

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LENVIMA 4 mg твърди капсули
LENVIMA 10 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

LENVIMA 4 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиниб (lenvatinib) (като мезилат).

LENVIMA 10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (lenvatinib) (като мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

LENVIMA 4 mg твърди капсули

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

LENVIMA 10 mg твърди капсули

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (ДКЩЖ)

LENVIMA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с прогресиращ, локално напреднал или метастатичен, диференциран (папиларен/фоликуларен/Hürthle-клетъчен) карцином на щитовидната жлеза (ДКЩЖ), рефрактерен на радиоактивен йод (РАЙ).

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

LENVIMA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал или нерезектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК), които не са получавали предишна системна терапия (вж. точка 5.1).

Ендометриален карцином (ЕК)

LENVIMA в комбинация с пембролизумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал или рекурентен ендометриален карцином (ЕК) с прогресия на заболяването по време или след предходна терапия, съдържаща платина, при каквото и да е условие и които не са кандидати за радикална операция или лъчетерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Оптимално лечение за гадене, повръщане и диария трябва да се започне преди всяко прекъсване на терапията с леватиниб или намаляване на дозата; стомашно-чревната токсичност трябва да се лекува активно, за да се намали рискът от развитие на бъбречно увреждане или недостатъчност (вж. точка 4.4).

Дозировка

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

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

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (ДКЩЖ)

Препоръчителната дневна доза леватиниб е 24 mg (две капсули от 10 mg и една капсула от 4 mg), приемана веднъж дневно. Дневната доза трябва да се модифицира според нуждите съгласно плана за лечение при съответното съотношение доза/токсичност.

Корекции на дозата и спиране на терапията за ДКЩЖ

Лечението на някои нежелани реакции може да налага прекъсване на приема, корекция на дозата или спиране на терапията с леватиниб (вж. точка 4.4). Леките до умерено тежки нежелани реакции (напр. степен 1 или 2) по правило не налагат прекъсване на приема на леватиниб, освен ако не са непоносими за пациента въпреки оптималното лечение. Тежките (напр. степен 3) или непоносими нежелани реакции налагат прекъсване на приема на леватиниб до подобрение на реакцията до степен от 0 до 1 или до изходното ниво.

При свързана с леватиниб токсичност (вж. Таблица 4), при отшумяване/подобрение на нежелана реакция до степен от 0 до 1 или до изходното ниво лечението трябва да се възобнови с понижена доза леватиниб, както се предлага в Таблица 1.

| Таблица 1 Модификации на дозата спрямо препоръчителната дневна доза леватиниб при пациенти с ДКЩЖ^a | | |
|--|--|---|
| Дозово ниво | Дневна доза | Брой капсули |
| Препоръчителна дневна доза | 24 mg перорално веднъж дневно | Две капсули от 10 mg плюс една капсула от 4 mg |
| Първо понижение на дозата | 20 mg перорално веднъж дневно | Две капсули от 10 mg |
| Второ понижение на дозата | 14 mg перорално веднъж дневно | Една капсула от 10 mg плюс една капсула от 4 mg |
| Трето понижение на дозата | 10 mg перорално веднъж дневно ^a | Една капсула от 10 mg |
| ^a : Допълнителни понижения на дозата трябва да се обмислят индивидуално за всеки пациент, тъй като данните са ограничени за дози под 10 mg. | | |

Лечението трябва да се прекрати в случай на животозастрашаващи реакции (напр. степен 4) с изключение на отклонения в лабораторните показатели, които не се смятат за животозастрашаващи и трябва да се лекуват като тежки реакции (напр. степен 3).

Хепатоцелуларен карцином

Препоръчителната дневна доза леватиниб е 8 mg (две капсули от 4 mg), приемана веднъж дневно при пациенти с телесно тегло < 60 kg и 12 mg (три капсули от 4 mg), приемана веднъж дневно при пациенти с телесно тегло ≥ 60 kg. Корекцията на дозата се базира само на наблюдаваната токсичност, а не на промяната в телесното тегло по време на лечението. Дневната доза трябва да се модифицира според нуждите съгласно плана за лечение при съответното съотношение доза/токсичност.

Корекции на дозата и спиране на терапията за ХЦК

Овладяването на някои нежелани реакции може да налага прекъсване на приема, корекция на дозата или спиране на терапията с леватиниб. Леките до умерено тежки нежелани реакции (напр. степен 1 или 2) по правило не налагат прекъсване на приема на леватиниб, освен ако не са непоносими за пациента въпреки оптималното лечение. За проявите на токсичност, свързани с леватиниб, вижте Таблица 4. Подробности за наблюдението, корекцията на дозата и спирането на терапията са предоставени в Таблица 2.

| Таблица 2 Модификации на дозата спрямо препоръчителната дневна доза леватиниб при пациенти с ХЦК | | | |
|---|--|---|---|
| Начална доза | | ≥60 kg телесно тегло 12 mg (три капсули от 4 mg перорално веднъж дневно) | <60 kg телесно тегло 8 mg (две капсули от 4 mg перорално веднъж дневно) |
| Персистираща и непоносима токсичност степен 2 или степен 3^a | | | |
| Нежелана реакция | Модификация | Коригирана доза^b (≥60 kg телесно тегло) | Коригирана доза^b (<60 kg телесно тегло) |
| Първа поява ^b | Да се прекъсне, докато не отшуми до степен 0-1 или до изходното ниво ^г | 8 mg (две капсули от 4 mg) перорално веднъж дневно | 4 mg (една капсула от 4 mg) перорално веднъж дневно |
| Втора поява (същата или нова реакция) | Да се прекъсне, докато не отшуми до степен 0-1 или до изходното ниво ^г | 4 mg (една капсула от 4 mg) перорално веднъж дневно | 4 mg (една капсула от 4 mg) перорално веднъж дневно |
| Трета поява (същата или нова реакция) | Да се прекъсне, докато не отшуми до степен 0-1 или до изходното ниво ^г | 4 mg (една капсула от 4 mg) перорално през ден | Да се спре |
| Животозастрашаваща токсичност (степен 4): да се спре^d | | | |
| а. | Започнете лечение за овладяване на гадене, повръщане и диария преди прекъсване или понижаване на дозата. | | |
| б. | Понижавайте последователно дозата въз основа на предишното дозово ниво (12 mg, 8 mg, 4 mg или 4 mg през ден). | | |
| в. | Хематологична токсичност или протеинурия: не се изисква корекция на дозата при първа поява. | | |
| г. | При хематологична токсичност прилагането може да започне отново, когато отшуми до степен 2; при протеинурия възобновете, когато спадне до по-малко от 2 g/24 часа. | | |
| д. | С изключение на отклонения в лабораторните показатели, които не се смятат за животозастрашаващи и трябва да се лекуват като степен 3. | | |

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

Ендометриален карцином (ЕК)

Препоръчителната доза LENVIMA е 20 mg перорално веднъж дневно в комбинация с пембролизумаб или 200 mg всеки 3 седмици, или 400 mg всеки 6 седмици, приложени като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, до проява на неприемлива токсичност или прогресия на заболяването (вж. точка 5.1).

Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) за пембролизумаб за допълнителна информация относно дозирането.

Коригиране на дозата и спиране на приложението при ЕК

За проявите на токсичност, свързани с ленватиниб, вижте Таблица 4. При приложение на LENVIMA в комбинация с пембролизумаб прекъснете приема, намалете дозата или спрете LENVIMA според необходимостта (вж. точка 3). Временно прекратете или спрете окончателно пембролизумаб в съответствие с указанията в КХП за пембролизумаб. Не се препоръчват намаления на дозата за пембролизумаб.

| Таблица 3 Модификации на дозата спрямо препоръчителната дневна доза ленватиниб при пациенти с ЕК^а | | |
|---|--|--|
| Начална доза в комбинация с пембролизумаб | | 20 mg перорално веднъж дневно (две капсули от 10 mg) |
| Персистираща или непоносима токсичност степен 2 или степен 3 | | |
| Нежелана реакция | Модификация | Коригирана доза |
| Първа поява | Да се прекъсне, докато не отшуми до степен 0-1 или до изходното ниво | 14 mg перорално веднъж дневно (една капсула от 10 mg + една капсула от 4 mg) |
| Втора поява (същата или нова реакция) | Да се прекъсне, докато не отшуми до степен 0-1 или до изходното ниво | 10 mg перорално веднъж дневно (една капсула от 10 mg) |
| Трета поява (същата или нова реакция) | Да се прекъсне, докато не отшуми до степен 0-1 или до изходното ниво | 8 mg перорално веднъж дневно (две капсули от 4 mg) |
| Животозастрашаваща токсичност (степен 4): да се спре^б | | |
| а. Наличните данни за дози под 8 mg са ограничени. | | |
| б. Лечението трябва да се спре в случай на животозастрашаващи реакции (напр. степен 4) с изключение на лабораторни отклонения, оценени като неживотозастрашаващи, в който случай те трябва да се лекуват като тежки реакции (напр. степен 3). | | |

Таблица 4 Нежелани реакции, изискващи модификация на дозата ленватиниб

| Нежелана реакция | Тежест | Действие | Намаление на дозата и възобновяване на ленватиниб |
|--|---|----------------|--|
| Хипертония | Степен 3 (въпреки оптимална антихипертензивна терапия) | Да се прекъсне | Отшумява до степен 0, 1 или 2. Вижте подробните указания в Таблица 5 в точка 4.4. |
| | Степен 4 | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Протеинурия | ≥ 2 g/24 часа | Да се прекъсне | Отшумява до по-малко от 2 g/24 часа. |
| Нефротичен синдром | ----- | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Бъбречно увреждане или недостатъчност | Степен 3 | Да се прекъсне | Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво. |
| | Степен 4* | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Сърдечна дисфункция | Степен 3 | Да се прекъсне | Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво. |
| | Степен 4 | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)/синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS) | Всяка степен | Да се прекъсне | Да се обмисли възобновяване при намалена доза, ако отшуми до степен 0-1. |
| Хепатотоксичност | Степен 3 | Да се прекъсне | Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво. |
| | Степен 4* | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Артериална тромбоемболия | Всяка степен | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Хеморагия | Степен 3 | Да се прекъсне | Отшумява до степен 0-1. |
| | Степен 4 | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Стомашно-чревна перфорация или фистула | Степен 3 | Да се прекъсне | Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво. |
| | Степен 4 | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Фистула, различна от стомашно-чревна | Степен 4 | Да се спре | Да не се възобновява. |
| Удължаване на QT интервала | > 500 ms | Да се прекъсне | Отшумява до < 480 ms или до изходното ниво. |
| Диария | Степен 3 | Да се прекъсне | Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво. |
| | Степен 4 (въпреки лечението) | Да се спре | Да не се възобновява. |

*Лабораторни отклонения степен 4, преценени като неживотозастрашаващи, могат да бъдат лекувани като тежки реакции (напр. степен 3).

Специални популации

ДКЦЖ

Изглежда, че пациентите на възраст ≥ 75 години от азиатски произход със съпътстващи заболявания (напр. хипертония и чернодробно или бъбречно увреждане) или с телесно тегло под 60 kg имат намалена поносимост към ленватиниб (вж. точка 4.8). Всички пациенти освен тези с тежка степен на чернодробно или бъбречно увреждане (вж. по-долу) трябва да започнат лечението с препоръчителната доза 24 mg, след което дозата трябва допълнително да се коригира въз основа на индивидуалната поносимост.

ХЦК

Изглежда, че пациентите на възраст ≥ 75 години, от бялата раса или от женски пол или такива с по-тежка степен на чернодробно увреждане на изходно ниво (скор 6 по Child-Pugh A спрямо скор 5) имат намалена поносимост към ленватиниб.

Пациентите с ХЦК освен тези с умерено тежка и тежка степен на чернодробно увреждане или тежка степен на бъбречно увреждане трябва да започнат лечението с препоръчителната начална доза 8 mg (две капсули от 4 mg) при телесно тегло < 60 kg и 12 mg (три капсули 4 mg) при телесно тегло ≥ 60 kg, след което дозата трябва допълнително да се коригира въз основа на индивидуалната поносимост.

Пациенти с хипертония

Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди лечението с ленватиниб и трябва да се проследява редовно по време на лечението (вж. точки 4.4 и 4.8).

Пациенти с чернодробно увреждане

ДКЦЖ

Не са необходими корекции на началната дозата въз основа на чернодробната функция при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено тежко (Child-Pugh B) чернодробно увреждане. При пациенти с тежко (Child-Pugh C) чернодробно увреждане препоръчителната начална доза е 14 mg, приемана веднъж дневно. Може да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Вижте също точка 4.8.

ХЦК

При популациите от пациенти, включени в изпитването на ХЦК, не са необходими корекции на дозата въз основа на чернодробната функция при пациентите, които са имали леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Наличните много ограничени данни не са достатъчни, за да се направи препоръка за прилагане при пациенти с ХЦК с умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B). При тези пациенти се препоръчва внимателно наблюдение по отношение на общата безопасност (вж. точки 4.4 и 5.2). Ленватиниб не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) и не се препоръчва да се използва при тези пациенти.

ЕК

Налични са ограничени данни за комбинацията ленватиниб с пембролизумаб при пациенти с чернодробно увреждане. Не е необходима корекция на началната доза на комбинацията въз основа на чернодробната функция при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане. При пациентите с тежко (Child-Pugh C) чернодробно увреждане препоръчителната начална доза ленватиниб е 10 mg, приемана веднъж дневно. Вижте КХП за

пембролизумаб за дозирането при пациенти с чернодробно увреждане. Възможно е да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост.

Пациенти с бъбречно увреждане

ДКЩЖ

Не са необходими корекции на началната доза въз основа на бъбречната функция при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане препоръчителната начална доза е 14 mg, приемана веднъж дневно. Може да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Пациенти с терминален стадий на бъбречна болест не са проучвани и затова не се препоръчва употребата на ленватиниб при тези пациенти (вж. точка 4.8).

ХЦК

Не са необходими корекции на дозата въз основа на бъбречната функция при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане. Наличните данни не позволяват да се направи препоръка за дозиране при пациенти с ХЦК и тежко бъбречно увреждане.

ЕК

Не е необходима корекция на началната доза на базата на бъбречната функция при пациентите с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациентите с тежко бъбречно увреждане препоръчителната начална доза е 10 mg ленватиниб, приемана перорално веднъж дневно. Вижте КХП за пембролизумаб за дозирането при пациенти с бъбречно увреждане. Възможно е да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност не са изследвани и поради това употребата на ленватиниб при тези пациенти не се препоръчва.

Популация в старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Расова принадлежност

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

Начин на приложение

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

Капсулите ленватиниб могат да се гълтат цели с вода или да се прилагат като суспензия, приготвена чрез диспергиране на цялата(лите) капсула(и) във вода, ябълков сок или мляко. Суспензията може да се прилага перорално или чрез сонда за хранене. Ако се прилага чрез

сонда за хранене, тогава суспензията трябва да се приготви с вода (вж. точка 6.6 за приготвяне и приложение на суспензията).

