšanās atgriešanās līdz < 480 ms vai sākotnējam stāvoklim lenvatinība lietošana jāatsāk ar samazinātu devu.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi, piemēram, hipokaliēmija, hipokalcēmija vai hipomagnēmija, paaugstina QT intervāla pagarināšanās risku, tāpēc visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jākontrolē un jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi. Jāapsver periodiska EKG un elektrolītu (magnija, kālija un kalcija) līmeņa kontrole terapijas laikā. Kalcija līmenis asinīs jākontrolē vismaz katru mēnesi, un lenvatinība kursa laikā vajadzības gadījumā kalcijš jāaizstāj. Vajadzības gadījumā, ņemot vērā smaguma pakāpi, EKG izmaiņas un hipokaliēmiju, lenvatinība devas lietošana jāpārtrauc vai jāpielāgo.

Vairogdziedzeri stimulējošā hormona nomākuma traucējumi/vairogdziedzera darbības traucējumi

Par hipotireozes attīstību ziņots pacientiem, ko ārstēja ar lenvatinību (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"). Vairogdziedzera funkcija jākontrolē pirms ārstēšanas ar lenvatinību un regulāri lenvatinība lietošanas laikā. Hipotireoze jāārstē atbilstoši standarta medicīniskajai praksei, lai uzturētu eutireoīdu stāvokli.

Lenvatinibs vājina eksogēnu vairogdziedzera hormonu nomākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"). Regulāri jākontrolē vairogdziedzeri stimulējošā hormona (*Thyroid Stimulating Hormone – TSH*) līmenis un jāpielāgo vairogdziedzera hormonu aizstājterapija, lai sasniegtu atbilstošu TSH līmeni, saskaņā ar pacienta terapijas mērķi.

Caureja

Ar lenvatinību ārstētiem pacientiem ziņots par caureju, kas parasti novērota ārstēšanas kursa sākumā (skatīt 4.8. apakšpunktu, "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"). Caurejas gadījumā ir nepieciešama tūlītēja medicīniska kontrole, lai novērstu dehidratāciju. Lenvatinība lietošana ir jāpārtrauc gadījumā, ja saglabājas 4. pakāpes caureja, neskatoties uz medicīnisku kontroli.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Nav veikti oficiāli pētījumi par lenvatinība ietekmi uz brūču dzīšanu. Par traucētu brūču dzīšanu ir ziņots pacientiem, kuri lieto lenvatinību. Ir jāapsver lenvatinība lietošanas pārtraukšana uz laiku pacientiem, kuriem veic nopietnas ķirurģiskās procedūras. Ir pieejama ierobežota klīniskā pieredze par laiku līdz lenvatinība lietošanas atsākšanai pēc nopietnas ķirurģiskās procedūras. Tāpēc lēmums par lenvatinība lietošanas atsākšanu pēc nopietnas ķirurģiskās procedūras ir jāpamato ar atbilstošas brūču dzīšanas klīnisko pamatojumu.

Īpašas pacientu grupas

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz lenvatinību

Kīmijterapijas līdzekļi

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

Lenvatinība ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 substrāti

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

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lenvatinibs izdalās cilvēka pienā. Lenvatinibs un tā metabolīti izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem, tāpēc lenvatinibs ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lenvatinība un everolīma kombinētas lietošanas drošuma profila pamatā ir dati par 62 personām, un tas ļauj raksturot tikai biežas nevēlamās blakusparādības RCC pacientiem. Nevēlamās

blakusparādības, kas apkopotas šajā apakšpunktā, pamatotas ar kombinētiem drošuma datiem par 62 RCC pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu) un 458 DTC pacientiem (skatīt Lenvima zāļu aprakstu).

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības RCC un DTC pacientu populācijā (rodas $\geq 30\%$ pacientu) bija caureja (80,6%), hipertensija (70,1%)*, nogurums (59,7%), samazināta ēstgriba (53,7%), ķermeņa masas samazināšanās (52,6%)*, vemšana (48,4%), slikta dūša (45,2%), proteinūrija (38,9%)*, stomatīts (36,9%)*, galvassāpes (35,8%)*, disfonija (35,6%)*, palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPE) (34,1%)*, perifēra tūska (33,9%) un hiperholesterinēmija (30,6%). Hipertensija un proteinūrija rodas lenvatiniba kursa sākumā (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.8. apakšpunktu, “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”; ar zvaigznīti apzīmētie biežuma rādītāji ir no DTC pacientu populācijas).

Vissvarīgākās nopietnās blakusparādības bija nieru mazspēja un nieru darbības traucējumi (11,3%), arteriāla trombembolija (3,9%)*, sirds mazspēja (1,6%), cerebrāla asiņošana (1,6%), intrakraniāla audzēja asiņošana (0,7%)*, PRES/RPLS (0,2%)* un aknu mazspēja (0,2%)* (ar zvaigznīti apzīmētie biežuma rādītāji ir no DTC pacientu populācijas).

Pētījumā RCC (skatīt 5.1. apakšpunktu) nevēlamo blakusparādību dēļ devu samazināja 67,7% pacientu, bet 18 pacienti (29,0%) ārstēšanos pārtrauca. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 5\%$), kuru dēļ devu samazināja grupā, ko ārstēja ar lenvatinibu plus everolimu, bija caureja (21,0%), trombocitopēnija (6,5%) un vemšana (6,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā par RCC un DTC pētījumiem

Līdzīgas nevēlamās blakusparādības tika novērotas klīniskajos pētījumos par RCC un DTC. Nevēlamās blakusparādības, kas biežāk attīstījās kombinētās terapijas gadījumā, salīdzinot ar lenvatiniba lietošanu monoterapijā, bija hipotireoze (arī paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs), hiperholesterinēmija un stipra caureja.

4. tabulā norādītas RCC un DTC klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar lenvatiniba pēcreģistrācijas lietošanu.

Biežums definēts šādi:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);
- nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula. Ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem ziņotās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija*)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija		Perineāls abscess	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^a	Limfopēnija ^a	Liesas infarkts	
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipotireoze ^{**} Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs ^{***}			

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA terminoloģija*)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokalcēmija [‡] Hiperholesterinēmija ^{b**} Hipokaliēmija Samazināta ēstgriba Samazināta ķermeņa masa	Dehidratācija Hipomagnēmija ^b		
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs			
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes Garšas sajūtas traucējumi	Cerebrovaskulāri traucējumi	Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms Monoparēze Pārejoša išēmiska lēkme	
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda infarkts ^{c, †} Sirds mazspēja Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā Samazināta izsviedes frakcija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana ^{d, †, ‡} Hipertensija ^{e, ‡} Hipotensija		Aortas disekcija ^{***}	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Disfonija	Plaušu embolija [†]	Pneimotorakss	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{***} Sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā ^f Vemšana Slikta dūša Mutes iekaisums ^g Sāpes mutē ^h Aizcietējums Dispepsija Sausa mute	Tūpļa fistula Flatulence Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis	Pankreatīts	

Orgānu sistēmu klasifikācija (<i>MedDRA</i> terminoloģija*)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās [†] Hipoalbuminēmija [‡] Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās [†] Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs Aknu darbības traucējumi Gamma-glutamiltansferāzes līmeņa paaugstināšanās ^k Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs [‡] Holecistīts	Hepatocelulārs bojājums/hepatīts ⁱ	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms Plaukstu eritēma Izsitumi Alopēcija	Hiperkeratoze		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā Locītavu sāpes Muskuļu sāpes Sāpes ekstremitātēs Skeleta-muskuļu sāpes			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija [†]	Nieru mazspēja ^{†, ‡, †} Nieru darbības traucējumi [†] Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs Urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs	Nefrotiskais sindroms	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Astēnija Perifēra tūska	Savārgums	Traucēta dzīšana ^{***}	Ar kuņģa-zarnu traktu nesaistīta fistula ^k

* Medicīniskās vārdnīcas reglamentējošo pasākumu īstenošanai (*Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*) 17.1. versija. Ieteicamie termini piešķirti mērķa orgāna visatbilstošākai orgānu sistēmu klasei.