Ако не се използва веднага след приготвянето, суспензията ленватиниб може да се съхранява в покрит контейнер в хладилник при 2 °С до 8 °С за максимум 24 часа. След изваждане от хладилника суспензията трябва да се разклати за около 30 секунди преди употреба. Ако не се приложи в рамките на 24 часа, суспензията трябва да се изхвърли.

За употреба в комбинация с пембролизумаб вижте КХП за пембролизумаб.

4.3 Противопоказания

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

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипертония

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщава за хипертония, настъпваща обикновено на ранен етап от лечението (вж. точка 4.8). Кръвното налягане (КН) трябва да бъде добре контролирано преди лечение с ленватиниб и ако е известно, че пациентите са хипертоници, те трябва да бъдат на установена доза антихипертензивна терапия за най-малко една седмица преди лечението с ленватиниб. Съобщава се за сериозни усложнения, свързани с лошо контролиране на хипертонията, включително дисекация на аортата. Ранното откриване и ефективното лечение на хипертонията са важни за свеждане до минимум на необходимостта от прекъсване и понижаване на дозата ленватиниб. Приложение на антихипертензивни средства трябва да се започне веднага, щом се потвърди повишено КН. КН трябва да се проследява след 1 седмица лечение с ленватиниб, после на всеки 2 седмици през първите 2 месеца, а след това ежесечно. Изборът на антихипертензивно лечение трябва да бъде индивидуализиран спрямо клиничните обстоятелства при пациента и да следва стандартната медицинска практика. При лица, които преди това са били нормотензивни, трябва да се започне монотерапия с един от класовете антихипертензивни средства, когато се констатира повишено КН. При пациентите, които вече са на антихипертензивен лекарствен продукт ~~лечение~~, дозата на прилаганото средство може да бъде повишена, ако е уместно, или трябва да се добави едно или повече средства от друг клас антихипертензивни лекарства. Когато е необходимо, хипертонията трябва да се лекува както е препоръчано в Таблица 5.

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

| Таблица 5 Препоръчително лечение на хипертонията | |
|---|---|
| Ниво на кръвното налягане (КН) | Препоръчително действие |
| Систолно КН ≥ 160 mmHg или диастолно КН ≥ 100 mmHg, независимо от оптималната антихипертензивна терапия | <ol style="list-style-type: none"> 1. Да се спре временно ленватуниб. 2. Когато систолното КН ≤ 150 mmHg, диастолното КН ≤ 95 mmHg и пациентът е бил на стабилна доза антихипертензивна терапия за поне 48 часа, да се започне отново ленватуниб с понижена доза (вж. точка 4.2). |
| Животозастрашаващи последствия (малигна хипертония, неврологичен дефицит или хипертонична криза) | Показана е спешна интервенция. Да се спре ленватуниб и да се започне подходящо лечение. |

Аневризми и артериални дисекции

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди започването на лечение с ленватуниб трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Протеинурия

При пациенти, лекувани с ленватуниб, се съобщава за протеинурия, обикновено настъпваща на ранен етап от лечението (вж. точка 4.8). Белтъкът в урината трябва да се проследява редовно. Ако чрез лентовия тест се установи протеинурия $\geq 2+$, може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2). При пациенти, използващи ленватуниб, се съобщават случаи на нефротичен синдром. Ленватуниб трябва да се спре в случай на нефротичен синдром.

Хепатотоксичност

При ДКЦЖ най-често съобщаваните, свързани с черния дроб, нежелани реакции при пациенти, лекувани с ленватуниб, включват повишение на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST) и билирубина в кръвта. При пациенти, лекувани с ленватуниб, се съобщават чернодробна недостатъчност и остър хепатит ($<1\%$; вж. точка 4.8). Случаите на чернодробна недостатъчност обикновено се съобщават при пациенти с прогресираща чернодробна болест с метастази.

При пациенти с ХЦК, лекувани с ленватуниб в изпитването REFLECT, нежелани реакции, свързани с черния дроб, включително чернодробна енцефалопатия и чернодробна недостатъчност (включително реакции с летален изход), са съобщавани по-често (вж. точка 4.8) в сравнение с пациенти, лекувани със сорафениб. Пациенти с по-голяма степен чернодробно увреждане и/или по-голям чернодробен туморен товар на изходното ниво имат по-висок риск да развият чернодробна енцефалопатия и чернодробна недостатъчност. Освен това чернодробна енцефалопатия възниква по-често при пациенти на възраст 75 години и повече. Приблизително половината от събитията на чернодробна недостатъчност и една трета от събитията на чернодробна енцефалопатия се съобщават при пациенти с прогресия на заболяването.

Данните при пациенти с ХЦК с умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh B) са много ограничени, а данни при пациенти с ХЦК с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) към момента липсват. Тъй като ленватиниб се елиминира предимно чрез чернодробен метаболизъм, се очаква увеличена експозиция при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане.

При ЕК нежеланите реакции, свързани с черния дроб, които се съобщават при пациенти, лекувани с ленватиниб и пембролизумаб, включват повишение на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST). Получени са съобщения за чернодробна недостатъчност и хепатит (< 1%; вж. точка 4.8) при пациенти с ЕК, лекувани с ленватиниб и пембролизумаб.

При пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2) се препоръчва внимателно проследяване на общата безопасност. Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват преди започване на лечението, после на всеки 2 седмици през първите 2 месеца и след това ежесечно по време на лечението. Пациентите с ХЦК трябва да се наблюдават за влошаване на чернодробната функция, включително за чернодробна енцефалопатия. В случай на хепатотоксичност може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Бъбречна недостатъчност и увреждане

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщават случаи на бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Определеният първичен рисков фактор е дехидратацията и/или хиповолемията поради стомашно-чревна токсичност. Стомашно-чревната токсичност трябва да се лекува активно, за да се понижи рискът от развитие на бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност. Може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

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

Диария

Диария се съобщава често при пациенти, лекувани с ленватиниб, която обикновено се развива на ранен етап от лечението (вж. точка 4.8). Трябва да се приложи незабавно лечение за овладяване на диарията, за да се предотврати дехидратация. Ленватиниб трябва да се спре в случай на персистиране на диария степен 4 въпреки лечението.

Сърдечна дисфункция

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

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

При пациенти, лекувани с левлатиниб, се съобщава синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES, известен също като RPLS) (<1%; вж. точка 4.8). PRES е неврологично заболяване, което може да се прояви като главоболие, гърчове, летаргия, обърканост, променена психична функция, слепота и други зрителни или неврологични нарушения. Възможно е наличие на лека до тежка хипертония. Необходимо е магнитно-резонансно изследване, за да се потвърди диагнозата на PRES. Трябва да се вземат подходящи мерки за контрол на кръвното налягане (вж. точка 4.4). При пациентите с признаци или симптоми на PRES може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Артериална тромбоемболия

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

Жени с детероден потенциал

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

Хеморагия

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

Трябва да се извърши скрининг за и последващо лечение на варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза съгласно стандарта за лечение, преди да се започне лечение с левлатиниб.

В случай на кървене може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2, Таблица 3).

Стомашно-чревна перфорация и образуване на фистула

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

Фистула, различна от стомашно-чревна

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

Удължаване на QT интервала

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

Електролитните нарушения като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия увеличават риска от удължаване на QT интервала, следователно електролитните нарушения трябва да се проследяват и коригират при всички пациенти преди започване на лечението. По време на лечението електролитите (магнезий, калий и калций) трябва да се проследяват периодично. Нивата на калций в кръвта трябва да се проследяват най-малко всеки месец и калций трябва да се добавя според нуждите по време на лечението с ленватиниб. Дозата ленватиниб трябва да се прекъсне или коригира според нуждите в зависимост от тежестта, наличието на изменения в ЕКГ и персистирането на хипокалциемията.

Нарушение на супресията на тиреостимулиращия хормон/тироидна дисфункция

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщава за хипотиреозидизъм (вж. точка 4.8). Тироидната функция трябва да се проследява преди започване и периодично по време на цялото лечение с ленватиниб. Хипотиреозидизмът трябва да се лекува в съответствие със стандартната медицинска практика, за да се поддържа еутиреоидно състояние.

Ленватиниб нарушава екзогенната супресия на щитовидната жлеза (вж. точка 4.8). Нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH) трябва да се проследяват редовно и приложението на

тиреоиден хормон трябва да се коригира, за да се достигнат подходящите нива на TSH според терапевтичната цел за пациента.

Усложнения при зарастване на рани

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

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

Получени са съобщения за случаи на ОНЧ при пациенти, лекувани с ленватиниб. Някои случаи са съобщени при пациенти с предходно или съпътстващо лечение за потискане на костната резорбция и/или лечение с други инхибитори на ангиогенезата, напр. бевацизумаб, TKI, mTOR инхибитори. Трябва да се обръща особено внимание, когато ленватиниб се използва едновременно със или след лечение за потискане на костната резорбция и/или лечение с други инхибитори на ангиогенезата.

Инвазивните дентални процедури са идентифициран рисков фактор. Преди лечение с ленватиниб трябва да се обмислят дентален преглед и подходящи превантивни дентални процедури. При пациенти, които са получавали преди или получават интравенозни бифосфонати, инвазивните дентални процедури трябва да се избягват, ако е възможно (вж. точка 4.8).

Специални популации

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

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

Пациентите с ECOG PS ≥ 2 са изключени от клиничните проучвания (с изключение на карцином на щитовидната жлеза).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху ленватиниб

Химиотерапевтични средства

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

Ефект на ленватиниб върху други лекарствени продукти

Клинично проучване за взаимодействие от типа “лекарство-лекарство“ (ВЛЛ) при пациенти с ракови заболявания показва, че плазмените концентрации на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4 и P-gp) не се променят в присъствието на ленватиниб. Следователно не се очаква да

има значими лекарствени взаимодействия между ленватиниб и други субстрати на СУР3А4/Р-гр.

Перорални контрацептиви

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

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

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

Кърмене

Не е известно дали ленватиниб се екскретира в кърмата. Ленватиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените или кърмачетата и затова ленватиниб е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

ДКЦЖ

Най-често съобщаваните нежелани реакции (настъпващи при $\geq 30\%$ от пациентите) са хипертония (68,6%), диария (62,8%), понижен апетит (51,5%), загуба на тегло (49,1%), умора (45,8%), гадене (44,5%), протеинурия (36,9%), стоматит (35,8%), повръщане (34,5%), дисфония (34,1%), главоболие (34,1%) и синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPE) (32,7%). Хипертонията и протеинурията обикновено се проявяват рано по време на лечението с ленватиниб (вж. точки 4.4 и 4.8). Повечето нежелани реакции степен 3 до 4 настъпват през

първите 6 месеца от лечението с изключение на диарията, която настъпва в целия ход на лечението, и загубата на тегло, която обикновено кумулира с времето.

Най-значимите сериозни нежелани реакции са бъбречна недостатъчност и увреждане (2,4%), артериална тромбоемболия (3,9%), сърдечна недостатъчност (0,7%), вътречерепна туморна хеморагия (0,7%), PRES / RPLS (0,2%), чернодробна недостатъчност (0,2%) и артериална тромбоемболия (мозъчно-съдов инцидент (1,1%), транзиторна исхемична атака (0,7%) и миокарден инфаркт (0,9%).

При 452 пациенти с РАЙ-рефрактерен ДКЩЖ понижаването на дозата и спирането на приема са действията, предприети при нежелана реакция съответно при 63,1% и 19,5% от пациентите. Нежеланите реакции, които най-често водят до понижаване на дозата (при $\geq 5\%$ от пациентите), са хипертония, протеинурия, диария, умора, PPE, загуба на тегло и понижен апетит. Нежеланите реакции, които най-често водят до спиране на ленватиниб, са протеинурия, астения, хипертония, мозъчно-съдов инцидент, диария и белодробен емболизъм.

ХЦК

Най-често съобщаваните нежелани реакции (настъпващи при $\geq 30\%$ от пациентите) са хипертония (44,0%), диария (38,1%), понижен апетит (34,9%), умора (30,6%) и загуба на тегло (30,4%).

Най-значимите сериозни нежелани реакции са чернодробна недостатъчност (2,8%), чернодробна енцефалопатия (4,6%), кървящи варици на хранопровода (1,4%), церебрална хеморагия (0,6%), събития на артериална тромбоемболия (2,0%), включително миокарден инфаркт (0,8%), церебрален инфаркт (0,4%) и мозъчно-съдов инцидент (0,4%) и събития на бъбречна недостатъчност/увреждане (1,4%). При пациенти с ХЦК има по-висока честота на намален брой неутрофили (8,7% на ленватиниб, отколкото при другите туморни типове, различни от ХЦК (1,4%)), което не се свързва с инфекция, сепсис или бактериален перитонит.

При 496 пациенти с ХЦК модификация на дозата (прекъсване или понижаване) и спиране на приема са действията, предприети за овладяване на нежеланата реакция съответно при 62,3% и 20,2% от пациентите. Нежеланите реакции, които най-често водят до модификации на дозата (при $\geq 5\%$ от пациентите), са понижен апетит, диария, протеинурия, хипертония, умора, PPE и намален брой тромбоцити. Нежеланите реакции, които най-често водят до спиране на ленватиниб, са чернодробна енцефалопатия, умора, повишен билирубин в кръвта, протеинурия и чернодробна недостатъчност.

ЕК

Безопасността на ленватиниб в комбинация с пембролизумаб е оценена при 530 пациенти с напреднал ЕК, получаващи 20 mg ленватиниб веднъж дневно и 200 mg пембролизумаб всеки 3 седмици. Най-честите нежелани реакции (проявяващи се при $\geq 20\%$ от пациентите) са хипертония (63%), диария (57%), хипотиреоидизъм (56%), гадене (51%), намален апетит (47%), повръщане (39%), умора (38%), понижаване на теглото (35%), артралгия (33%), протеинурия (29%), запек (27%), главоболие (27%), инфекция на пикочните пътища (27%), дисфония (25%), коремна болка (23%), астения (23%), синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (23%), стоматит (23%), анемия (22%) и хипомагниезия (20%).

Най-честите (проявяващи се при $\geq 5\%$ от пациентите) тежки (степен ≥ 3) нежелани реакции са хипертония (37,2%), понижаване на теглото (9,1%), диария (8,1%), повишена липаза (7,7%), понижен апетит (6,4%), астения (6%), умора (6%), хипокалемия (5,7%), анемия (5,3%) и протеинурия (5,1%).

Ленватиниб се прекратява при 30,6% от пациентите, а прекратяване на ленватиниб и пембролизумаб се наблюдава при 15,3% от пациентите поради нежелана реакция. Най-честите нежелани реакции (проявяващи се при $\geq 1\%$ от пациентите), които водят до прекратяване на

ленватиниб, са хипертония (1,9%), диария (1,3%), астения (1,3%), понижен апетит (1,3%), протеинурия (1,3%) и понижаване на телото (1,1%).

Прекъсване на приема на ленватиниб поради нежелана реакция се наблюдава при 63,2% от пациентите. Прекъсване на приема на ленватиниб и пембролизумаб поради нежелана реакция се наблюдава при 34,3% от пациентите. Най-честите нежелани реакции (проявяващи се при $\geq 5\%$ от пациентите), които водят до прекъсване на приема на ленватиниб, са хипертония (12,6%), диария (11,5%), протеинурия (7,2%), повръщане (7%), умора (5,7%) и понижен апетит (5,7%).