** Šīs nevēlamās blakusparādības biežāk attīstījās kombinētās terapijas gadījumā salīdzinājumā ar lenvatiniba lietošanu monoterapijā.

*** Konstatēts no lenvatiniba pēcreģistrācijas lietošanas.

† Ietver gadījumus ar letālu iznākumu.

‡ Plašāku raksturojumu skatīt 4.8. apakšpunktā, "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

Apvienoti tālāk norādītie termini.

a Trombocitopēnija ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu. Limfopēnija ietver limfopēniju un samazinātu limfocītu skaitu.

- b Hipomagnēmija ietver hipomagnēmiju un samazinātu magnija daudzumu asinīs.
- c Hiperholesterinēmija ietver hiperholesterinēmiju un paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.
- d Miokarda infarkts ietver miokarda infarktu un akūtu miokarda infarktu.
- e Asiņošana ietver deguna asiņošanu, asins sļaušanu, hematūriju, kontūziju, hematohēziju, smaganu asiņošanu, petehijas, plaušu asiņošanu, rektālu asiņošanu, asinis urīnā, hematomu, vaginālu asiņošanu, konjunktīvas asiņošanu, hemoroidālu asiņošanu, intrakraniāla audzēja asiņošanu, balsenes asiņošanu, ekhimozes, palielinātu zilumu veidošanās tendenci, asiņošanu pēc manipulācijām, purpuru, ādas asiņošanu, aneirismas plīsumu, artēriju asiņošanu, acs asiņošanu, kuņģa asiņošanu, hemorāģisko gastroduodenītu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, asiņu vemšanu, asiņošanu, hemorāģisku insultu, melēnu, metrorāģiju, naga gultnes asiņošanu, hemotoraksu, asiņošanu pēcmenopauzes periodā, hemorāģisko proktītu, hematomu nierēs, liesas asiņošanu, skabargveida asiņošanu, subrahnoidālu asinsizplūdumu, trahejas asiņošanu, audzēja asiņošanu.
- f Hipertensija ietver hipertensiju, hipertonisko krīzi, paaugstinātu diastolisko asinsspiedienu un paaugstinātu asinsspiedienu.
- g Sāpes kuņģa-zarnu traktā un vēderā ietver diskomforta sajūtu vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera sāpīgumu, diskomforta sajūtu epigastrijā un sāpes kuņģa-zarnu traktā.
- h Mutes iekaisums ietver aftozu čūlu, stomatītu, glosītu, čūlas mutē un gļotādas iekaisumu.
- i Sāpes mutē ietver sāpes mutē, glosodīniju un orofaringeālas sāpes.
- j Hepatocelulārs bojājums un hepatīts ietver zāļu izraisītu aknu bojājumu, aknu steatozi un holestātisku aknu bojājumu.
- k Nieru mazspēja ietver akūtu prerenālu mazspēju, nieru mazspēju, akūtu nieres bojājumu un nieru tubulāro nekrozi.
- l Ar kuņģa-zarnu traktu nesaistītas fistulas ietver gadījumus, kad fistulas novērotas ārpus kuņģa un zarnu trakta, piemēram, trahejas, trahejas-barības vada, barības vada, sieviešu dzimumorgānu trakta un ādas fistula.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) hipertensiju novēroja 41,9 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā (3. pakāpes un 4. pakāpes hipertensijas sastopamība bija 12,9 %) un 10,0 % pacientu everolima terapijas grupā (3. pakāpes un 4. pakāpes hipertensijas sastopamība bija 2,0 %). Mediānais laiks līdz blakusparādības sākumam bija 4,9 nedēļas (jebkuras pakāpes) un 6,9 nedēļas (≥ 3 . pakāpes) ar lenvatinibu plus everolimu ārstēto pacientu grupā.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) hipertensiju (tai skaitā hipertensiju, hipertonisko krīzi, paaugstinātu diastolisko asinsspiedienu un paaugstinātu asinsspiedienu) novēroja 72,8 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 16,0 % pacientu placebo grupā. Mediānais laiks līdz blakusparādības sākumam ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 16 dienas. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes blakusparādības (tai skaitā 1 blakusparādība bija 4. pakāpes) attīstījās 44,4 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 3,8 % pacientu, kas saņēma placebo. Lielākā daļā gadījumu iznākums bija atveseļošanās vai blakusparādības izzušana pēc devas lietošanas pārtraukšanas vai samazināšanas, kas attiecīgi notika 13,0 % un 13,4 % pacientu. Hipertensijas dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 1,1 % pacientu.

Proteinūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) proteinūriju novēroja 30,6 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā (8,1 % tā bija ≥ 3 . pakāpes) un 14,0 % pacientu everolima terapijas grupā (2,0 % tā bija ≥ 3 . pakāpes). Mediānais laiks līdz proteinūrijas sākumam bija 6,1 nedēļa (jebkuras pakāpes) un 20,1 nedēļa (≥ 3 . pakāpes) ar lenvatinibu plus everolimu ārstēto pacientu grupā. Proteinūrijas dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 4,8 % pacientu.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) proteinūriju novēroja 33,7 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 3,1 % pacientu placebo grupā. Mediānais laiks līdz blakusparādības sākumam bija 6,7 nedēļas. 3. pakāpes blakusparādības radās 10,7 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu un nevienam

placebo saņēmumšajam pacientam. Lielākā daļā gadījumu iznākums bija atveseļošanās vai blakusparādības izzušana pēc devas lietošanas pārtraukšanas vai samazināšanas, kas attiecīgi notika 16,9 % un 10,7 % pacientu. Proteinūrijas dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 0,8 % pacientu.

Nieru mazspēja un nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) lenvatiniba plus everolima terapijas grupā 8,1 % pacientu attīstījās nieru mazspēja un 3,2 % pacientu attīstījās nieru darbības traucējumi (9,7 % pacientu bija 3. pakāpes nieru mazspēja vai nieru darbības traucējumi). Everolima monoterapijas grupā 2,0 % pacientu attīstījās nieru mazspēja (2,0 % tā bija 3. pakāpes).

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) 5,0 % pacientu attīstījās nieru mazspēja un 1,9 % pacientu attīstījās nieru darbības traucējumi (3,1 % pacientu bija \geq 3. pakāpes nieru mazspējas vai nieru darbības traucējumi). Placebo grupā nieru mazspēja vai nieru darbības traucējumi attīstījās 0,8 % pacientu (0,8 % bija \geq 3. pakāpe).

Sirdsdarbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) samazinātu izsviedes frakciju/sirds mazspēju novēroja 4,8 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā (3,2 % tā bija \geq 3. pakāpes) un 4,0 % pacientu everolima terapijas grupā (2,0 % tā bija \geq 3. pakāpes). Mediānais laiks līdz samazinātas izsviedes frakcijas un sirds mazspējas sākumam bija 15,7 nedēļas (jebkuras pakāpes) un 32,8 nedēļas (\geq 3. pakāpes) ar lenvatinibu plus everolimu ārstēto pacientu grupā.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) samazinātu izsviedes frakciju/sirds mazspēju novēroja 6,5 % pacientu lenvatiniba terapijas grupā (1,5 % tā bija \geq 3. pakāpes) un 2,3 % pacientu placebo grupā (neviens gadījums nebija \geq 3. pakāpes).