Понижаване на дозата ленватиниб поради нежелани реакции се наблюдава при 67,0% от пациентите. Най-честите нежелани реакции (проявяващи се при $\geq 5\%$ от пациентите), които водят до понижаване на дозата ленватиниб, са хипертония (16,2%), диария (12,5%), синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (9,1%), умора (8,7%), протеинурия (7,7%), понижен апетит (6,6%), гадене (5,5%), астения (5,1%) и понижаване на телото (5,1%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност на ленватиниб като монотерапия е базиран на данни от 452 пациенти с ДКЩЖ и 496 пациенти с ХЦК, което позволява охарактеризиране само на честите нежелани лекарствени реакции при пациенти с ДКЩЖ и ХЦК. Нежеланите реакции, представени в тази точка, са базирани на данни от пациенти с ДКЩЖ и ХЦК (вж. точка 5.1).

Профилът на безопасност на ленватиниб като комбинирана терапия е базиран на данни от 530 пациенти с ЕК, лекувани с ленватиниб в комбинация с пембролизумаб (вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните изпитвания за ДКЩЖ, ХЦК и ЕК и съобщени от постмаркетинговата употреба на ленватиниб, са изброени в Таблица 6. Категориите по честота на нежеланите реакции представляват най-консервативната оценка на честотата от отделните популации. Нежеланите реакции, за които е известно, че настъпват при ленватиниб или компонентите на комбинираната терапия, прилагани самостоятелно, може да настъпят по време на лечение с тези лекарствени продукти в комбинация дори ако тези реакции не са съобщени при клинични проучвания с комбинирана терапия.

За допълнителна информация относно безопасността при прилагане на ленватиниб в комбинация вижте КХП за съответния компонент на комбинираната терапия (пембролизумаб).

Честотите се дефинират като:

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

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

| Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ленватиниб[§] | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| Системо- органен клас (MedDRA терминология) | Ленватиниб монотерапия | в комбинация с пембролизумаб |
| Инфекции и инфестации | | |
| Много чести | Инфекция на пикочните пътища | Инфекция на пикочните пътища |
| Нечести | Перинеален абсцес | Перинеален абсцес |

| Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ленватиниб[§] | | |
|---|---|---|
| Системо- органичен клас (MedDRA терминология) | Ленватиниб монотерапия | в комбинация с пембролизумаб |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | |
| Много чести | Тромбоцитопения ^{а, ‡} Лимфопения ^{а, ‡} Левкопения ^{а, ‡} Неутропения ^{а, ‡} | Тромбоцитопения ^{а, ‡} Лимфопения ^{а, ‡} Левкопения ^{а, ‡} Неутропения ^{а, ‡} Анемия |
| Нечести | Инфаркт на слезката | |
| Нарушения на ендокринната система | | |
| Много чести | Хипотиреоидизъм Повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта ^{*, ‡} | Хипотиреоидизъм Повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта [*] Хипертиреоидизъм |
| Чести | | Надбъбречна недостатъчност |
| Нечести | Надбъбречна недостатъчност | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | |
| Много чести | Хипокалциемия ^{*, ‡} Хипокалиемия [‡] Хиперхолестеролемия ^{б, ‡} Хипомагнезиемия ^{б, ‡} Понижаване на теглото Намален апетит | Хипокалциемия ^{*, ‡} Хипокалиемия [‡] Хиперхолестеролемия ^{б, ‡} Хипомагнезиемия ^{б, ‡} Понижаване на теглото Намален апетит |
| Чести | Дехидратация | Дехидратация |
| Психични нарушения | | |
| Много чести | Безсъние | |
| Чести | | Безсъние |
| Нарушения на нервната система | | |
| Много чести | Замаяност Главоболие Дисгеузия | Замаяност Главоболие Дисгеузия |
| Чести | Мозъчно-съдов инцидент [†] | |
| Нечести | Синдром на постериорна обратима енцефалопатия Монопареза Транзиторна исхемична атака | Синдром на постериорна обратима енцефалопатия Мозъчно-съдов инцидент [†] Монопареза Транзиторна исхемична атака |
| Сърдечни нарушения | | |
| Чести | Инфаркт на миокарда ^{в, †} Сърдечна недостатъчност Удължен QT интервал на електрокардиограмата Понижена фракция на изтласкване | Удължен QT интервал на електрокардиограмата |
| Нечести | | Миокарден инфаркт ^{в, †} Сърдечна недостатъчност Понижена фракция на изтласкване |
| Съдови нарушения | | |
| Много чести | Хеморагия ^{г, *, †} Хипертония ^{д, *} Хипотония | Хеморагия ^{г, *, †} Хипертония ^{д, *} |
| Чести | | Хипотония |
| С неизвестна честота | Аневризми и артериални дисекации | |

| Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ленватиниб[§] | | |
|---|---|---|
| Системо- органен клас (MedDRA терминология) | Ленватиниб монотерапия | в комбинация с пембролизумаб |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | |
| Много чести | Дисфония | Дисфония |
| Чести | Белодробна емболия [†] | Белодробна емболия [†] |
| Нечести | Пневмоторакс | Пневмоторакс |
| Стомашно-чревни нарушения | | |
| Много чести | Диария Стомашно-чревни и коремни болки ^е Повръщане Гадене Възпаление на устата ^к Болка в устата [‡] Запек Диспепсия Сухота в устата Повишена липаза [‡] Повишена амилаза [‡] | Диария Стомашно-чревни и коремни болки ^е Повръщане Гадене Възпаление на устата ^к Болка в устата [‡] Запек Сухота в устата Повишена липаза Повишена амилаза [‡] |
| Чести | Анална фистула Флатуленция | Панкреатит ^и Флатуленция Диспепсия Колит |
| Нечести | Панкреатит ^и Колит | Анална фистула |
| Хепатобилиарни нарушения | | |
| Много чести | Повишен билирубин в кръвта ^{и,*,*‡} Хипоалбуминемия ^{и,*,*‡} Повишена аланин-аминотрансфераза ^{к,*‡} Повишена аспартат-аминотрансфераза ^{к,*‡} Повишена алкална фосфатаза в кръвта [‡] Повишена гама-глутамилтрансфераза [‡] | Повишен билирубин в кръвта ^{и,*,*‡} Хипоалбуминемия ^{и,*,*‡} Повишена аланин-аминотрансфераза ^{к,*‡} Повишена аспартат-аминотрансфераза ^{к,*‡} Повишена алкална фосфатаза в кръвта [‡] |
| Чести | Чернодробна недостатъчност ^{к,*,*†} Чернодробна енцефалопатия ^{л,*,*†} Нарушена чернодробна функция Холецистит | Холецистит Нарушена чернодробна функция Повишена гама-глутамилтрансфераза |
| Нечести | Хепатоцелуларно увреждане/хепатит ^м | Чернодробна недостатъчност ^{к,*,*†} Чернодробна енцефалопатия ^{л,*,*†} Хепатоцелуларно увреждане/хепатит ^м |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | |
| Много чести | Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия Обрив Алопеция | Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия Обрив |
| Чести | Хиперкератоза | Алопеция |
| Нечести | | Хиперкератоза |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | |
| Много чести | Болка в гърба Артралгия Миалгия Болка в крайник Мускулно-скелетна болка | Болка в гърба Артралгия Миалгия Болка в крайник |
| Чести | | Мускулно-скелетна болка |
| Нечести | Остеонекроза на челюстта | |

| Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ленватиниб[§] | | |
|---|---|---|
| Системо- органен клас (MedDRA терминология) | Ленватиниб монотерапия | В комбинация с пембролизумаб |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | |
| Много чести | Протеинурия* Повишен креатинин в кръвта [‡] | Протеинурия* Повишен креатинин в кръвта [‡] |
| Чести | Бъбречна недостатъчност ^{†, *, †} Бъбречно увреждане* Повишена урея в кръвта | Бъбречна недостатъчност ^{†, *, †} |
| Нечести | Нефрозен синдром | Бъбречно увреждане* Повишена урея в кръвта |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | |
| Много чести | Умора Астения Периферен оток | Умора Астения Периферен оток |
| Чести | Неразположение | Неразположение |
| Нечести | Нарушено заздравяване на рани | Нарушено заздравяване на рани |
| С неизвестна честота | Фистула, различна от стомашно-чревна ^o | |

[§]: Възможно е честотата на нежеланите реакции, представена в Таблица 6, да не се дължат изцяло на ленватиниб самостоятелно, а може подлежащо заболяване или други лекарствени продукти, използвани в комбинация да допринасят за това.

*: Вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции за допълнително охарактеризиране.

†: Включва случаи с летален изход.

‡: Честота, базирана на лабораторни данни.

Следните термини са комбинирани:

а: Тромбоцитопения включва тромбоцитопения и намален брой на тромбоцитите. Неутропения включва неутропения и намален брой на неутрофилите. Левкопения включва левкопения и намален брой на белите кръвни клетки. Лимфопения включва лимфопения и намален брой на лимфоцитите.

б: Хипомагниезмия включва хипомагниезмия и понижен магнезий в кръвта. Хипехолестеролемия включва хиперхолестеролемия и повишен холестерол в кръвта.

в: Миокарден инфаркт включва миокарден инфаркт и остър миокарден инфаркт.

г: Включва всички термини, свързани с хеморагия.

Термините, свързани с хеморагия, настъпила при 5 или повече участници с ДКЖЩ, са: епистаксис, хемоптиза, хематурия, контузия, хематохезия, кръвене от венците, петехии, белодробен кръвоизлив, ректална хеморагия, наличие на кръв в урината, хематом и вагинална хеморагия.

Термините, свързани с хеморагия, настъпила при 5 или повече участници с ХЦК, са: епистаксис, хематурия, кръвене от венците, хемоптиза, кръвене от варици на хранопровода, кръвене от хемороиди, кръвене от устната кухина, ректална хеморагия и кръвене от горния отдел на стомашно-чревния тракт.

Терминът, свързан с хеморагия, настъпила при 5 или повече участници с ЕК, са: вагинална хеморагия.

д: Хипертония включва: хипертония, хипертонична криза, повишено диастолично кръвно налягане, ортостатична хипертония и повишено кръвно налягане.

е: Стомашно-чревни и коремни болки включва: стомашен дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, болезненост на корема, епигастрален дискомфорт и стомашно-чревна болка.

ж: Възпаление на устата включва: афтозен стоматит, афтозна язва, ерозия на венците, улцерации на венците, образуване на мехурчета по лигавицата на устата, стоматит, глосит, улцерации в устата и лигавично възпаление.

з: Болка в устата включва: болка в устата, глосодиния, болка във венците, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка и дискомфорт на езика.

и: Панкреатит включва: панкреатит и остър панкреатит.

й: Повишен билирубин в кръвта включва: хипербилирубинемия, повишен билирубин в кръвта, жълтеница и повишен конюгиран билирубин. Хипоалбуминемия включва хипоалбуминемия и понижен албумин в кръвта.

к: Чернодробна недостатъчност включва: чернодробна недостатъчност, остра чернодробна недостатъчност и хронична чернодробна недостатъчност.

л: Чернодробна енцефалопатия включва: чернодробна енцефалопатия, чернодробна кома, метаболитна енцефалопатия и енцефалопатия.

м: Хепатоцелуларно увреждане и хепатит включва: лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, чернодробна стеатоза и холестатично чернодробно увреждане.

н: Случаите на бъбречна недостатъчност включват: остра преренална недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, остро бъбречно увреждане и бъбречна тубулна некроза.

о: Фистула, различна от стомашно-чревна, включва случаи на фистула, възникваща извън стомаха и червата, като фистула на трахеята, трахеоезофагеална фистула, езофагеална, фистула на женския генитален тракт и кожна фистула.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипертония (вж. точка 4.4)

ДКЩЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) хипертония (включително хипертония, хипертонична криза, повишено диастолно кръвно налягане и повишено кръвно налягане) се съобщава при 72,8% от лекуваните с ленватиниб пациенти и при 16,0% от пациентите в лекуваната с плацебо група. Медианата на времето до началото при лекуваните с ленватиниб пациенти е 16 дни. Реакции степен 3 или по-висока (включително 1 реакция степен 4) настъпват при 44,4% от лекуваните с ленватиниб пациенти в сравнение с 3,8% от лекуваните с плацебо пациенти. Повечето случаи се възстановяват или отшумяват след прекъсване на приема или понижение на дозата, което се случва при съответно 13,0% и 13,4% от пациентите. При 1,1% от пациентите хипертонията води до окончателно спиране на лечението.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) хипертония (включително хипертония, повишено кръвно налягане, повишено диастолно кръвно налягане и ортостатична хипертония) се съобщава при 44,5% от лекуваните с ленватиниб пациенти, а хипертония степен 3 настъпва при 23,5%. Медианата на времето до началото е 26 дни. Повечето случаи се възстановяват след прекъсване на приема или понижение на дозата, което се случва при съответно 3,6% и 3,4% от пациентите. При един участник (0,2%) приемът на ленватиниб е спрял окончателно вследствие на хипертония.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) хипертония се съобщава при 65% от пациентите в лекуваната с ленватиниб плюс пембролизумаб група. Реакции степен 3 или по-висока настъпват при 38,4% от пациентите в лекуваната с ленватиниб плюс пембролизумаб група. Медианата на времето до началото в лекуваната с ленватиниб плюс пембролизумаб група е 15 дни. Прекъсване на приема, намаляване на дозата и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 11,6%, 17,7% и 2,0% от пациентите.

Протеинурия (вж. точка 4.4)

ДКЩЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) протеинурия се съобщава при 33,7% от лекуваните с ленватиниб пациенти и при 3,1% от пациентите в групата, лекувана с плацебо. Медианата на времето до началото е 6,7 седмици. Реакции степен 3 настъпват при 10,7% от лекуваните с ленватиниб пациенти и при нито един от лекуваните с плацебо пациенти. Повечето случаи завършват с възстановяване или с отшумяване след прекъсване на приема или понижение на дозата, което се случва при съответно 16,9% и 10,7% от пациентите. Протеинурията води до окончателно спиране на лечението при 0,8% от пациентите.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) протеинурия се съобщава при 26,3% от лекуваните с ленватиниб пациенти, а реакции степен 3 настъпват при 5,9%. Медианата на времето до началото е 6,1 седмици. Повечето случаи се възстановяват след прекъсване на приема или понижение на дозата, което се случва при съответно 6,9% и 2,5% от пациентите. Протеинурията води до окончателно спиране на лечението при 0,6% от пациентите.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) протеинурия се съобщава при 29,6% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 5,4% от пациентите. Медианата на времето до началото е 34,5 дни. Прекъсване на приема, намаляване на дозата и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 6,2%, 7,9% и 1,2% от пациентите.

Бъбречна недостатъчност и увреждане (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) 5,0% от пациентите развиват бъбречна недостатъчност, а 1,9% развиват бъбречно увреждане (3,1% от пациентите имат степен ≥ 3 събитие на бъбречна недостатъчност или увреждане). В групата на плацебо 0,8% от пациентите развиват бъбречна недостатъчност или увреждане (0,8% са степен ≥ 3).