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)/atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) bija 1 PRES gadījums (3. pakāpes) ar lenvatinibu ārstēto pacientu grupā, kas radās pēc 18,4 ārstēšanas nedēļām. Nav ziņots par gadījumiem ar lenvatinibu plus everolimu ārstēto pacientu grupā vai everolima monoterapijas grupā.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) bija 1 PRES gadījums (2. pakāpes) ar lenvatinibu ārstēto pacientu grupā, bet ziņojumu par gadījumiem placebo grupā nebija.

No 1166 ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem 4 gadījumos (0,3 %) novēroja PRES (0,3 % tas bija 3. vai 4. pakāpes), kas izzuda pēc ārstēšanas un/vai devas lietošanas pārtraukšanas vai pēc zāļu lietošanas pilnīgas pārtraukšanas.

Hepatotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) ar aknām saistītās blakusparādības, par kurām ziņoja visbiežāk, lenvatiniba plus everolima terapijas grupā bija aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, tai skaitā alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (9,7 %), aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (4,8 %), sārmainās fosfatāzes (4,8 %) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (3,2 %). Mediānais laiks, līdz sākās ar aknām saistīti notikumi, lenvatiniba plus everolima terapijas grupā bija 6,7 nedēļas (jebkuras pakāpes) un 14,2 nedēļas (\geq 3. pakāpes). Ar aknām saistītās 3. pakāpes blakusparādības attīstījās 3,2 % ar lenvatinibu plus everolimu ārstēto pacientu. Ar aknām saistīto blakusparādību dēļ devu lietošanu pārtrauca vai devu samazināja attiecīgi 1,6 % un 1,6 % pacientu, bet ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 3,2 % pacientu.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) ar aknām saistītās blakusparādības, par kurām ziņoja visbiežāk, bija hipoalbuminēmija (9,6 % lenvatiniba grupā, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā) un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, tai skaitā, alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (7,7 % lenvatiniba grupā, salīdzinot ar 0 placebo grupā), aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās (6,9 % lenvatiniba grupā, salīdzinot ar 1,5 % placebo grupā) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (1,9 % lenvatiniba grupā, salīdzinot ar 0 placebo grupā). Mediānais laiks, līdz sākās ar aknām saistītās blakusparādības, ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 12,1 nedēļa. Ar aknām saistītās

3. pakāpes vai augstākas pakāpes blakusparādības (tostarp 1 gadījumā bija 5. pakāpes aknu mazspēja) radās 5,4 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,8 % pacientu, kas saņēma placebo. Ar aknām saistīto blakusparādību dēļ devu lietošanu pārtrauca vai devu samazināja attiecīgi 4,6 % un 2,7 % pacientu, bet ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 0,4 % pacientu.

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

Arteriālas trombembolijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) 1,6 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā novēroja arteriālus trombemboliskus notikumus. Laiks līdz sākumam bija 69,6 nedēļas. Everolima grupā par arteriālu trombemboliju ziņots 6,0 % pacientu (4,0 % tā bija ≥ 3 . pakāpes). DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) par arteriāliem trombemboliskiem notikumiem ziņots 5,4 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 2,3 % pacientu placebo grupā.

No 1166 ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem 5 gadījumos (0,4 %) novēroja arteriālo trombemboliju (3 miokarda infarkta gadījumi un 2 cerebrovaskulāru traucējumu gadījumi) ar letālu iznākumu.

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) asiņošanu novēroja 38,7 % (8,1 % tā bija ≥ 3 . pakāpes) pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā. Blakusparādības ar rašanās sastopamību $\geq 2,0$ % bija deguna asiņošana (22,6 %), hematūrija (4,8 %), hematoma (3,2 %) un kuņģa asiņošana (3,2 %). Mediānais laiks, līdz pirmo reizi sākās blakusparādība, bija 10,2 nedēļas (jebkuras pakāpes) un 7,6 nedēļas (≥ 3 . pakāpes) lenvatiniba plus everolima terapijas grupā. Smagas asiņošanas biežuma rādītājs bija 4,8 % (cerebrāla asiņošana, kuņģa asiņošana un hemartroze). Asiņošanas notikumu dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca 3,2 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā. Bija viens letāls cerebrālas asiņošanas gadījums ar lenvatinibu plus everolimu ārstēto pacientu grupā un viens letāls intrakraniālas asiņošanas gadījums ar lenvatinibu ārstēto pacientu grupā.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) par asiņošanu ziņoja 34,9 % (1,9 % bija ≥ 3 . pakāpe) ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 18,3 % (3,1 % bija ≥ 3 . pakāpe) pacientu, kas saņēma placebo. Blakusparādības, kuru rašanās sastopamība $\geq 0,75$ % vairāk nekā placebo grupā, bija deguna asiņošana (11,9 %), hematūrija (6,5 %), zilumu veidošanās (4,6 %), smaganu asiņošana (2,3 %), hematohezijs (2,3 %), rektāla asiņošana (1,5 %), hematoma (1,1 %), hemoroidāla asiņošana (1,1 %), balsenes asiņošana (1,1 %), petehijas (1,1 %) un intrakraniāla audzēja asiņošana (0,8 %). Šajā pētījumā bija 1 letāls intrakraniālas asiņošanas gadījums no 16 pacientiem, kuri lietoja lenvatinibu un kuriem sākotnēji bija metastāzes CNS.

Mediānais laiks, līdz pirmo reizi sākās blakusparādība, ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 10,1 nedēļa. Starp pacientiem, ko ārstēja ar lenvatinibu un placebo, nenovēroja atšķirības nopietnu blakusparādību sastopamības rādītājos (3,4 %, salīdzinot ar 3,8 %), blakusparādībās, kuru dēļ ārstēšanu pārtrauca priekšlaikus (1,1 %, salīdzinot ar 1,5 %), vai blakusparādībās, kuru dēļ pārtrauca devas lietošanu (3,4 %, salīdzinot ar 3,8 %) vai devu samazināja (0,4 %, salīdzinot ar 0).

No 1166 ar lenvatinibu ārstētiem pacientiem 3. vai augstākas pakāpes asiņošana tika novērota 2 % pacientu, 3 pacientiem (0,3 %) bija 4. pakāpes asiņošana, bet 5 pacientiem (0,4 %) bija 5. pakāpes blakusparādība, tai skaitā, arteriāla asiņošana, hemorāģisks insults, intrakraniāla audzēja asiņošana, asins spļaušana un audzēja asiņošana.

Hipokalcēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu "OT intervāla pagarināšanās")

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) hipokalcēmiju novēroja 8,1 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā (3,2 % tā bija ≥ 3 . pakāpes) un 4,0 % pacientu everolima terapijas grupā (nevienam tā nebija ≥ 3 . pakāpes). Mediānais laiks līdz hipokalcēmijas sākumam bija 28,3 nedēļas (jebkuras pakāpes) un 45,9 nedēļas (≥ 3 . pakāpes) lenvatiniba plus everolima terapijas grupā. Bija viens 4. pakāpes ārstēšanas dēļ radušās blakusparādības (*treatment-emergent adverse event* – TEAE)

gadījums. Nebija neviena gadījuma, kad hipokalcēmijas dēļ kādam būtu jāsamazina deva vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, tāpat neviens pacients hipokalcēmijas dēļ ārstēšanu nepārtrauca pilnīgi.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) par hipokalcēmiju ziņoja 12,6 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu, bet nebija neviena gadījuma placebo grupā. Mediānais laiks, līdz pirmo reizi sākās blakusparādība, ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 11,1 nedēļa. 3. vai 4. smaguma pakāpes blakusparādības radās 5,0 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0 pacientu, kas saņēma placebo. Lielākā daļa blakusparādību izzuda pēc balstterapijas, nepārtraucot devu lietošanu vai nesamazinot devas, kas notika attiecīgi 1,5 % un 1,1 % pacientu; 1 pacientam ar 4. pakāpes hipokalcēmiju ārstēšanu pārtrauca pilnīgi.

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

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) 1,6 % plīsuša apendicīta gadījumu (3. pakāpes) novēroja lenvatiniba plus everolima terapijas grupā; nav ziņots par šādiem gadījumiem lenvatiniba vai everolima terapijas grupā.

DTC pētījumā kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulu veidošanās gadījumus novēroja 1,9 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 0,8 % pacientu placebo grupā.

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

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

QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) QTc intervāla pagarināšanos par vairāk nekā 60 ms novēroja 11 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā. QTc intervāla garāka par 500 ms sastopamība lenvatiniba plus everolima terapijas grupā bija 6 %. Nav ziņots par QTc intervāla pagarināšanos, kas ir lielāka par 500 ms vai kas pagarinājās par vairāk nekā 60 ms everolima terapijas grupā.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) par QT/QTc intervāla pagarināšanos ziņoja 8,8 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu un 1,5 % pacientu placebo grupā. QTc intervāla pagarināšanās virs 500 ms sastopamība ar lenvatinibu ārstētajiem pacientiem bija 2 %, bet ziņojumu par gadījumiem placebo grupā nebija.

Vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu, "Vairogdziedzeri stimulējošā hormona nomākuma traucējumi/vairogdziedzera darbības traucējumi") (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) hipotireozi novēroja 24 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā un 2,0 % pacientu everolima terapijas grupā. Visi hipotireozes gadījumi lenvatiniba plus everolima terapijas grupā bija 1. pakāpes vai 2. pakāpes. Pacientiem ar normālu TSH līmeni sākotnējā stāvoklī TSH līmeņa paaugstināšanos pēc sākotnējā stāvokļa novēroja 60,5 % ar lenvatinibu plus everolimu ārstēto pacientu, bet nevienam no pacientiem, kas saņēma tikai everolimu.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) 88 % no visiem pacientiem sākuma stāvokļa TSH līmenis bija zemāks par vai vienāds ar 0,5 mV/l. No pacientiem, kam sākuma stāvoklī bija normāls TSH līmenis, TSH līmeņa paaugstināšanos virs 0,5 mV/l pēc sākotnējā stāvokļa novēroja 57 % ar lenvatinibu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 14 % ar placebo ārstēto pacientu.

Caureja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) caureju novēroja 80,6 % pacientu lenvatiniba plus everolima terapijas grupā (21,0 % tā bija \geq 3. pakāpes) un 34,0 % pacientu everolima terapijas grupā (2,0 % tā bija \geq 3. pakāpes). Mediānais laiks līdz blakusparādības sākumam bija 4,1 nedēļa (jebkuras pakāpes) un 8,1 nedēļa (\geq 3. pakāpes) lenvatiniba plus everolima terapijas grupā. Caureja bija visbiežākais devas lietošanas pārtraukšanas/samazināšanas iemesls, un tas atkārtojās, neskatoties uz devas samazināšanu. Caurejas gadījumā zāļu lietošana tika pārtraukta pilnīgi vienam pacientam.

DTC pētījumā (skatīt Lenvima zāļu aprakstu) caureju novēroja 67,4 % pacientu lenvatiniba terapijas grupā (9,2 % tā bija ≥ 3 . pakāpes) un 16,8 % pacientu placebo grupā (neviens gadījums nebija ≥ 3 . pakāpes).

Pediatriskā populācija

Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem ar RCC ir ierobežoti. Tomēr ≥ 75 gadus veciem DTC pacientiem bija lielāka 3. vai 4. pakāpes hipertensijas, proteinūrijas, samazinātas ēstgribas un dehidratācijas iespējamība.

Dzimums

No pacientiem ar DTC sievietēm bija lielāka hipertensijas (arī 3. vai 4. pakāpes hipertensijas), proteinūrijas un PPE sastopamība, bet vīriešiem bija lielāka samazinātas sirds izsviedes frakcijas, kuņģa-zarnu trakta perforācijas un fistulas veidošanās sastopamība.

Etniskā piederība

Dati par aziātu rases pacientiem ar RCC ir ierobežoti. Tomēr aziātu rases pacientiem ar DTC bija lielāka perifērās tūskas, hipertensijas, noguruma, PPE, proteinūrijas, trombocitopēnijas un vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās asinīs sastopamība nekā baltās rases pacientiem.

Sākotnēja hipertensija

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

Sākotnējs diabēts

RCC gadījumā pacientiem ar sākotnēju diabētu bija lielāka 3. vai 4. pakāpes hipertensijas, hipertrigliceridēmijas un akūtas nieru mazspējas sastopamība.

Aknu darbības traucējumi

Dati par RCC pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Tomēr DTC gadījumā pacientiem ar sākotnējiem aknu darbības traucējumiem bija lielāka hipertensijas un PPE, kā arī 3. vai 4. pakāpes hipertensijas, astēnijas, noguruma un hipokalcēmijas sastopamība nekā pacientiem ar normālu aknu darbību.

Nieru darbības traucējumi

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

Pacienti ar ķermeņa masu < 60 kg

Dati par pacientiem ar RCC un ķermeņa masu < 60 kg ir ierobežoti. Tomēr DTC gadījumā pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 60 kg) bija lielāka PPE, proteinūrijas, 3. vai 4. pakāpes hipokalcēmijas un hiponatrēmijas sastopamība, kā arī nosliece uz lielāku 3. vai 4. pakāpes samazinātas ēstgribas sastopamību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināžu inhibitori, ATĶ kods: L01XE29

Darbības mehānisms

Lenvatinibs ir receptoru tirozīna kināzes (RTK) inhibitors, kas selektīvi inhibē vaskulārā endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) receptoru VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) un VEGFR3 (FLT4) kināzes aktivitāti, kā arī citas ar proangiogēno un onkogēno ceļu saistītās RTK, piemēram, fibroblastu augšanas faktora (*fibroblast growth factor* – FGF) receptoru FGFR1, 2, 3 un 4, trombocītu izcelsmes augšanas faktora (*platelet derived growth factor* – PDGF) receptoru PDGFR α , KIT un RET. Lenvatiniba un everolima kombinācija uzrādīja palielinātu antiangiogēno un pretaudzēja aktivitāti, salīdzinot ar katrām zālēm atsevišķi, par to liecināja samazināta cilvēka endotēlija šūnu proliferācija, kanāliņu veidošanās un VEGF signalizēšana *in vitro* un samazināts audzēja apjoms pelēm cilvēka nieru šūnu vēža ksenotransplantātu modeļos.

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

Hipotireozes darbības mehānisms nav pilnībā izskaidrots.

Darbības mehānisms hiperholesterinēmijas pasliktināšanās ziņā, lietojot kombināciju, nav pētīts tieši un nav pilnībā izskaidrots.

Lai gan nav pētīts tieši, tiek postulēts, ka caurejas pasliktināšanās darbības mehānisms, lietojot kombināciju, tiek mediēts, traucējot zarnu funkciju saistībā ar atsevišķu komponentu darbības mehānismu: VEGF/VEGFR un c-KIT inhibīciju no lenvatiniba puses kopā ar mTOR/NHE3 inhibīciju no everolima puses.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lai noteiktu lenvatiniba drošumu un efektivitāti, lietojot to vienu pašu vai arī kombinācijā ar everolimu, cilvēkiem ar nerezecējamu progresējušu vai metastātisku RCC, tika veikts daudzcentru, randomizēts, atklāta plānojuma pētījums. Pētījumu veidoja 1. b fāze – devas piemeklēšana un 2. fāzes

daļa. 1. b fāzes daļā piedalījās 11 pacienti, kas saņēma 18 mg lenvatiniba plus 5 mg everolima kombināciju. 2. fāzes daļā kopā iesaistīja 153 pacientus ar nerezecējamu progresējušu vai metastātisku RCC pēc 1 iepriekšēja VEGF mērķterapijas kursa. Kopā 62 pacienti saņēma lenvatiniba un everolima kombināciju ieteiktajā devā. Daļa no prasībām pacientiem bija šādas: histoloģisks apstiprinājums par dominējošu nepārprotamu šūnu RCC, radiogrāfisks pierādījums par slimības progresēšanu atbilstoši Norobežotu audzēju atbildreakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* – RECIST) 1.1. versijai, viens iepriekšējs VEGF mērķterapijas kurss un Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējuma (*Performance Status* – PS) rādītājs 0 vai 1.

Pacientus attiecībā 1:1:1 nejaušināti iedalīja vienā no 3 grupām: 18 mg lenvatiniba plus 5 mg everolima, 24 mg lenvatiniba vai 10 mg everolima. Pacientus stratificēja pēc hemoglobīna līmeņa (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl vīriešiem un $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl sievietēm) un koriģētā kalcija līmeņa serumā (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl). Vidējās dienas devas mediāna kombinācijas grupā uz pētījuma dalībnieku bija 13,5 mg lenvatiniba (75,0 % no paredzētās 18 mg devas) un 4,7 mg everolima (93,6 % no paredzētās 5 mg devas). Augstākais devas līmenis kombinācijas grupā bija 18 mg 29 % pacientu, 14 mg 31 % pacientu, 10 mg 23 % pacientu, 8 mg 16 % pacientu un 4 mg 2% pacientu.

No 153 pacientiem, ko nejaušināti iedalīja grupās, 73 % bija vīrieši, mediānais vecums bija 61 gads, 37 % bija 65 gadus veci vai vecāki, 7 % bija 75 gadus veci vai vecāki un 97 % bija baltās rases pārstāvji. Metastāzes bija 95 % pacientu, bet nerezecējama progresējusi slimība bija 5 % pacientu. Visiem pacientiem sākumstāvokļa ECOG PS bija vai nu 0 (55 %), vai 1 (45 %) ar līdzīgu izplatību visās 3 terapijas grupās. Slouna–Keteringa Memoriālā vēža centra (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center* – MSKCC) zemu izdzīvotības iespējamības rādītāju (*poor risk*) novēroja 39 % pacientu lenvatiniba plus everolima grupā, 44 % pacientu lenvatiniba grupā un 38 % pacientu everolima grupā. Starptautiskā mRCC datubāzu konsorcijs (*International mRCC Database Consortium* – IMDC) zemu izdzīvotības iespējamības rādītāju novēroja 20 % pacientu lenvatiniba plus everolima grupā, 23 % pacientu lenvatiniba grupā un 24 % pacientu everolima grupā. Mediānais laiks no diagnozes noteikšanas līdz pirmajai devai bija 32 mēneši lenvatiniba plus everolima grupā, 33 mēneši lenvatiniba grupā un 26 mēneši everolima grupā. Visi pacienti bija ārstēti ar 1 iepriekšēju VEGF inhibitoru; 65 % ar sunitinibu, 23 % ar pazopanibu, 4 % ar tivozanibu, 3 % ar bevacizumabu un pa 2 % ar sorafenibu vai aksitinibu.

Primārais efektivitātes rezultāta kritērijs, ko noteica pēc pētnieka novērtētas audzēja atbildreakcijas, bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS) lenvatiniba plus everolima grupā, salīdzinot ar everolima grupu, un lenvatiniba grupā, salīdzinot ar everolima grupu. Citi efektivitātes rezultāta kritēriji bija kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) un pētnieka novērtēts objektīvās atbildreakcijas koeficients (*objective response rate* – ORR). Audzēja novērtējumu skaitļos izteica pēc RECIST 1.1. versijas.

Lenvatiniba plus everolima grupā konstatēja statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku uzlabojumu PFS rādītājā, salīdzinot ar everolima grupu (skatīt 5. tabulu un 1. attēlu). *Post hoc* pētniecības analīzes rezultāti par ierobežotu skaitu pacientu katrā apakšgrupā liecina, ka pozitīvais efekts uz PFS bija vērojams neatkarīgi no tā, kurš iepriekšējs pret VEGF mērķētais terapijas līdzeklis izmantots: sunitinibs (riska attiecība [*Hazard ratio* – HR] = 0,356 [95 % TI: 0,188, 0,674] vai citi terapijas līdzekļi (HR = 0,350 [95 % TI: 0,148, 0,828]). Arī lenvatiniba grupā konstatēja uzlabojumu PFS rādītājā, salīdzinot ar everolima grupu. Garāka kopējā dzīvildze bija lenvatiniba plus everolima grupā (skatīt 5. tabulu un 2. attēlu). OS analīzi pētījumā neveica.

Kombinācijas terapeitisko efektu uz PFS un ORR rādītājiem pamatoja arī *post hoc* retrospektīvs neatkarīgs maskēts skenējumu pārskats. Lenvatiniba plus everolima grupa uzrādīja statistiski nozīmīgu un klīniski būtisku uzlabojumu PFS rādītājā, salīdzinot ar everolima grupu. ORR rezultāti sakrita ar pētnieku sniegto novērtējumu: 35,3 % pacientu lenvatiniba plus everolima grupā – pilnīga atbildreakcija vienā gadījumā un 17 daļējas atbildreakcijas; nevienam pētījuma dalībniekam everolima grupā nebija objektīvas atbildreakcijas ($P < 0,0001$) labāka kā lenvatiniba plus everolima grupā.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti nieru šūnu karcinomas gadījumā

	lenvatinibs 18 mg + everolims 5 mg (N = 51)	lenvatinibs 24 mg (N = 52)	everolims 10 mg (N = 50)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)^a pētnieku novērtējumā			
Mediānā PFS mēnešos (95 % TI)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Riska attiecība (95 % TI) ^b lenvatinibs + everolims, salīdzinot ar everolimu	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>P</i> vērtība lenvatinibs + everolims, salīdzinot ar everolimu	0,0005	-	-
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)^a <i>post hoc</i> retrospektīvā neatkarīgā pārskatā			
Mediānā PFS mēnešos (95 % TI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Riska attiecība (95 % TI) ^b lenvatinibs + everolims, salīdzinot ar everolimu	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> vērtība lenvatinibs + everolims, salīdzinot ar everolimu	0,003	-	-
Kopējā dzīvildze (OS)^c			
Letālu iznākumu skaits, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediānā OS mēnešos (95 % TI)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Riska attiecība (95 % TI) ^b lenvatinibs + everolims, salīdzinot ar everolimu	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Objektīvās atbildreakcijas rādītājs, n (%) pētnieku novērtējumā			
Pilnīga atbildreakcija	1 (2)	0	0
Daļēja atbildreakcija	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektīvās atbildreakcijas rādītājs	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabila slimība	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Ilgums līdz atbildreakcijai, mēneši, mediāna (95 % TI)	13,0 (3,7, NN)	7,5 (3,8, NN)	8,5 (7,5, 9,4)

Audzēja novērtējuma pamatā bija RECIST 1.1. versijas kritēriji. Datu robežrādītāju datums = 2014. gada 13. jūnijs.