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) 7,1% от лекуваните с ленватиниб пациенти развиват бъбречна недостатъчност/увреждане. Реакции степен 3 или по-висока настъпват при 1,9% от лекуваните с ленватиниб пациенти.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) 18,2% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, развиват събитие на бъбречна недостатъчност/увреждане. Реакции степен ≥ 3 настъпват при 4,2% от пациентите. Медианата на времето до началото е 86,0 дни. Прекъсване на приема, намаляване на дозата и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 3,0%, 1,7% и 1,2% от пациентите.

Сърдечна дисфункция (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) понижена фракция на изтласкване/сърдечна недостатъчност се съобщава при 6,5% от пациентите (1,5% са степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб, и при 2,3% в групата на плацебо (никой не е степен ≥ 3).

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) сърдечна дисфункция (включително конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок и кардиопулмонална недостатъчност) се съобщава при 0,6% от пациентите (0,4% са степен ≥ 3) в групата, лекувана с ленватиниб.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) сърдечна дисфункция се съобщава при 1,0% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 0,5% от пациентите. Медианата на времето до началото е 112,0 дни. Намаления на дозата и спиране на приема на ленватиниб настъпват при 0,2% от пациентите.

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

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) има едно събитие на PRES (степен 2) в групата, лекувана с ленватиниб, и никакви съобщения в групата на плацебо.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) има 1 събитие на PRES (степен 2) в групата, лекувана с ленватиниб.

От 1 823 пациенти, лекувани с ленватиниб като монотерапия в клинични изпитвания, има 5 случая (0,3%) на PRES (0,2% са степен 3 или 4), като всичките отшумяват след лечението и/или прекъсване на приложението, или окончателно спиране на лечението.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) е наблюдавано едно събитие на PRES (степен 1) в групата на лечение с ленватиниб плюс пембролизумаб, при които ленватиниб е прекъснат.

Хепатотоксичност (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) най-често съобщаваните, свързани с черния дроб нежелани реакции са хипоалбуминемия (9,6% ленватиниб спрямо 1,5% плацебо) и повишение на нивата на чернодробните ензими, включително повишение на аланин аминотрансферазата (7,7% ленватиниб спрямо 0 плацебо), аспартат аминотрансферазата (6,9% ленватиниб спрямо 1,5% плацебо) и билирубина в кръвта (1,9% ленватиниб спрямо 0 плацебо). Медианата на времето до началото на чернодробните реакции при лекуваните с ленватиниб пациенти е 12,1 седмици. Свързаните с черния дроб реакции степен 3 или по-висока (включително 1 случай на чернодробна недостатъчност степен 5) настъпват при 5,4% от лекуваните с ленватиниб пациенти в сравнение с 0,8% при лекуваните с плацебо пациенти. Свързаните с черния дроб реакции водят до прекъсване и понижение на дозата при съответно 4,6% и 2,7% от пациентите и до окончателно спиране при 0,4%.

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

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) най-често съобщаваните нежелани реакции на хепатотоксичност са повишен билирубин в кръвта (14,9%), повишена аспартат аминотрансфераза (13,7%), повишена аланин аминотрансфераза (11,1%), хипоалбуминемия (9,2%), чернодробна енцефалопатия (8,0%), повишена гама-глутамилтрансфераза (7,8%) и повишена алкална фосфатаза в кръвта (6,7%). Медианата на времето до началото на нежеланите реакции на хепатотоксичност е 6,4 седмици. Нежелани реакции на хепатотоксичност \geq степен 3 настъпват при 26,1% от лекуваните с ленватиниб пациенти. Чернодробна недостатъчност (включително събития с летален изход при 12 пациенти) настъпва при 3,6% от пациентите (всички са \geq степен 3). Чернодробна енцефалопатия (включително събития с летален изход при 4 пациенти) настъпва при 8,4% от пациентите (5,5% са \geq степен 3). Има 17 (3,6%) случая с летален изход вследствие на събития на хепатотоксичност в групата на ленватиниб и 4 (0,8%) смъртни случая в групата на сорафениб. Нежеланите реакции на

хепатотоксичност водят до прекъсване и понижение на дозата при съответно 12,2% и 7,4% от лекуваните с ленватиниб пациенти и до окончателно спиране при 5,5%.

В клиничните изпитвания ~~проучвания~~, в които 1 327 пациенти получават ленватиниб като монотерапия за показания, различни от ХЦК, се съобщава за чернодробна недостатъчност (включително събития с летален изход) при 4 пациенти (0,3%), чернодробно увреждане при 2 пациенти (0,2%), остър хепатит при 2 пациенти (0,2%) и хепатоцелуларно увреждане при 1 пациент (0,1%).

ЕК

В проучване фаза 3 (вж. точка 5.1) хепатотоксичност се съобщава при 33,7% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 12,1% от пациентите. Медианата на времето до началото е 56,0 дни. Прекъсване на приема, намаляване на дозата и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 5,2%, 3,0% и 1,2% от пациентите.

Артериална тромбоемболия (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) събития на артериална тромбоемболия се съобщават при 5,4% от пациентите, лекувани с ленватиниб, и 2,3% от пациентите в групата на плацебо.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) събития на артериална тромбоемболия се съобщават при 2,3% от пациентите, лекувани с ленватиниб.

От 1 823 пациенти, лекувани с ленватиниб като монотерапия в клинични изпитвания ~~проучвания~~, има 10 случая (0,5%) на артериална тромбоемболия (5 случая на миокарден инфаркт и 5 случая на мозъчно-съдов инцидент) с летален изход.

ЕК

В проучване фаза 3 (вж. точка 5.1) артериална тромбоемболия се съобщава при 3,7% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 2,2% от пациентите. Медианата на времето до началото е 59,0 дни. Прекъсване и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 0,2% и 2,0% от пациентите.

Хеморагия (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) хеморагии се съобщават при 34,9% (1,9% са степен ≥ 3) от лекуваните с ленватиниб пациенти спрямо 18,3% (3,1% са степен ≥ 3) от лекуваните с плацебо пациенти. Реакциите, които настъпват с честота от $\geq 0,75\%$ над плацебо, са: епистаксис (11,9%), хематурия (6,5%), контузия (4,6%), кръвене от венците (2,3%), хематохезия (2,3%), ректална хеморагия (1,5%), хематом (1,1%), хемороидална хеморагия (1,1%), ларингеална хеморагия (1,1%), петехии (1,1%) и вътречерепна туморна хеморагия (0,8%). В това изпитване има 1 случай на летална вътречерепна хеморагия сред 16 пациенти, които получават ленватиниб и имат метастази в ЦНС на изходно ниво.

Медианата на времето до първата проява при лекувани с ленватиниб пациенти е 10,1 седмици. Не се наблюдават разлики между лекуваните с ленватиниб и лекуваните с плацебо пациенти в честотите на сериозните реакции (3,4% спрямо 3,8%), реакциите, водещи до преждевременно

спиране (1,1% спрямо 1,5%), или реакциите, водещи до прекъсване (3,4% спрямо 3,8%) или понижение на дозата (0,4% спрямо 0).

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) хеморагии се съобщават при 24,6% от пациентите като 5,0% са степен ≥ 3 . Реакции степен 3 настъпват при 3,4%, реакции степен 4 при 0,2%, а 7 пациенти (1,5%) имат реакция степен 5, включително церебрална хеморагия, кървене от горния отдел на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив в червата и туморна хеморагия. Медианата на времето до първата проява е 11,9 седмици. Хеморагично събитие води до прекъсване или понижение на дозата съответно при 3,2% и 0,8% от пациентите и до спиране на лечението при 1,7% от пациентите.

В клиничните изпитвания ~~проучвания~~, в които 1 327 пациенти получават ленватиниб като монотерапия за показания, различни от ХЦК, хеморагия степен 3 или по-висока се съобщава при 2% от пациентите, 3 пациенти (0,2%) имат хеморагия степен 4, а 8 пациенти (0,6%) имат реакция степен 5, включително артериална хеморагия, хеморагичен инсулт, вътречерепна хеморагия, вътречерепна туморна хеморагия, хематемеза, мелена, хемоптиза и туморна хеморагия.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) хеморагия се съобщава при 24,4% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 3,0% от пациентите. Медианата на времето до началото е 65,0 дни. Прекъсване на приема, намаляване на дозата и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 1,7%, 1,2% и 1,7% от пациентите.

Хипокалциемия (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) хипокалциемия се съобщава при 12,6% от лекуваните с ленватиниб пациенти спрямо нула случаи в рамото на плацебо. Медианата на времето до първата проява при лекувани с ленватиниб пациенти е 11,1 седмици. Реакции с тежест степен 3 или 4 настъпват при 5,0% от лекуваните с ленватиниб спрямо 0 лекувани с плацебо пациенти. Повечето реакции отшумяват след поддържащо лечение без прекъсване или понижение на дозата, което се случва при съответно 1,5% и 1,1% от пациентите. Един пациент с хипокалциемия степен 4 спира окончателно лечението.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) хипокалциемия се съобщава при 1,1% от пациентите, като реакции с тежест степен 3 настъпват при 0,4%. Прекъсване на дозата ленватиниб поради хипокалциемия се случва при един участник (0,2%) като липсват случаи на понижение на дозата или спиране на лечението.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) хипокалциемия се съобщава при 3,9% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 1,0% от пациентите. Медианата на времето до началото е 148,0 дни. Не се съобщава за модификации на дозата на ленватиниб.

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

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) събития на стомашно-чревна перфорация или фистула се съобщават при 1,9% от лекуваните с ленватиниб пациенти и 0,8% от пациентите в групата на плацебо.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) събития на стомашно-чревна перфорация или фистула се съобщават при 1,9% от лекуваните с ленватиниб пациенти.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) събития на образуване на фистула се съобщават при 2,5% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 2,5% от пациентите. Медианата на времето до началото е 117,0 дни. Прекратяване на ленватиниб настъпва при 1,0% от пациентите. Събития на стомашно-чревна перфорация се съобщават при 3,9% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 3,0% от пациентите. Медианата на времето до началото е 42 дни. Прекъсване и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 0,5% и 3,0% от пациентите.

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

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

Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) удължаване на QT/QTc интервала се съобщава при 8,8% от лекуваните с ленватиниб пациенти и 1,5% от пациентите в групата на плацебо. Честотата на удължаване на QT интервала с повече от 500 ms е 2% при лекуваните с ленватиниб пациенти в сравнение с липса на съобщения в групата на плацебо.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) удължаване на QT/QTc интервала се съобщава при 6,9% от лекуваните с ленватиниб пациенти. Честотата на удължаване на QTcF интервала с повече от 500 ms е 2,4%.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) удължаване на QT интервала се съобщава при 3,9% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 0,5% от пациентите. Медианата на времето до началото е 115,5 дни. Прекъсване на приема и намаляване на дозата на ленватиниб настъпват при съответно 0,2% и 0,5% от пациентите.

Повишение на тиреостимулиращия хормон в кръвта (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) 88% от всички пациенти имат изходно ниво TSH по-малко или равно на 0,5 mU/l. При пациентите с нормални изходни стойности на TSH, след изходното ниво се наблюдава повишение на TSH над 0,5 mU/l при 57% от лекуваните с ленватиниб пациенти в сравнение с 14% при лекуваните с плацебо пациенти.

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) 89,6% от пациентите имат на изходно ниво TSH по-нисък от горната граница на нормата. Повишение на TSH над горната граница на нормата се наблюдава при 69,6% от лекуваните с ленватиниб пациенти след изходното ниво.

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) хипотиреозидизъм се съобщава при 68,2% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, а реакции степен ≥ 3 се проявяват при 1,2% от пациентите. Медианата на времето до началото е 62,0 дни. Прекъсване на приема и намаляване на дозата на ленватиниб настъпват при съответно 2,2% и 0,7% от пациентите.

Повишени нива на TSH в кръвта се съобщават при 12,8% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, като няма съобщени от пациентите реакции степен ≥ 3 . Прекъсване на приема настъпва при 0,2% от пациентите.

Диария (вж. точка 4.4)

ДКЦЖ

В основното изпитване фаза 3 SELECT (вж. точка 5.1) диария се съобщава при 67,4% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб (9,2% са степен ≥ 3), и при 16,8% от пациентите в групата на плацебо (никой не е степен ≥ 3).

ХЦК

В изпитването фаза 3 REFLECT (вж. точка 5.1) диария се съобщава при 38,7% от пациентите, лекувани с ленватиниб (4,2% са степен ≥ 3).

ЕК

В проучване 309 фаза 3 (вж. точка 5.1) диария се съобщава при 54,2% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб (7,6% са степен ≥ 3). Прекъсване на приема, намаляване на дозата и спиране на приема на ленватиниб настъпват при съответно 10,6%, 11,1% и 1,2% от пациентите.

Педиатрична популация

Липсват клинични данни при тази популация (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Старческа възраст

ДКЦЖ

Пациентите на възраст ≥ 75 години има по-голяма вероятност да получат хипертония, протеинурия, понижен апетит и дехидратация степен 3 или 4.

ХЦК

Пациентите на възраст ≥ 75 години имат по-голяма вероятност да получат хипертония, протеинурия, понижен апетит, астения, дехидратация, замаяност, неразположение, периферни отоци, сърбеж и чернодробна енцефалопатия. Чернодробна енцефалопатия настъпва с два пъти по-голяма честота при пациенти на възраст ≥ 75 години (17,2%), отколкото при пациенти на възраст < 75 години (7,1%). Чернодробната енцефалопатия е възможно да е свързана с неблагоприятните особености на заболяването на изходно ниво или с използването на съпътстващи лекарствени продукти. Събития на артериална тромбоемболия настъпват също с повишена честота при тази възрастова група.

ЕК

При пациентите на възраст ≥ 75 години има по-голяма вероятност от получаване на инфекции на пикочните пътища и степен ≥ 3 хипертония ($\geq 10\%$ повишение в сравнение с пациентите на възраст < 65 години).

Пол

ДКЦЖ

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

ХЦК

При жените има по-висока честота на хипертония, умора, удължен QT интервал и алопекция. При мъжете има по-висока честота (26,5%) на дисфония, отколкото при жените (12,3%), загуба на тегло и намален брой тромбоцити. Събития на чернодробна недостатъчност се наблюдават само при мъже.

Етнически произход

ДКЦЖ

При пациентите от азиатски произход има по-висока ($\geq 10\%$ разлика) честота, отколкото при пациентите от европейската раса, на периферни отоци, хипертония, умора, РРЕ, протеинурия, стоматит, тромбоцитопения и миалгия, докато при пациентите от европейската раса има по-висока честота на диария, понижаване на теглото, гадене, повръщане, запек, астения, коремна болка, болка в крайниците и сухота в устата. При по-голям дял от пациентите от азиатски произход има намаление на дозата левнатиниб в сравнение с пациентите от европейската раса; медианата на времето до първото намаление на дозата и средната дневна приемана доза са по-ниски при пациентите от азиатски произход, отколкото при пациентите от европейската раса.