Procentuālās attiecības aprēķinātas pēc pacientu kopskaita pilnā analīzes kopā attiecīgās terapijas grupas ietvaros.

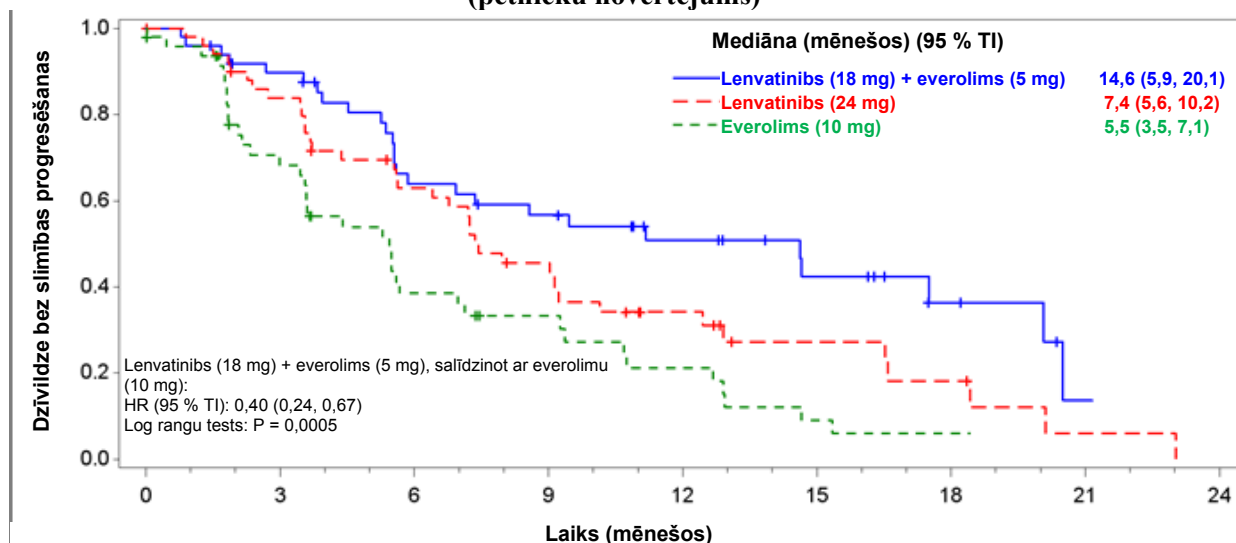
TI = ticamības intervāls; NN = nav novērtējams.

^aRādītājs aprēķināts ar Kaplana–Meijera (*Kaplan–Meier*) metodi, bet 95 % TI veidots pēc Grīnvuda (*Greenwood*) formulas, izmantojot logaritma–logaritma pārveidošanu.

^bStratificētā riska attiecība veidota pēc stratificētā Koksas (*Cox*) regresijas modeļa, terapiju iekļaujot kā līdzmainīgo faktoru, bet hemoglobīna un koriģētā kalcija līmeni serumā kā stratu. Saistīto notikumu korekcijai izmantoja Efrona (*Efron*) metodi.

^cDatu robežrādītāju datums = 2015. gada 31. jūlijs.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana–Meijera līkne (pētnieku novērtējums)

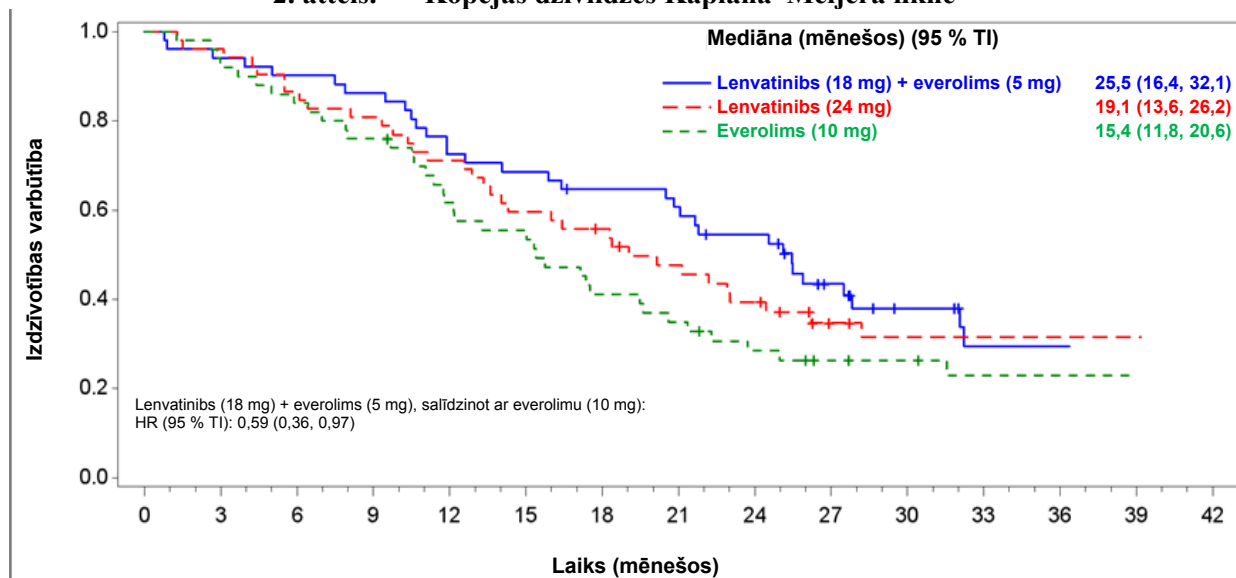


Dalībnieku skaits riska grupās:

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(5 mg) = lenvatinibs (18 mg) + everolims (5 mg); L(24 mg) = lenvatinibs (24 mg); E(10 mg) = everolims (10 mg)
Datu robežrādītāju datums = 2014. gada 13. jūnijs.

2. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana–Meijera līkne



Dalībnieku skaits riska grupās:

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) = lenvatinibs (18 mg) + everolims (5 mg); L(24 mg) = lenvatinibs (24 mg); E(10 mg) = everolims (10 mg)
Datu robežrādītāju datums = 2015. gada 31. jūlijs

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus lenvatinībam visās pediātriskās populācijas apakšgrupās nieru šūnu karcinomas (RCC) ārstēšanai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lenvatinība farmakokinētiskie rādītāji pētīti veselīgiem pieaugušajiem, pieaugušajiem ar aknu darbības traucējumiem, nieru darbības traucējumiem un norobežotiem audzējiem.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

In vitro lenvatinibs izteikti saistās ar cilvēka plazmas proteīniem: 98–99 % (0,3–30 µg/ml, mesilāts). Šī saistīšanās galvenokārt notiek ar albumīnu, neliela saistīšanās ar α 1-skābo glikoproteīnu un γ globulīnu.