ХЦК

При пациентите от азиатски произход има по-висока честота, отколкото при пациентите от европейската раса, на протеинурия, намален брой неутрофили, намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити и PPE, докато при пациентите от европейската раса има по-висока честота на умора, чернодробна енцефалопатия, остро бъбречно увреждане, тревожност, астения, гадене, тромбоцитопения и повръщане.

ЕК

При пациентите от азиатски произход има по-висока ($\geq 10\%$ разлика) честота, отколкото при пациентите от европейската раса, на анемия, неразположение, понижен брой на неутрофилите, стоматит, понижен брой на тромбоцитите, протеинурия и PPE, докато при пациентите от европейската раса има по-висока честота на възпаление на лигавицата, коремна болка, диария, инфекция на пикочните пътища, понижаване на теллото, хипомагнезиемия, замаяност, астения и умора.

Хипертония на изходно ниво

ДКЦЖ

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

Чернодробно увреждане

ДКЦЖ

При пациентите с чернодробно увреждане на изходно ниво има по-висока честота на хипертония и PPE и по-висока честота на хипертония степен 3 или 4, астения, умора и хипокалциемия в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция.

ХЦК

При пациентите със скор 6 по Child-Pugh (CP) на изходното ниво (около 20% от пациентите в изпитването REFLECT) имат по-висока честота на понижен апетит, умора, протеинурия, чернодробна енцефалопатия и чернодробна недостатъчност в сравнение с пациентите със скор 5 по CP на изходно ниво. Събития на хепатотоксичност и хеморагии също настъпват по-често при пациентите със скор 6 по CP в сравнение с пациентите със скор 5 по CP.

Бъбречно увреждане

ДКЦЖ

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

ХЦК

При пациентите с бъбречно увреждане на изходно ниво има по-висока честота на умора, хипотиреоидизъм, дехидратация, диария, понижен апетит, протеинурия и чернодробна

енцефалопатия. При тези пациенти има също по-висока честота на реакции от страна на бъбреците и събития на артериална тромбоемболия.

Пациенти с телесно тегло <60 kg

ДКЩЖ

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

Симптоми и лечение

Няма специален антидот при предозиране с ленватиниб. В случай на подозирано предозиране ленватиниб трябва временно да се спре и да се окажат подходящи поддържащи грижи според нуждите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Ленватиниб е мултикиназен инхибитор, който е демонстрирал предимно антиангиогенни свойства *in vitro* и *in vivo*, като при моделите *in vitro* се наблюдава също пряко инхибиране на растежа на тумора.

Механизъм на действие

Ленватиниб е инхибитор на рецепторните тирозинкинази (РТК), който селективно инхибира киназната активност на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) - VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4), освен останалите проангиогенни и свързани с онкогенни пътища РТК, включително рецепторите на фибробластния растежен фактор (FGF) – FGFR1, 2, 3 и 4 и рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGF) – PDGFR α , KIT и RET.

В допълнение ленватиниб има директно селективно антипролиферативно действие в хепатоцелуларните клетъчни линии, които са зависими от предаването на сигнали от активираните FGFR. Това действие се дължи на инхибирането от ленватиниб предаване на тези сигнали.

В туморни модели при сингенни мишки ленватиниб намалява свързаните с тумора макрофаги, повишава активираните цитотоксични Т-клетки и показва по-високо антитуморно действие в комбинация с анти-PD-1 моноклонално антитяло в сравнение с всяко от лечението самостоятелно.

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

Механизмът на действие при хипотиреоидизъм не е напълно изяснен.

Клинична ефикасност

Рефрактерен на радиоактивен йод, диференциран карцином на щитовидната жлеза

Проучването SELECT е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, което е проведено при 392 пациенти с рефрактерен на радиоактивен йод, диференциран карцином на щитовидната жлеза, с независимо централно прегледани рентгенографски данни за прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца (+1 месец прозорец) преди включването. Рефрактерен на радиоактивен йод се дефинира като една или повече измерими лезии с липса на захващане на йод или с прогресия, независимо от терапията с радиоактивен йод (РАЙ), или имащи кумулативна активност на РАЙ от >600 mCi или 22 GBq с последната доза поне 6 месеца преди включване в проучването. Рандомизирането е стратифицирано по географски регион (Европа, Северна Америка и други), предхождаща VEGF/VEGFR-таргетна терапия (пациентите може да са получавали 0 или 1 предхождаща VEGF/VEGFR-таргетна терапия) и възраст (≤ 65 години или >65 години). Основният измерител на резултатите за ефикасност е преживяемост без прогресия (ПБП), определена чрез заслепен независим рентгенологичен преглед с използване на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1. Вторичните измерители на резултатите за ефикасност включват общата честота на отговор и общата преживяемост. Пациентите в рамото на плацебо могат да изберат да получават лечение с ленватиниб от момента на потвърдена прогресия на заболяването.

Подходящите пациенти с измеримо заболяване съгласно RECIST 1.1 са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават ленватиниб 24 mg веднъж дневно (n=261) или плацебо (n=131). Изходните демографски характеристики и особености на заболяването са добре балансирани за двете групи, получаващи лечение. От рандомизираните 392 пациенти 76,3% не са лекувани с предхождащи VEGF/VEGFR-таргетни терапии, 49,0% са жени, 49,7% са европейци и медианата на възрастта е 63 години. Хистологично 66,1% имат потвърдена диагноза папиларен карцином на щитовидната жлеза и 33,9% имат фоликуларен карцином на щитовидната жлеза, който включва карцином на клетките на Hürthle 14,8% и светлоклетъчен карцином 3,8%. Метастази се откриват при 99% от пациентите: бели дробове при 89,3%, лимфни възли при 51,5%, кости при 38,8%, черен дроб при 18,1%, плевра при 16,3% и главен мозък при 4,1%. Повечето пациенти имат функционален статус по ECOG 0, 42,1% имат статус 1, а 3,9% имат статус над 1. Медианата на кумулативната РАЙ активност, приложена преди включване в проучването, е 350 mCi (12,95 GBq).

Статистически значимо удължаване на ПБП е доказано при лекуваните с ленватиниб пациенти в сравнение с получаващите плацебо (p<0,0001) (вж. Фигура 1). Положителният ефект върху ПБП се наблюдава в подгрупите по възраст (над или под 65 години), пол, раса, хистологичен подтип и географски регион, и при тези, които са получили 0 или 1 предхождаща

VEGF/VEGFR-таргетна терапия. След потвърждаване на прогресията на заболяването от независимия преглед 109 (83,2%) пациенти, рандомизирани на плацебо, преминават на открито лечение с ленватиниб по времето на първичния анализ за ефикасност.

Честотата на обективен отговор (пълнен отговор [CR] плюс частичен отговор [PR]) според независимия рентгенологичен преглед е значимо ($p < 0,0001$) по-висока в групата, лекувана с ленватиниб (64,8%), отколкото в групата, лекувана с плацебо (1,5%). Четирима (1,5%) пациенти, лекувани с ленватиниб, постигат CR, а 165 пациенти (63,2%) имат PR, докато никой от пациентите, лекувани с плацебо, няма CR и 2 пациенти (1,5%) имат PR.

Медианата на времето до първото понижение на дозата е 2,8 месеца. Медианата на времето до обективен отговор е 2,0 (95% ДИ: 1,9, 3,5) месеца, но при 70,4% от пациентите, които получават пълен или частичен отговор към ленватиниб, се наблюдава развитие на отговора на или до 30 дни лечение с дозата от 24 mg.

Смушаващ фактор при анализа на общата преживяемост е фактът, че пациентите, лекувани с плацебо с потвърдена прогресия на заболяването, имат опция да преминат на открито лечение с ленватиниб (кросовър). Няма статистически значима разлика в общата преживяемост между групите за лечение по времето на първичния анализ за ефикасност (HR=0,73; 95% ДИ: 0,50, 1,07, $p=0,1032$). Медианата на общата преживяемост (ОП) не е достигната нито за групата на ленватиниб, нито за кръстосаната плацебо-група.

| Таблица 7 Резултати за ефикасност при пациенти с ДКЦЖ | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| | Ленватиниб N=261 | Плацебо N=131 |
| Преживяемост без прогресия (ПБП)^a | | |
| Брой на случаите на прогресия или смърт (%) | 107 (41,0) | 113 (86,3) |
| Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ) | 18,3 (15,1, НИ) | 3,6 (2,2, 3,7) |
| Съотношение на риска (99% ДИ) ^{b, b} | 0,21 (0,14, 0,31) | |
| P-стойност ^b | <0,0001 | |
| Пациенти, които са получавали 0 предхождащи VEGF/VEGFR-таргетни терапии (%) | | |
| Брой на случаите на прогресия или смърт | 195 (74,7) | 104 (79,4) |
| Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ) | 76 | 88 |
| Коефициент на риск (99% ДИ) ^{b, b} | 18,7 (16,4, НИ) | 3,6 (2,1, 5,3) |
| | 0,20 (0,14, 0,27) | |
| Пациентите, които са получавали 1 предхождаща VEGF/VEGFR-таргетна терапия (%) | | |
| Брой на случаите на прогресия или смърт | 66 (25,3) | 27 (20,6) |
| Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ) | 31 | 25 |
| Коефициент на риск (99% ДИ) ^{b, b} | 15,1 (8,8, НИ) | 3,6 (1,9, 3,7) |
| | 0,22 (0,12, 0,41) | |
| Честота на обективен отговор^a | | |
| Брой на обективно отговорилите (%) | 169 (64,8) | 2 (1,5) |
| (95% ДИ) | (59,0, 70,5) | (0,0, 3,6) |
| P-стойност ^b | <0,0001 | |
| Брой пълни отговори | 4 | 0 |
| Брой частични отговори | 165 | 2 |
| Медиана на времето до обективен отговор ^г , месеци (95% ДИ) | 2,0 (1,9, 3,5) | 5,6 (1,8, 9,4) |
| Продължителност на отговора ^г , месеци, медиана (95% ДИ) | НИ (16,8, НИ) | НИ (НИ, НИ) |

| Обща преживяемост | | |
|---|-------------------|---------------|
| Брой смъртни случаи (%) | 71 (27,2) | 47 (35,9) |
| Медиана на ОП в месеци (95% ДИ) | НИ (22,0, НИ) | НИ (20,3, НИ) |
| Коефициент на риск (95% ДИ) ^{б, д} | 0,73 (0,50, 1,07) | |
| P-стойност ^{б, д} | 0,1032 | |

ДИ, доверителен интервал; НИ, неизчислимо; ОП обща преживяемост, ПБП, преживяемост без прогресия; RPSFT (rank preserving structural failure time model), структурен модел на времето до неуспех със запазване на ранга; VEGF/VEGFR съдов ендотелен растежен фактор/рецептор за съдов ендотелен растежен фактор

а: Независим рентгенографски преглед

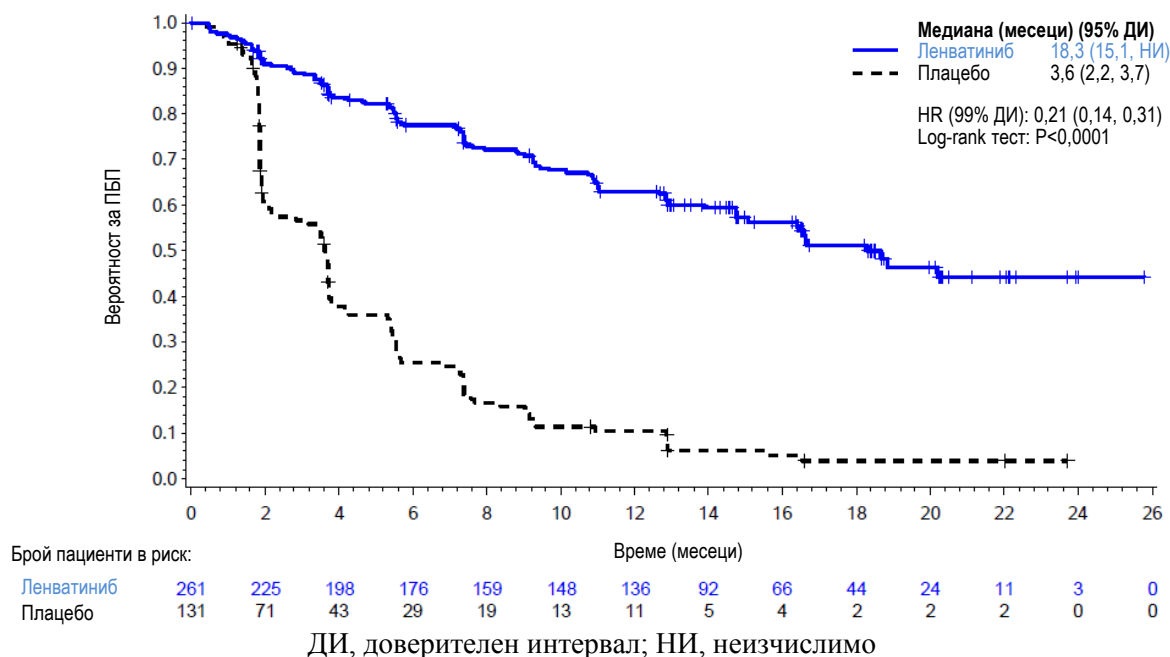
б: Стратифицирани по регион (Европа спрямо Северна Америка спрямо други), възрастова група (≤ 65 години спр >65 години) и предхождаща VEGF/VEGFR-таргетна терапия (0 спрямо 1)

в: Изчислено по модел на Cox за пропорционални рискове

г: Изчислено по метода на Kaplan-Meier. 95%-ият ДИ е конструиран по генерализирания метод на Brookmeyer и Crowley при пациенти с най-добър общ отговор, включващ пълен или частичен отговор

д: Без корекция за кросовър ефект

Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия – ДКЩЖ



Хепатоцелуларен карцином

Клиничната ефикасност и безопасност на леватиниб е оценена в международно, мултицентрово, отворено, рандомизирано изпитване фаза 3 (REFLECT) при пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

Общо 954 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават леватиниб (12 mg [телесно тегло на изходно ниво ≥ 60 kg] или 8 mg [телесно тегло на изходно ниво < 60 kg]), даван перорално веднъж дневно, или сорафениб 400 mg, даван перорално два пъти дневно.

Пациентите отговарят на изискванията за участие, ако имат статус на чернодробната функция клас А по Child-Pugh и функционално състояние 0 или 1 по Източна обединена онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS). Изключват се пациенти с предишна системна противоракова терапия за напреднал/нерезектабилен ХЦК или предишна анти-VEGF терапия. Таргетните лезии, лекувани преди това с лъчетерапия или

локорегинална терапия, трябва да покажат рентгенографско доказателство за прогресия на болестта. Изключват се също пациенти с $\geq 50\%$ засягане на черния дроб, ясна инвазия в жлъчния канал или главния клон на порталната вена (Vp4) при образна диагностика.