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

Pētījumi *in vitro* liecina, ka lenvatinibs ir P-gp un *BCRP* substrāts. Lenvatinibs uzrāda minimālu vai nekādu inhibējošu aktivitāti pret P-gp medītēto un *BCRP* medītēto transporta aktivitāti. Līdzīgi netika novērota P-gp mRNA ekspresijas indukcija. Lenvatinibs nav OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 vai *BSEP* substrāts. Cilvēka aknu citoplazmas matricē lenvatinibs neinhibēja aldehīda oksidāzes aktivitāti.

Pacientiem pirmās devas mediānais izkļiedes šķietamais tilpums (V_z/F) bija diapazonā no 50,5 l līdz 92 l, parasti tas bija konsekvents devu grupās no 3,2 mg līdz 32 mg. Analoģiskais mediānais izkļiedes šķietamais tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_z/F_{ss}) parasti arī bija konsekvents un bija diapazonā no 43,2 l līdz 121 l.

Biotransformācija

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

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

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

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

Transportieru pētījumi in vitro

Lūdzam skatīt apakšpunktu par izkļiedi.

Eliminācija

Pēc C_{max} sasniegšanas koncentrācija plazmā samazinās bieksponeciāli. Lenvatinība vidējais terminālais eksponenciālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 28 stundas.

Pēc radioaktīvi iezīmēta lenvatinība lietošanas 6 pacientiem ar norobežotiem audzējiem apmēram divas trešdaļas un viena ceturtdaļa radioaktīvi iezīmētās vielas tika izvadīta attiecīgi ar fēcēm un urīnu.

M3 metabolīts bija dominējošā noteiktā viela ekskretā (~17 % devas), kam sekoja M2' (~ 11 % devas) un M2 (~4,4 % devas).

Linearitāte/nelinearitāte

Devas proporcionalitāte un uzkrāšanās

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

Lenvatiniba uzkrāšanās līdzsvara koncentrācijā ir ļoti maza. Šajā diapazonā mediānais uzkrāšanās indekss (Rac) bija no 0,96 (20 mg) līdz 1,54 (6,4 mg).

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Lenvatiniba farmakokinētiku pēc vienas 10 mg devas novērtēja 6 pacientiem, katram bija viegli un vidēji smagi aknu (attiecīgi *Child–Pugh A* pakāpes un *Child–Pugh B* pakāpes) darbības traucējumi. 5 mg devu novērtēja 6 pacientiem ar smagiem (*Child–Pugh C* pakāpes) aknu darbības traucējumiem. Astoņi veseli, demogrāfiski atbilstoši cilvēki bija kā kontroles, viņi saņēma 10 mg devu. Mediānais eliminācijas pusperiods bija salīdzināms pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, kā arī pacientiem ar normālu aknu darbību, tas bija no 26 stundām līdz 31 stundai. Ar urīnu izvadītās lenvatiniba devas procentuālais īpatsvars bija neliels visās paraugkopās (< 2,16 % visās ārstēšanas paraugkopās).

Lenvatiniba iedarbība, pamatojoties uz devai koriģētiem AUC_{0-t} un AUC_{0-inf} datiem, bija 119 %, 107 % un 180 % no normālās pacientiem attiecīgi ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav zināms, vai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir izmainīta saistīšanās ar plazmas proteīniem. Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

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

Lenvatiniba iedarbība, pamatojoties uz AUC_{0-inf} datiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi 101 %, 90 % un 122 % salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Nav zināms, vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir izmainīta saistīšanās ar plazmas proteīniem. Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pacientiem, kas saņēma līdz 24 mg lenvatiniba vienreiz dienā, vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase (japāņu, salīdzinot ar pārējām, baltā rase, salīdzinot ar pārējām) klīrensu būtiski neietekmēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskie pacienti nav pētīti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Genotoksicitāte

Lenvatinibs nebija genotoksisks.

Lenvatiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

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

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

Lenvatinibs un tā metabolīti izdalās žurku pienā.

Jaunu dzīvnieku toksicitātes pētījumi

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Kalcija karbonāts

Mannīts

Mikrokristāliskā celuloze

Hidroksipropilceluloze

Mazaizvietota hidroksipropilceluloze

Talks

Kapsulas apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Drukas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Kālija hidroksīds

Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālajā blisteriepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/alumīnija/PVH/alumīnija blisteri ar 10 kapsulām. Katra kastīte satur 30 kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Vācija

E-pasts: medinfo_de@eisai.net

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 25. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Lielbritānija

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisplyx 4 mg cietās kapsulas
lenvatinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1128/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kisplyx 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisplyx 4 mg cietās kapsulas
lenvatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Eisai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisplyx 10 mg cietās kapsulas
lenvatinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1128/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kisplyx 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisplyx 10 mg cietās kapsulas
lenvatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Eisai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Kisplyx 4 mg cietās kapsulas Kisplyx 10 mg cietās kapsulas

lenvatinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Kisplyx un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Kisplyx

Kisplyx ir zāles, kas satur aktīvo vielu lenvatinibu. To lieto kombinācijā ar everolimu, lai ārstētu pacientus ar progresējušu nieru vēzi (progresējušu nieru šūnu karcinomu), ja citu veidu ārstēšana (tā sauktā “VEGF mērķterapija”) nav palīdzējusi apturēt slimību.

Kā Kisplyx darbojas

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

2. Kas Jums jāzina pirms Kisplyx lietošanas

Nelietojiet Kisplyx šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kisplyx lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja esat sieviete, kurai iespējama grūtniecība (skatīt tālāk sadaļu “Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja Jums agrāk bijuši sirdsdarbības traucējumi vai insults;
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi;

- ja Jums nesen veikta operācija vai staru terapija;
- ja Jums ir nepieciešama ķirurģiskā procedūra. Ārsts var apsvērt pārtraukt Kisplyx lietošanu, ja Jums veiks nopietnu ķirurģisko procedūru, jo Kisplyx var ietekmēt brūču dzīšanu. Kisplyx lietošanu var atsākt, līdzko brūce ir atbilstoši sadzijusi;
- ja Jūs esat vecāks par 75 gadiem;
- ja Jūs neesat baltās vai aziātu rases pārstāvis;
- ja Jūsu ķermeņa masa ir mazāka par 60 kg;
- ja Jūsu anamnēzē ir bijušas patoloģiskas atveres (zināmas kā fistulas) starp dažādiem ķermeņa orgāniem vai no orgāna uz ādu.

Pirms Kisplyx lietošanas ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, pārbaudīt asinsspiedienu un aknu vai nieru funkciju un uzzināt, vai Jums ir zems sāls līmenis un augsts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs. Šo analīžu rezultātus ārsts pārrunās ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Kisplyx. Jums varbūt būs nepieciešama papildu ārstēšana ar citām zālēm, Kisplyx mazākas devas lietošana vai īpaša piesardzība augstāka blakusparādību riska dēļ.

Neskaidrību gadījumā pirms Kisplyx lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Kisplyx lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem. Kisplyx iedarbība, lietojot par 18 gadiem jaunākiem cilvēkiem, nav pierādīta.