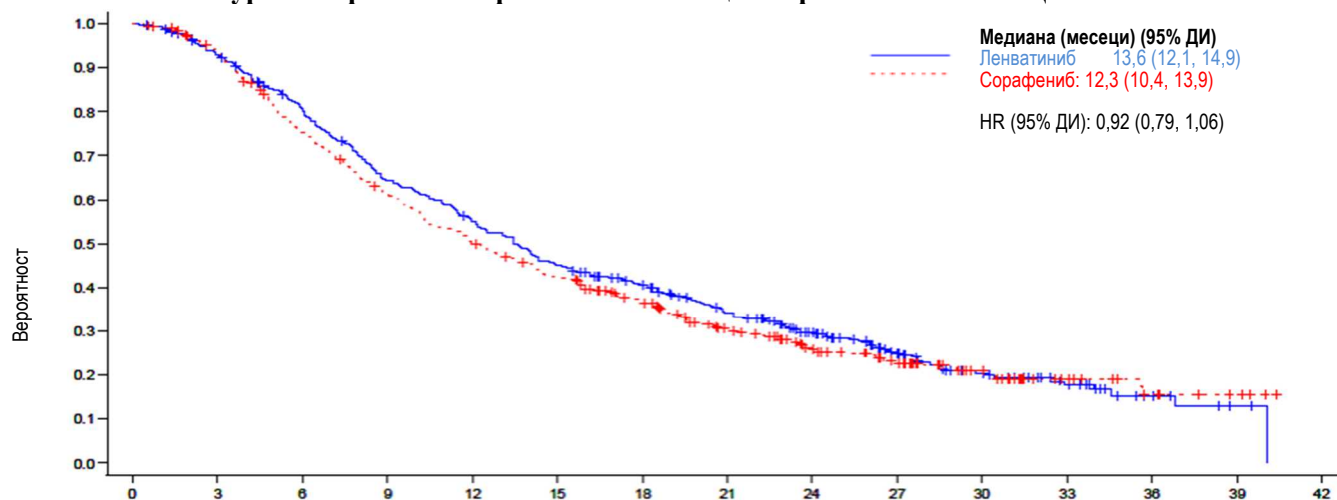
- Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са подобни между групите на ленватиниб и сорафениб и са показани по-долу за всичките 954 рандомизирани пациенти:
- Медиана на възрастта: 62 години
- Мъже: 84%
- Бяла раса: 29%, азиатски произход 69%, чернокожи или афроамериканци: 1,4%
- Телесно тегло: <60 kg – 31%, 60 – 80 kg – 50%, >80 kg – 19%
- Функционално състояние 0 или 1 по Източна обединена онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS): 63%, PS 1 по ECOG: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Етиология: хепатит В (50%), хепатит С (23%), алкохол (6%)
- Отсъствие на макроскопска инвазия в порталната вена (MPVI): 79%
- Отсъствие на MPVI, екстрахепатално разпространение на тумора (EHS) или и двете: 30%
- Цироза като основно заболяване (чрез независим преглед с образна диагностика): 75%
- Стадий В по Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC): 20%; стадий С по BCLC: 80%
- Предходни лечения: хепатектомия (28%), лъчетерапия (11%), локорегинални терапии, включително трансартериална (хемо)емболизация (52%), радиочестотна аблация (21%) и перкутанна етанолова инжекция (4%)

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (ОП). Ленватиниб е неинфериорен по отношение на ОП спрямо сорафениб с HR = 0,92 [95% ДИ (0,79; 1,06)] като медианата на ОП е 13,6 месеца спрямо 12,3 месеца (вж. Таблица 8 и Фигура 2). Резултатите за сурогатните крайни точки (ПБП и ЧОО) са представени в Таблица 8 по-долу.

| Таблица 8 Резултати за ефикасност от изпитването REFLECT при ХЦК | | | | |
|---|---|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Параметър за ефикасност | Коефициент на риск^{а, б} (95% ДИ) | Р-стойност^г | Медиана (95% ДИ)^е | |
| | | | Ленватиниб (N= 478) | Сорафе-ниб (N=476) |
| ОП | 0,92 (0,79; 1,06) | NA | 13,6 (12,1; 14,9) | 12,3 (10,4; 13,9) |
| ПБП ^ж (mRECIST) | 0,64 (0,55; 0,75) | $<0,00001$ | 7,3 (5,6; 7,5) | 3,6 (3,6; 3,7) |
| | | | Проценти (95% ДИ) | |
| ЧОО ^{в, е, ж} (mRECIST) | NA | $<0,00001$ | 41% (36%, 45%) | 12% (9%, 15%) |
| Дата на заключване на базата данни: 13 ноември 2016 г. | | | | |
| а Коефициент на риск (HR) е за ленватиниб спрямо сорафениб въз основа на модел на Cox, включително групата на лечение като фактор. | | | | |
| б Стратифицирани по регион (регион 1: азиатско-тихоокеански; регион 2: западен), макроскопска инвазия в порталната вена или екстрахепатално разпространение на тумора или и двете (да, не), ECOG PS (0, 1) и телесно тегло (<60 kg, ≥ 60 kg). | | | | |
| в Резултатите са базирани на потвърдени и непотвърдени отговори. | | | | |
| г Р-стойността е за изпитването за супериорност на ленватиниб спрямо сорафениб. | | | | |
| д Квартилите са изчислени по метода на Kaplan-Meier, а 95% ДИ са изчислени по генерализиран метод на Brookmeyer и Crowley | | | | |
| е Честота на отговор (пълен или частичен отговор) | | | | |

ж Според ретроспективен анализ на независим рентгенографски преглед. Медианата на продължителността на обективния отговор е 7,3 (95% ДИ 5,6; 7,4) месеца в групата на ленватиниб и 6,2 (95% ДИ 3,7; 11,2) месеца в групата на сорафениб.

Фигура 2 Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост – ХЦК



Брой пациенти в риск:

| | Време (месеци) | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
| Ленватиниб | 478 | 436 | 374 | 297 | 253 | 207 | 178 | 140 | 102 | 67 | 40 | 21 | 8 | 2 | 0 |
| Сорафениб | 476 | 440 | 348 | 282 | 230 | 192 | 156 | 116 | 83 | 57 | 33 | 16 | 8 | 4 | 0 |

1. Дата на заключване на базата данни: 13 ноември 2016 г.
2. Граница на неинфериорност за коефициента на риск (HR: ленватиниб спрямо сорафениб = 1,08).
3. Медианата е изчислена по метода на Kaplan-Meier, а 95%-ият доверителен интервал е конструиран по генерализиран метод на Brookmeyer и Crowley.
4. HR е изчислен по модела на Cox за пропорционалност на риска с лечението като независима променлива и стратифициран чрез IxRS стратификационни фактори. Методът на Efron е използван за връзки.
5. + = цензурирани наблюдения.

В подгруповите анализи по стратификационни фактори (наличие или отсъствие на MPVI или EHS или и двете, PS 0 или 1 по ECOG, BW <60 kg или ≥60 kg и регион) HR е последователно в полза на ленватиниб спрямо сорафениб с изключение на западния регион [HR 1,08 (95% ДИ 0,82; 1,42)], пациентите без EHS [HR 1,01 (95% ДИ 0,78; 1,30)] и пациентите без MPVI, EHS или и двете [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Резултатите от подгруповите анализи трябва да се интерпретират внимателно.

Медианата на продължителността на лечението е 5,7 месеца (Q1: 2,9; Q3: 11,1) в групата на ленватиниб и 3,7 месеца (Q1: 1,8; Q3: 7,4) в групата на сорафениб.

И в двете рамена на лечение в изпитването REFLECT медианата на ОП е приблизително 9 месеца по-дълга при участници, получавали последващо противораково лечение, отколкото при онези, които не са получавали. В групата на ленватиниб медианата на ОП е 19,5 месеца (95% ДИ: 15,7; 23,0) при участници, получавали последващо противораково лечение (43%), и 10,5 месеца (95% ДИ: 8,6; 12,2) за онези, които не са получавали. В групата на сорафениб медианата на ОП е 17,0 месеца (95% ДИ: 14,2; 18,8) при участници, получавали последващо противораково лечение (51%), и 7,9 месеца (95% ДИ: 6,6; 9,7) при онези, които не са получавали. Медианата на ОП е по-дълга с около 2,5 месеца в групата на ленватиниб в сравнение със сорафениб при двете подгрупи участници (със или без последващо противораково лечение).

Ендометриален карцином

Ефикасността на ленватиниб в комбинация с пембролизумаб е изследвана в проучване 309 – рандомизирано, многоцентрово, открито, активно контролирано проучване, проведено при пациенти с напреднал ЕК, които преди това са лекувани с поне една схема на химиотерапия, съдържаща платина, включително в неoadювантни и адювантни условия. Участниците може да са получавали до общо 2 терапии, съдържащи платина, при условие че едната е прилагана в неoadювантни или адювантни условия на лечение. Пациенти с ендометриален сарком (включително карциносарком) или пациентите с активно автоимунно заболяване или друго заболяване, изискващо имunosупресия, са изключени от проучването. Рандомизирането е стратифицирано по статус по отношение на поправка на несъответствията (*mismatch repair*, MMR) (dMMR или pMMR [не dMMR]) чрез използване на валидиран ИНС тест. pMMR стратата е стратифицирана допълнително по функционалното състояние съгласно ECOG, географски регион и анамнеза на лъчетерапия на таза. Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните рамена на лечение:

- ленватиниб 20 mg перорално веднъж дневно в комбинация с пембролизумаб 200 mg интравенозно всеки 3 седмици.
- избор на изследователя, състоящ се от доксорубин 60 mg/m² всеки 3 седмици, или паклитаксел 80 mg/m², прилаган седмично, 3 седмици с прилагане/1 седмица без прилагане.

Лечението с ленватиниб и пембролизумаб продължава до прогресия на заболяването, дефинирана с използване на RECIST 1.1, както е потвърдено от заслепен независим централизиран преглед (BICR), неприемлива токсичност или за пембролизумаб – максимално 24 месеца. Приложението на лечението по проучването е разрешено след прогресия на заболяването, дефинирана с използване на RECIST, ако лекуващият изследовател счита, че пациентът получава клинична полза и лечението се понася. Общо 121/411 (29%) от пациентите, лекувани с ленватиниб и пембролизумаб получават продължена терапия по проучването след RECIST-дефинирана прогресия на заболяването. Медианата на продължителността на терапията след прогресия е 2,8 месеца. Оценка на статуса на тумора се извършва на всеки 8 седмици.

Общо 827 пациенти са включени и рандомизирани на ленватиниб в комбинация с пембролизумаб (n = 411) или по избор на изследователя на доксорубин (n = 306) или паклитаксел (n = 110). Изходните характеристики на тези пациенти са: медиана на възрастта 65 години (диапазон от 30 до 86), 50% възраст 65 или повече години; 61% от бялата раса, 21% от азиатски произход и 4% са чернокожи; ECOG PS от 0 (59%) или 1 (41%), и 84% с pMMR статус на тумора, а 16% са с dMMR статус на тумора. Хистологичните подтипове са ендометроиден карцином (60%), серозен (26%), светлоклетъчен карцином (6%), смесен (5%) и друг (3%). Всичките 827 от тези пациенти получават предходно системно лечение за ЕК: 69% са с една, 28% са с две, а 3% са с три или повече предходни системни терапии. Тридесет и седем процента от пациентите получават само предходна неoadювантна или адювантна терапия.

Медианата на продължителността на лечението по проучването е 7,6 месеца (диапазон: 1 ден до 26,8 месеца). Медианата на продължителността на експозицията на ленватиниб е 6,9 месеца (диапазон от 1 до 26,8 месеца).

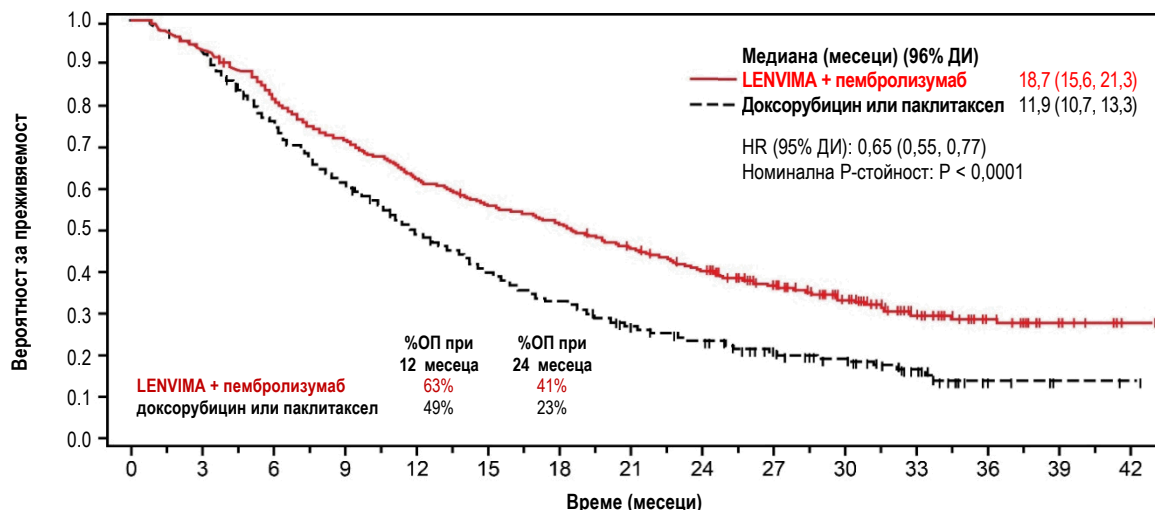
Първичните измерители на резултата за ефикасност са OS и PFS (според оцененото от BICR с използване на RECIST 1.1). Вторичните измерители на резултата за ефикасност включват ORR, според оцененото от BICR с използване на RECIST 1.1 В предварително определения междинен анализ с медиана на времето за проследяване 11,4 месеца (диапазон: 0,3 до 26,9 месеца) проучването демонстрира статистически значимо подобрене на OS и PFS в неселектираната популация.

Резултатите за ефикасност по MMR подгрупи са в съответствие с общите резултати от проучването.

Предварително определеният окончателен анализ на OS с допълнителна продължителност на проследяване приблизително 16 месеца от междинния анализ (обща медиана на времето за проследяване 14,7 месеца [диапазон: 0,3 до 43,0 месеца]) е извършен без корекция за множественост. Резултатите за ефикасността в неселектираната популация са обобщени в Таблица 9. Кривите на Kaplan-Meier за окончателния анализ на OS и междинния анализ на PFS са представени съответно на фигури 3 и 4.

| Таблица 9 Резултати за ефикасността при ендометриален карцином в проучване 309 | | |
|---|--|---|
| Крайна точка | LENVIMA с пембролизумаб N = 411 | Доксорубицин или паклитаксел N = 416 |
| OS | | |
| Брой (%) на пациентите със събитие | 276 (67%) | 329 (79%) |
| Медиана в месеци (95% ДИ) | 18,7 (15,6, 21,3) | 11,9 (10,7, 13,3) |
| Коефициент на риск ^a (95% ДИ) | 0,65 (0,55, 0,77) | |
| Р-стойност ^b | < 0,0001 | |
| PFS^f | | |
| Брой (%) на пациентите със събитие | 281 (68%) | 286 (69%) |
| Медиана в месеци (95% ДИ) | 7,2 (5,7, 7,6) | 3,8 (3,6, 4,2) |
| Коефициент на риск ^a (95% ДИ) | 0,56 (0,47, 0,66) | |
| Р-стойност ^b | < 0,0001 | |
| ORR^f | | |
| ORR ^g (95% ДИ) | 32% (27, 37) | 15% (11,18) |
| Пълен отговор | 7% | 3% |
| Частичен отговор | 25% | 12% |
| Р-стойност ^e | < 0,0001 | |
| Продължителност на отговора^f | | |
| Медиана в месеци ^ж (диапазон) | 14,4 (1,6+, 23,7+) | 5,7 (0,0+, 24,2+) |
| ^a | На базата на стратифициран регресионен модел на Cox | |
| ^b | Едностранна номинална р-стойност въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест (окончателен анализ). В предварително определен междинен анализ на OS с медиана на времето за проследяване 11,4 месеца (диапазон: 0,3 до 26,9 месеца) е постигнато статистически значимо превъзходство за OS при сравняване на комбинацията от левватиниб и пембролизумаб с доксорубицин или паклитаксел (HR: 0,62 [95%CI: 0,51, 0,75] р-стойност < 0,0001). | |
| ^в | Едностранна р-стойност въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест | |
| ^г | В предварително определен междинен анализ | |
| ^д | Отговор: най-добър обективен отговор според потвърдения пълен или частичен отговор | |
| ^е | На базата на метод на Miettinen и Nurminen, стратифициран по функционалното състояние по ECOG, географски регион и анамнеза на лъчетерапия на таза. | |
| ^ж | Въз основа на изчисление по Kaplan-Meier | |

Фигура 3 Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в проучване 309

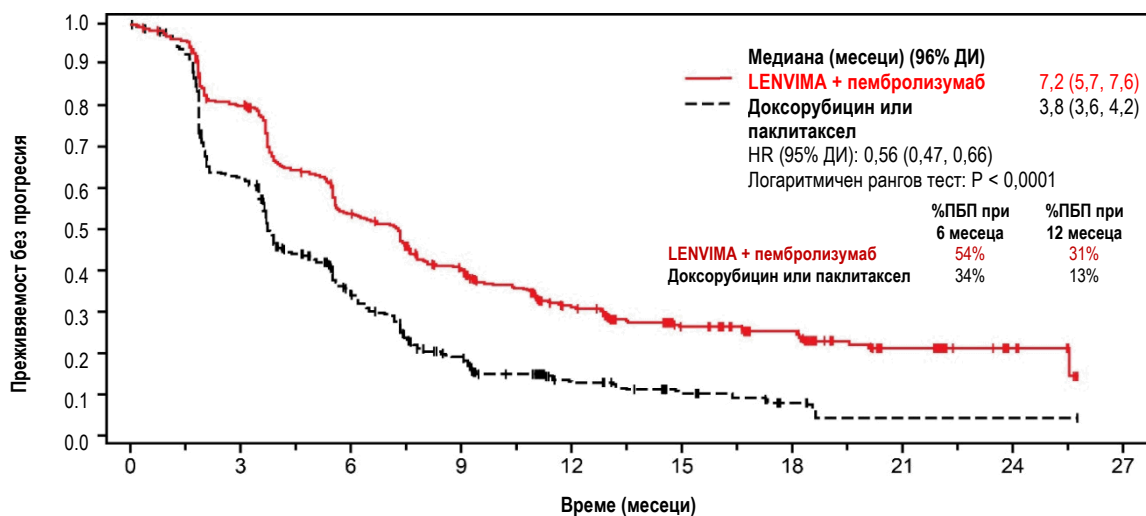


Брой участници с риск:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|
| LENVIMA + пембролизумаб | 411 | 383 | 337 | 292 | 258 | 229 | 211 | 186 | 160 | 125 | 91 | 58 | 30 | 10 | 2 |
| Доксорубин или паклитаксел | 416 | 378 | 305 | 246 | 196 | 158 | 129 | 104 | 84 | 64 | 49 | 28 | 6 | 3 | 1 |

*Въз основа на определения по протокол окончателен анализ

Фигура 4 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в проучване 309



Брой участници с риск:

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| LENVIMA + пембролизумаб | 411 | 316 | 202 | 144 | 86 | 56 | 43 | 17 | 6 | 0 |
| Доксорубин или паклитаксел | 416 | 214 | 95 | 42 | 18 | 10 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Удължаване на QT интервала

Единична доза 32 mg ленватиниб не удължава QT/QTc интервала на базата на резултати от цялостно проучване по отношение на QT интервала при здрави доброволци; удължаване на QT/QTc интервала обаче се съобщава с по-висока честота при пациенти, лекувани с ленватиниб, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ленватиниб в една или повече подгрупи на педиатричната

популация за лечение на рефрактерен на радиоактивен йод, диференциран карцином на щитовидната жлеза, хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и ендометриален карцином (ЕК).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

Ленватиниб се абсорбира бързо след перорално приложение, като t_{max} обикновено се наблюдава от 1 до 4 часа след прием. Храната не повлиява степента на абсорбция, но забавя скоростта ѝ. Когато се прилага с храна при здрави индивиди, пиковите плазмени концентрации се забавят с 2 часа. Абсолютната бионаличност не е определена при хора, но данни от едно проучване за баланса на масите предполагат, че е от порядъка на 85%. Ленватиниб показва добра перорална бионаличност при кучета (70,4%) и маймуни (78,4%).

Разпределение

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

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

Ленватиниб е субстрат на P-gp и BCRP. Ленватиниб не е субстрат на OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 или MATE1, MATE2-K или експортната помпа за жлъчни соли (BSEP).

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

Биотрансформация

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

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

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

Данните от проучване при хора за баланса на масите/екскрецията показват, че ленватиниб се метаболизира в значителна степен при хора. Основните установени метаболитни пътища при хора са определени като оксидация чрез алдехидоксидазата, деметилиране чрез CYP3A4, конюгиране с глутатион с елиминиране на O-арилната група (хлорфенилова част) и комбинации от тези пътища, последвано от допълнителна биотрансформация (напр. глюкурониране, хидролиза на глутатионовата част, разграждане на цистеиновата част и

вътремолекулно прегрупиране на цистеинилглициновите и цистеиновите конюгати с последваща димеризация). Тези *in vivo* метаболитни пътища съответстват на данните при *in vitro* проучванията, използващи човешки биоматериали.

In vitro проучвания на транспортерите

За транспортерите OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 и BSEP клинично значимо инхибиране се изключва въз основа на праг за $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{несвързан}}$.

Ленватиниб показва минимална или не показва никаква инхибиторна активност спрямо P-gp-медираната и медираната от протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) транспортна активност. Също така, не се наблюдава и индуциране на експресията на иРНК на P-gp.

Ленватиниб показва минимален или никакъв инхибиторен ефект върху OATP1B3 и MATE2-K. Ленватиниб инхибира слабо MATE1. При цитозол от човешки черен дроб ленватиниб не показва инхибиторна активност спрямо алдехид оксидазата.

Елиминиране

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

След приложението на изотопно маркиран ленватиниб на 6 пациенти със солидни тумори приблизително две трети до една четвърт от изотопния маркер се елиминира съответно във фецеса и урината. M3 метаболитът е основният анализ в екскретите (~17% от дозата), последван от M2' (~11% от дозата) и M2 (~4,4% от дозата).

Линейност/нелинейност

Пропорционалност на дозата и кумулиране

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

Ленватиниб показва минимално кумулиране в стационарно състояние. Извън тези граници медианата на индекса на кумулиране (Rac) варира от 0,96 (20 mg) до 1,54 (6,4 mg). Rac при участници с ХЦК с леко и умерено тежко чернодробно увреждане е подобен на съобщавания за други солидни тумори.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ленватиниб след единична доза 10 mg е оценена при 6 участници, всеки от които с леко и умерено тежко чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh A и Child-Pugh B). Дозата от 5 mg е оценена при 6 участници с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C). Осем здрави, съответстващи по демографски показатели индивиди служат за контроли и получават доза 10 mg. Експозицията на ленватиниб въз основа на данните от коригираната за дозата AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} е 119%, 107% и 180% от нормалната стойност при участници със съответно леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане. Установено е, че свързването с плазмените протеини в плазма на участници с чернодробно увреждане е подобно на това при съответстващите здрави участници, като не е наблюдавана зависимост от концентрацията. Вижте точка 4.2 относно препоръки за дозиране.

Не са налични достатъчно данни за пациентите с ХЦК с Child-Pugh B (умерено тежко чернодробно увреждане, 3 пациенти, лекувани с ленватиниб в основното изпитване) и никакви данни не са налични за пациентите с ХЦК и Child-Pugh C (тежко чернодробно увреждане). Ленватиниб се елиминира предимно чрез черния дроб и експозицията при тези популации пациенти е възможно да е повишена.

Медианата на полуживота е сравнима при лицата с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане, както и при тези с нормална чернодробна функция, и е в границите от 26 часа до 31 часа. Процентът от дозата ленватиниб, екскретиран с урината, е нисък при всички кохорти (<2,16% за всички кохорти за лечение).

Бъбречно увреждане

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

Експозицията на ленватиниб, базирана върху данни за AUC_{0-inf} , е съответно 101%, 90% и 122% от нормалното за лица с леко, умерено тежко и тежко бъбречно увреждане. Установено е, че свързването с плазмените протеини в плазма на участници с бъбречно увреждане е подобно на това при съответстващите здрави участници, като не е наблюдавана зависимост от концентрацията. Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Възраст, пол, тегло, раса

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

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти не са проучвани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Генотоксичност

Ленватиниб не е генотоксичен.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ленватиниб.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

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

Приложението на ленватиниб по време на органогенезата води до ембрионален леталитет и тератогенност при плъхове (фетални външни и скелетни аномалии) при експозиции под клиничната експозиция (въз основа на AUC) при максималната поносима доза при хора и при зайци (фетални външни, висцерални или скелетни аномалии) въз основа на телесната повърхност mg/m² при максималната поносима доза при хора. Тези находки показват, че ленватиниб има тератогенен потенциал, който вероятно е свързан с фармакологичната активност на ленватиниб като антиангиогенно средство.

Ленватиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове.

Проучвания за токсичност при ювенилни животни

Смъртността е дозолимитираща токсичност при ювенилни плъхове, при които приложението на дозата започва на постнатален ден (ПНД) 7 или ПНД21 и се наблюдава при експозиции, които са съответно 125 или 12 пъти по-ниски отколкото експозицията, при която се наблюдава смъртност при възрастни плъхове, което предполага повишена склонност към токсичност с понижаване на възрастта. Следователно смъртността може да бъде приписана на усложнения, свързани с първичните дуоденални лезии с възможен принос от допълнителна токсичност в незрелите таргетни органи.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Калциев карбонат

Манитол

Микрокристална целулоза

Хидроксипропилцелулоза

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Талк

Състав на капсулата

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полиамид/алуминий/PVC/алуминий, съдържащи 10 капсули. Всяка кутия съдържа 30, 60 или 90 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Приготвяне и приложение на суспензията:

- Суспензията може да се приготви с вода, ябълков сок или мляко. Ако се прилага чрез сонда за хранене, тогава суспензията трябва да се приготви с вода.
- Поставете капсулата(ите), съответстваща(и) на предписаната доза (до 5 капсули) в малък контейнер (еместимост приблизително 20 ml (4 ч.л.) или спринцовка за перорални форми (20 ml); не чупете и не смачквайте капсулите.
- Добавете 3 ml течност към контейнера или спринцовката за перорални форми. Изчакайте 10 минути, докато капсулата се разпадне, след това разбъркайте или разклатете сместа в продължение на 3 минути, докато капсулите се разпаднат напълно.
 - Ако използвате спринцовка за перорални форми, затворете капачката на спринцовката, отстранете буталото и използвайте втора спринцовка или калибриран капкомер, за да добавите течността в първата спринцовка, след което сложете обратно буталото преди смесване.
- Приложете цялото съдържание на контейнера или спринцовката за перорални форми. Суспензията може да се прилага от контейнера директно в устата или от спринцовката за перорални форми директно в устата, или чрез сонда за хранене.
- След това добавете допълнителни 2 ml течност към контейнера или спринцовката за перорални форми, като използвате втора спринцовка или капкомер, завъртете или разклатете и приложете. Повторете тази стъпка най-малко два пъти и докато няма видими остатъци, за да сте сигурни, че цялото количество от лекарството е прието.

Забележка: Съвместимостта е потвърдена за полипропиленови спринцовки и за сонди за хранене с диаметър най-малко 5 French (поливинилхлоридна или полиуретанова сонда), с диаметър поне 6 French (силиконова сонда) и диаметър до 16 French за поливинилхлоридни, полиуретанови или силиконови сонди.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lenvima 4 mg твърди капсули

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

Lenvima 10 mg твърди капсули

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

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

Дата на първо разрешаване: 28 май 2015 г.
Дата на последно подновяване: 20 май 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

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

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LENVIMA 4 mg твърди капсули
ленватиниб

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

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg левватиниб (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
60 твърди капсули
90 твърди капсули

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1002/001 (опаковка 30 твърди капсули)
EU/1/15/1002/003 (опаковка 60 твърди капсули)
EU/1/15/1002/004 (опаковка 90 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LENVIMA 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LENVIMA 4 mg твърди капсули
ленватиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LENVIMA 10 mg твърди капсули
ленватиниб

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

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg леватиниб (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
60 твърди капсули
90 твърди капсули

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1002/002 (опаковка 30 твърди капсули)
EU/1/15/1002/005 (опаковка 60 твърди капсули)
EU/1/15/1002/006 (опаковка 90 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

LENVIMA 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LENVIMA 10 mg твърди капсули
ленватиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eisai

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

LENVIMA 4 mg твърди капсули LENVIMA 10 mg твърди капсули ленватиниб (lenvatinib)

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

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява LENVIMA и за какво се използва

Какво представлява LENVIMA

LENVIMA е лекарство, което съдържа активното вещество левватиниб. То се използва за лечение на прогресиращ или напреднал рак на щитовидната жлеза при възрастни, когато лечението с радиоактивен йод не е помогнало да се спре заболяването.

LENVIMA може да се използва също и самостоятелно за лечение на рак на черния дроб (*хепатоцелуларен карцином*) при възрастни, които не са лекувани преди с друго противораково лекарство, което се прилага чрез вливане в кръвообращението. Хората получават LENVIMA, когато ракът на черния им дроб се е разпространил и не може да бъде отстранен с операция.

LENVIMA може също така да се използва заедно с друго противораково лекарство, наречено пембролизумаб, за лечение на напреднал рак на лигавицата на матката (*ендометриален карцином*) при възрастни, при които ракът се е разпространил след предходно лечение с друго противораково лекарство, което се пренася чрез кръвообращението, и не може да бъде отстранен чрез операция или лъчетерапия.