Citas zāles un Kisplyx

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

Kontracepcija, grūtniecība un barošana ar krūti

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

- Izmantojiet ļoti efektīvu kontracepcijas metodi šo zāļu lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc ārstēšanās beigām.
- Nelietojiet Kisplyx, ja ārstēšanās laikā plānojat grūtniecību. Tas ir tāpēc, ka zāles var nopietni kaitēt bērnam.
- Ja laikā, kamēr ārstējaties ar Kisplyx, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai ārstēšana ir jāturpina.
- Nebarojiet bērnu ar krūti, ja lietojat Kisplyx. Tas ir tāpēc, ka zāles izdalās krūts pienā un var nopietni kaitēt ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Kisplyx

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

Cik daudz lietot

- Kisplyx ieteicamā dienas deva ir 18 mg vienreiz dienā (viena 10 mg kapsula un divas 4 mg kapsulas) kombinācijā ar vienu 5 mg tableti everolīma vienreiz dienā.
- Ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, ieteicamā Kisplyx deva ir 10 mg vienreiz dienā (1 kapsula pa 10 mg) kombinācijā ar vienu 5 mg tableti everolīma vienreiz dienā.
- Ja Jums attīstās blakusparādības, ārsts devu var samazināt.

Šo zāļu lietošana

- Kapsulas var lietot gan kopā ar pārtiku, gan atsevišķi.
- Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, vai jāizšķīdina. Lai tās izšķīdinātu, mazā glāzē ielejiet ēdamkaroti ūdens vai apelsīnu sulas un šķidrumā ielieciet kapsulas, tās nepārlaužot vai nespiežot. Kapsulas šķidrumā atstājiet vismaz 10 minūtes, pēc tam maisiet vismaz 3 minūtes, lai izšķīdinātu kapsulu apvalkus. Maisījumu izdzeriet. Pēc izdzeršanas glāzē ielejiet tādu pašu tilpumu ūdens vai apelsīnu sulas, paskaliniet un izdzeriet.
- Kapsulas jālieto apmēram vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
- Lai izvairītos no kapsulu satura iedarbības, aprūpētāji nedrīkst atvērt kapsulas.

Cik ilgi jālieto Kisplyx

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

Ja esat lietojis Kisplyx vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Kisplyx

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

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīm zālēm var būt tālāk norādītās blakusparādības.

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

- Nejutīgums vai vājums vienā ķermeņa pusē, stipras galvassāpes, krampji, apjukums, apgrūtināta runāšana, redzes izmaiņas vai reibonis – tās var būt insulta, asiņošanas smadzenēs pazīmes vai izteikti paaugstināta asinsspiediena ietekme uz smadzenēm.
- Sāpes vai spiediena sajūta krūtīs, sāpes rokās, mugurā, kaklā vai žoklī, elpas trūkums, ātra vai neregulāra sirdsdarbība, klepošana, lūpas vai pirksti zilganā krāsā, izteikta noguruma sajūta – tās var būt sirdsdarbības traucējumu pazīmes, asins recekļi plaušās vai gaisa noplūde no plaušām krūšu kurvī, neļaujot plaušām izplesties.
- Stipras sāpes vēderā – tās var liecināt par caurumu zarnās vai fistulu (atvere zarnā, kas ar cauruļveida kanālu savienojas ar citu ķermeņa daļu vai ādu) sieniņā.
- Melni, darvaini vai asiņaini izkārnījumi vai asiņu atklepošana – tās var būt iekšējas asiņošanas pazīmes.
- Caureja, slikta dūša un vemšana – tās ir ļoti bieži novērojamas blakusparādības, kas var kļūt nopietnas, ja to dēļ sākas dehidratācija, kura var izraisīt nieru mazspēju. Ārsts Jums var dot zāles šo blakusparādību mazināšanai.

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

Citas blakusparādības ir šādas.

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

- Augsts vai zems asinsspiediens.

- Ēstgribas zudums vai ķermeņa masas zudums.
- Slikta dūša un vemšana, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi.
- Izteikts nogurums vai vājums.
- Aizsmakusi balss.
- Kāju pietūkums.
- Izsitumi.
- Sausa mute, sāpes mutē vai mutes iekaisums, dīvaina garša.
- Sāpes locītavās vai muskuļos.
- Reibonis.
- Matu izkrišana.
- Asiņošana (visbiežāk deguna asiņošana, taču arī citi asiņošanas veidi, piemēram, asinis urīnā, zilumi, smaganu asiņošana vai asiņošana no zarnu sienīgas).
- Miega traucējumi.
- Augsts olbaltumvielu līmenis urīnā un urīnceļu infekcijas (biežāka un sāpīga urinēšana).
- Galvassāpes un sāpes mugurā.
- Plauktu un pēdu apsārtums, sāpīgums un pietūkums (plauktu–pēdu sindroms).
- Izmaiņas kālija līmeņa (zems), kalcija līmeņa (zems), holesterīna līmeņa (augsts) un vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa (augsts) analīžu rezultātos asinīs.
- Vājāka vairogdziedzera darbība (nogurums, pieņemšanās svarā, aizcietējums, salšanas sajūta, sausa āda).
- Zems trombocītu līmenis asinīs, kura dēļ iespējama zilumu veidošanās un apgrūtināta brūču dzīšana.

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

- Ķermeņa šķidrums zudums (dehidratācija).
- Sirdsklauves.
- Sausa āda, ādas sabiezējumi un nieze.
- Vēdera uzpūšanās vai gāzes zarnās.
- Sirdsdarbības traucējumi vai asins recekļi plaušās (apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs) vai citos orgānos.
- Slikta pašsajūta.
- Insults.
- Žultspūšļa iekaisums.
- Tūpļa fistula (neliels kanāls, kas veidojas starp anālo atveri un apkārtējo ādu).
- Izmaiņas aknu enzīmu, leikocītu (zems), magnija līmeņa (zems) analīžu rezultātos asinīs.
- Izmaiņas asins analīžu rezultātos attiecībā uz nieru funkciju un nieru mazspēja.
- Lipāzes un amilāzes paaugstināšanās (gremošanā iesaistīti enzīmi).

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

- Sāpīga infekcija vai kairinājums tūpļa rajonā.
- Mini insults.
- Aknu bojājums.
- Spēcīgas sāpes vēdera augšējā kreisajā pusē, ko var pavadīt drudzis, drebuļi, slikta dūša un vemšana.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Brūču dzīšanas problēmas.
- Spēcīgas sāpes mugurā, krūtīs vai vēderā saistībā ar aortas sienīgas plīšanu un iekšēju asiņošanu.

Nav zināms (tālāk minētās blakusparādības novērotas kopš lenvatiniba reģistrācijas, bet to rašanās biežums nav zināms)

- Cita veida fistulas (patoloģisks savienojums starp dažādiem orgāniem ķermenī vai no ādas uz kādu apakšējo struktūru, piemēram, rīkli un balseni). Simptomi būs atkarīgi no fistulas atrašanās vietas. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kādi jauni vai neparasti simptomi, piemēram, klepus rīšanas laikā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kisplyx

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kisplyx satur

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

Kisplyx ārējais izskats un iepakojums

- Kisplyx 4 mg cietā kapsula: dzeltenīgi sarkans korpuss un dzeltenīgi sarkans vāciņš, tā ir apmēram 14,3 mm gara, uz vāciņa melnas tintes marķējums “C”, bet uz korpusa – “LENV 4 mg”.
- Kisplyx 10 mg cietā kapsula: dzeltens korpuss un dzeltenīgi sarkans vāciņš, tā ir apmēram 14,3 mm gara, uz vāciņa melnas tintes marķējums “C”, bet uz korpusa – “LENV 10 mg”.
- Kapsulas ir poliamīda/alumīnija/PVH blisteriepakojumos ar izspiežamu alumīnija folijas vāciņu kastītē pa 30 kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Or

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main
Vācija

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

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

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