Как действа LENVIMA

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете LENVIMA

Не приемайте LENVIMA, ако:

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- имате високо кръвно налягане
- сте жена, която е в състояние да забременее (вижте по-долу точката Контрацепция, бременност и кърмене)
- имате анамнеза за сърдечни проблеми или инсулт
- имате проблеми с черния дроб или бъбреците
- скоро сте претърпели хирургична намеса или лъчелечение
- трябва да претърпите хирургична операция. Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да спрете LENVIMA, ако ще бъдете подложени на голяма хирургична операция, тъй като LENVIMA може да повлияе върху зарастването на рани. Приемът на LENVIMA може да бъде възобновен, когато се установи, че раната зараства достатъчно добре.
- сте над 75 години
- принадлежите към етническа група различна от „бяла“ или „азиатска“
- сте с тегло под 60 kg
- имате анамнеза за неестествени свързвания (наричани фистули) между различни органи в тялото или от даден орган към кожата
- имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.
- имате или сте имали болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или поява на язви в устата, скованост или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб. Може да бъдете посъветвани да Ви бъде направен дентален преглед преди започване на LENVIMA, тъй като се съобщава за костно увреждане на челюстта (остеонекроза) при пациенти, лекувани с LENVIMA. Ако трябва да Ви бъде проведено инвазивно дентално лечение или дентална хирургична процедура, кажете на Вашия дентален лекар, че получавате лечение с LENVIMA, особено ако също получавате или сте получавали инжекции с бифосфонати (използвани за лечение или предотвратяване на костни нарушения).
- ако получавате или сте получавали някакви лекарства, използвани за лечение на остеопороза (лекарства за потискане на костната резорбция) или противоракови лекарства, които потискат образуването на кръвоносни съдове в тумора (т. нар. инхибитори на ангиогенезата), тъй като рискът от увреждане на челюстната кост може да е повишен.

Преди да приемете LENVIMA, Вашият лекар може да Ви направи някои изследвания, например да провери кръвното налягане и чернодробната или бъбречната функция, и да разбере, ако имате ниско ниво на соли и високо ниво на тиреостимулиращия хормон в кръвта. Вашият лекар ще обсъди резултатите от тези изследвания с Вас и ще реши дали може да Ви бъде даден LENVIMA. Вие може да се нуждаете от допълнително лечение с други лекарства, да приемате по-ниска доза LENVIMA или да е необходимо да бъдете особено предпазливи поради увеличен риск от нежелани реакции.

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и LENVIMA

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

Контрацепция, бременност и кърмене

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

- Ако сте в състояние да забременеете, използвайте високо ефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на най-малко един месец след като завършите лечението. Тъй като не е известно дали LENVIMA може да намали ефекта на пероралното противозачатъчно хапче, ако това е Вашият обичаен метод за контрацепция, непременно използвайте и бариерен метод, като мъжки или женски презерватив, ако правите секс по време на лечението с LENVIMA.
- Не приемайте LENVIMA, ако планирате бременност по време на лечението. Това се налага, защото лекарството може сериозно да навреди на Вашето бебе.
- Ако забременеете, докато се лекувате с LENVIMA, кажете незабавно на Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали лечението да бъде продължено.
- Не кърмете, ако приемате LENVIMA. Това се налага, защото лекарството преминава в кърмата и може сериозно да навреди на Вашето кърмаче.

Шофиране и работа с машини

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

3. Как да приемате LENVIMA

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

Какво количество да приемате

Карцином на щитовидната жлеза

- Препоръчителната доза LENVIMA обикновено е 24 mg веднъж дневно (2 капсули от 10 mg и 1 капсула от 4 mg).
- Ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми, препоръчителната доза е 14 mg веднъж дневно (1 капсула от 10 mg и 1 капсула от 4 mg).
- Вашият лекар може да намали дозата Ви, ако имате проблеми с нежелани реакции.

Рак на черния дроб

- Препоръчителната доза LENVIMA зависи от телесното Ви тегло, когато започвате лечението за първи път. Дозата обикновено е 12 mg веднъж дневно (3 капсули от 4 mg), ако теглото Ви е 60 kg или повече, и 8 mg веднъж дневно (2 капсули от 4 mg), ако теглото Ви е по-малко от 60 kg.
- Вашият лекар може да намали дозата Ви, ако имате проблеми с нежелани реакции.

Рак на матката

- Препоръчителната доза LENVIMA е 20 mg веднъж дневно (2 капсули от 10 mg) в комбинация с пембролизумаб. Пембролизумаб се прилага от Вашия лекар като инжекция във вена – или 200 mg всеки 3 седмици, или 400 mg всеки 6 седмици.
- Вашият лекар може да намали Вашата доза, ако имате проблеми с нежелани реакции.

Приемане на това лекарство

- Можете да приемате капсулите със или без храна.
- Не отваряйте капсулите, за да избегнете излагане на съдържанието на капсулата.

- Гълтайте капсулите цели с вода. Ако не можете да гълтате капсулите цели, може да се приготви течна смес с вода, ябълков сок или мляко. Течната смес може да се дава през устата или чрез сонда за хранене. Ако се дава през сонда за хранене, течната смес трябва да се приготви с вода. Ако не се използва непосредствено след приготвянето, течната смес може да се съхранява в покрит съд в хладилник при 2 °С до 8 °С за максимум 24 часа. Разклатете течната смес за 30 секунди, след като я извадите от хладилника. Ако течната смес не се използва в рамките на 24 часа след приготвянето, тя трябва да се изхвърли. Приготвяне и приложение на течната смес:
 - Поставете цялата(целите) капсула(и), съответстваща(и) на предписаната доза (до 5 капсули) в малък съд (местимост приблизително 20 ml (4 ч.л.)) или спринцовка за перорални форми (20 ml); не чупете и не смачквайте капсулите.
 - Добавете 3 ml течност в съда или спринцовката за перорални форми. Изчакайте 10 минути, докато капсулата се разтвори, след това разбъркайте или разклатете сместа в продължение на 3 минути, докато капсулите се разтворят напълно.
 - Ако течната смес се приготвя в спринцовка за перорални форми, затворете капачката на спринцовката, отстранете буталото и използвайте втора спринцовка или калибриран капкомер, за да добавите течността в първата спринцовка, след което сложете обратно буталото преди смесване.
 - Изпийте течната смес от съда или използвайте спринцовка за перорални форми, за да я приемете директно в устата или през сонда за хранене.
 - След това добавете допълнителни 2 ml течност в съда или спринцовката за перорални форми, като използвате втора спринцовка или капкомер, завъртете или разклатете и приложете. Повторете тази стъпка най-малко два пъти и докато няма видими остатъци, за да сте сигурни, че цялото количество от лекарството е прието.
- Приемайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.

Колко дълго да приемате LENVIMA

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

Ако сте приели повече от необходимата доза LENVIMA

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

Ако сте пропуснали да приемете LENVIMA

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

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

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

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

- усещане за изтръпване или слабост от едната страна на тялото, тежко главоболие, гърчове, обърканост, затруднен говор, промени в зрението или замайване – това може да са признаци на инсулт, кръвене в мозъка или ефект върху мозъка от рязко повишение на кръвното налягане.
- болка или тежест в гърдите, болка в ръцете, гърба, врата или челюстта, задъхване, бърз или неравномерен сърдечен пулс, кашлица, синкав цвят на устните или пръстите,

усещане на силна умора – това може да са признаци на сърдечен проблем, кръвен съсирек в белия дроб или изтичане на въздух от белия дроб в гръдния кош, което пречи белият дроб да се изпълва с въздух.

- силна болка в корема – това може да се дължи на отвор в червото или фистула (отвор в червото, който се свързва чрез подобен на тръбичка канал с друга част на тялото или кожата).
- черни, катранени или кървави изпражнения или изкашляне на кръв – това може да са признаци на кръвене вътре в тялото.
- жълта кожа или пожълтяване на бялото на очите (жълтеница) или сънливост, обърканост, слаба концентрация – това може да са признаци на чернодробни проблеми.
- диария, гадене и повръщане – това са много чести нежелани реакции, които могат да станат сериозни, ако доведат до дехидратация, което може да причини бъбречна недостатъчност. Вашият лекар може да Ви даде лекарство за намаляване на тези нежелани реакции.
- болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или поява на язви в устата, скованост или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб – те може да са признаци на увреждане на челюстната кост (остеонекроза).

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

Следните нежелани реакции може да настъпят при това лекарство, когато то се прилага самостоятелно:

Другите нежелани реакции включват:

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

- високо или ниско кръвно налягане
- загуба на апетит или загуба на тегло
- гадене и повръщане, запек, диария, коремна болка, нарушено храносмилане
- усещане за силна умора или слабост
- дрезгав глас
- отоци по краката
- обрив
- сухота, афти или възпаление в устата, усещане на странен вкус
- болка в ставите или мускулите
- чувство на замайване
- косопад
- кръвене (най-често кръвене от носа, но също и други видове кръвене като кръв в урината, образуване на синини, кръвене от венците или чревната стена)
- проблеми със съня
- промени в изследванията за белтък в урината (висок) и инфекции на пикочните пътища (повишена честота на уриниране и болка при уриниране)
- главоболие
- болка в гърба
- зачервяване, болезненост и отичане на кожата на дланите и стъпалата (палмарно-плантарна еритродисестезия)
- недостатъчно активна щитовидна жлеза (умора, повишаване на теглото, запек, усещане за студ, суха кожа)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на калий (ниски) и нивата на калций (ниски)
- намаляване на броя на левкоцитите
- промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция
- ниски нива на тромбоцити в кръвта, което може да доведе до образуване на синини и трудно зарастване на раните

- промени в резултатите от кръвните изследвания за магнезий в кръвта (ниски), холестерол (висок) и тиреостимулиращ хормон (висок)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за бъбречната функция и бъбречна недостатъчност
- повишена липаза и амилаза (ензими, участващи в храносмилането)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- загуба на телесни течности (дехидратация)
- сърцебиене
- суха кожа, удебеляване и сърбеж по кожата
- усещане за подут корем или повишено образуване на газове
- сърдечни проблеми или кръвни съсиреци в белите дробове (затруднено дишане, болка в гръдния кош) или други органи
- чернодробна недостатъчност
- сънливост, обърканост, слаба концентрация, загуба на съзнание, които може да са признаци на чернодробна недостатъчност
- неразположение
- възпаление на жлъчния мехур
- инсулт
- анална фистула (малко каналче, което се образува между ануса и околната тъкан)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- болезнена инфекция или дразнене близо до ануса
- миниинсулт
- чернодробно увреждане
- силна болка в горната лява част на корема, която може да е свързана с повишена температура, студени тръпки, гадене и повръщане (инфаркт на далака)
- възпаление на панкреаса
- проблеми при зарастването на рани.
- увреждане на челюстната кост (остеонекроза)
- възпаление на дебелото черво (колит)
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези

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

- други видове фистули (неестествени каналчета между различни органи в тялото или между кожата и подлежаща структура като например гърлото и трахеята). Симптомите зависят от това къде се намира фистулата. Информирайте Вашия лекар, ако почувствате нови или необичайни симптоми като например кашляне при преглъщане.
- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

Следните нежелани реакции може да настъпят при това лекарство, когато то се прилага в комбинация с пембролизумаб:

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

- промени в изследванията за белтък в урината (висок) и инфекции на пикочните пътища (повишена честота на уриниране и болка при уриниране)
- ниски нива на тромбоцити в кръвта, което може да доведе до образуване на синини и трудно зарастване на раните
- намаляване на броя на левкоцитите
- намаляване на брой на еритроцитите
- недостатъчно активна щитовидна жлеза (умора, повишаване на теллото, запек, усещане за студ, суха кожа) и промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция (високи)

- прекомерно активна щитовидна жлеза (симптомите може да включват учестен сърдечен пулс, изпотвяване и загуба на тегло)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на калций (ниски)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на калий (ниски)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на холестерол (високи)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на магнезий (ниски)
- загуба на апетит или загуба на тегло
- замайване
- главоболие
- болка в гърба
- сухота, афти или възпаление в устата, усещане на странен вкус
- кървене (най-често кървене от носа, но също и други видове кървене като кръв в урината, образуване на синини, кървене от венците или чревната стена)
- високо кръвно налягане
- дрезгав глас
- гадене и повръщане, запек, диария, коремна болка
- повишаване на амилазата (ензим, участващ в храносмилането)
- повишаване на липазата (ензим, участващ в храносмилането)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция
- промени в резултатите от кръвните изследвания за бъбречната функция
- зачервяване, болезненост и отичане на кожата на дланите и стъпалата (палмарно-плантарна еритродисестезия)
- обрив
- болка в ставите или мускулите
- усещане за силна умора или слабост
- отоци по краката

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- загуба на телесни течности (дехидратация)
- проблеми със съня
- сърцебиене
- ниско кръвно налягане
- кръвни съсиреци в белите дробове (затруднено дишане, болка в гръдния кош)
- възпаление на панкреаса
- усещане за подут корем или повишено образуване на газове
- нарушено храносмилане
- възпаление на жлъчния мехур
- косопад
- бъбречна недостатъчност
- неразположение
- възпаление на дебелото черво (колит)
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- главоболие, чувство за обърканост, гърчове и промени в зрението
- признаци на инсулт, включително усещане за изтръпване или слабост от едната страна на тялото, тежко главоболие, гърчове, обърканост, затруднен говор, промени в зрението или усещане за замайване
- миниинсулт
- признаци на сърдечен проблем, включително болка или тежест в гърдите, болка в ръцете, гърба, врата или челюстта, задъхване, бърз или неравномерен сърдечен пулс, кашлица, синкав цвят на устните или пръстите, усещане на силна умора
- сериозно затруднено дишане и болка в гърдите, предизвикани от изтичане на въздух от белия дроб в гръдния кош, което пречи белият дроб да се изпълва с въздух

- болезнена инфекция или дразнене близо до ануса
- анална фистула (малко каналче, което се образува между ануса и околната тъкан)
- чернодробна недостатъчност или признаци на чернодробно увреждане, включително пожълтяване на кожата или пожълтяване на бялото на очите (жълтеница) или сънливост, обърканост, слаба концентрация
- суха кожа, удебеляване и сърбеж по кожата
- проблеми със зарастването на раните

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате LENVIMA

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LENVIMA

- Активно вещество: ленватиниб.
 - LENVIMA 4 mg твърди капсули: - Всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиниб (като мезилат).
 - LENVIMA 10 mg твърди капсули: - Всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (като мезилат).
- Други съставки: калциев карбонат, манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, частично заместена хидроксипропилцелулоза, талк. Съставът на капсулата съдържа хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172). Печатното мастило съдържа шеллак, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид, пропиленгликол.

Как изглежда LENVIMA и какво съдържа опаковката

- Капсулата от 4 mg е с жълтеникаво-червено тяло и жълтеникаво-червено капаче, с дължина приблизително 14,3 mm, маркирана с черно мастило с „E“ върху капачето и „LENV 4 mg“ върху тялото.
- Капсулата от 10 mg е с жълто тяло и жълтеникаво-червено капаче, с дължина приблизително 14,3 mm, маркирана с черно мастило с „E“ върху капачето и „LENV 10 mg“ върху тялото.
- Капсулите са в блистери от полиамид/алуминий/PVC с покритие от алуминиево фолио, през което капсулата може да бъде избутана, в картонени кутии по 30, 60 или 90 твърди капсули.
- Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel: +36 1 200 46 50

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

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

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: +371 67450497

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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