

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LENVIMA 4 mg kietosios kapsulės
LENVIMA 10 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

LENVIMA 4 mg kietosios kapsulės

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

LENVIMA 10 mg kietosios kapsulės

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

LENVIMA 4 mg kietosios kapsulės

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

LENVIMA 10 mg kietosios kapsulės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK)

LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas suaugusių pacientų progresavusiai, lokaliai progresavusiai arba metastazinei, diferencijuotai (papilinei / folikulinėi / *Hürthle* ląstelių) skydliaukės karcinomos (DSK), nepaveikiamai gydymo radioaktyviuoju jodu (RAJ), gydymui.

Hepatoceliulinė karcinoma (HCK)

LENVIMA, kaip monoterapija, yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius išplitusia ar neoperuotina hepatoceliuline karcinoma (HCK), kuriems netaikytas gydymas sisteminio poveikio vaistais (žr. 5.1 skyrių).

Endometriumo karcinoma (EK)

LENVIMA kartu su pembrolizumabu yra skirtas suaugusioms pacientėms, sergančioms išplitusia ar recidyvavusia endometriumo karcinoma (EK), kurioms liga progresuoja skiriant gydymą su platinos preparatais arba po jo ir kurioms negalima atlikti radikalių operacijų ar skirti radioterapijos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Prieš laikinai sustabdant lenvatinibo vartojimą arba sumažinant dozę, reikia pradėti optimalų medicininį pykinimo, vėmimo ir viduriavimo gydymą, reikia aktyviai gydyti toksinį poveikį virškinimo traktui, siekiant sumažinti inkstų funkcijos sutrikimo ar nepakankamumo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

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

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

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK)

Rekomenduojama lenvatinibo paros dozė yra 24 mg (dvi 10 mg kapsulės ir viena 4 mg kapsulė) vieną kartą per parą. Jei reikia, paros dozė reikia koreguoti pagal dozės ar toksinio poveikio valdymo planą.

Dozės koregavimas ir vaisto vartojimo nutraukimas gydant nuo DSK

Nepageidaujamos reakcijos gydyti gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti lenvatinibo vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių). Pasireiškus lengvoms ar vidutinio sunkumo nepageidaujamos reakcijos (pvz., 1 arba 2 laipsnio), paprastai lenvatinibo vartojimo laikinai sustabdyti nereikia, nebent pacientas netoleruoja šio vaistinio preparato, nepaisant optimalaus gydymo. Pasireiškus sunkioms (pvz., 3 laipsnio) arba netoleruojamos nepageidaujamos reakcijos, reikia laikinai sustabdyti lenvatinibo vartojimą, kol reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio.

Pasireiškus su lenvatinibu susijusiam toksiniam poveikiui (žr. 4 lentelę), kai nepageidaujama reakcija praeis arba susilpnės iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio, gydymą reikia tęsti skiriant sumažintą lenvatinibo dozę, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamos lenvatinibo paros dozės keitimas gydant DSK sergančius pacientus^a		
Dozės lygmuo	Paros dozė	Kapsulių skaičius
Rekomenduojama paros dozė	24 mg geriamoji dozė kartą per parą	Dvi 10 mg kapsulės ir viena 4 mg kapsulė
Pirmasis dozės mažinimas	20 mg geriamoj dozė kartą per parą	Dvi 10 mg kapsulės
Antrasis dozės mažinimas	14 mg geriamoji dozė kartą per parą	Viena 10 mg kapsulė ir viena 4 mg kapsulė
Trečiasis dozės mažinimas	10 mg geriamoj dozė kartą per parą ^a	Viena 10 mg kapsulė
^a : Tolesnis dozės mažinimas turi būti svarstomas kiekvienam pacientui individualiai, nes duomenų apie mažesnes kaip 10 mg dozes nepakanka.		

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

Hepatoceliulinė karcinoma

Rekomenduojama lėnavatinibo paros dozė yra 8 mg (dvi 4 mg kapsulės) vieną kartą per parą pacientams, sveriantiems < 60 kg, ir 12 mg (trys 4 mg kapsulės) vieną kartą per parą pacientams, sveriantiems ≥ 60 kg. Dozė mažinama stebint tik toksinį poveikį, o ne kūno svorio pokyčius gydymo laikotarpiu. Paros dozė keičiama pagal poreikį, atsižvelgiant į dozės arba toksiškumo valdymo planą.

Dozės koregavimas ir vaisto vartojimo nutraukimas gydant HCK

Kontroliuojant tam tikras nepageidaujamas reakcijas gali tekti sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, koreguoti dozę arba gydymą lėnavatinibu nutraukti. Pasireiškus nesunkioms ar vidutinio sunkumo nepageidaujamosioms reakcijoms (pvz., 1-ojo ar 2-ojo laipsnio) lėnavatinibo vartojimo dažniausiai nutraukti nereikia, išskyrus atvejus, kai nepaisant optimalaus gydymo metodo pacientas jo netoleruoja. Su lėnavatinibu susijusį toksiškumą žr. 4 lentelėje. Išsami informacija apie gydymo stebėjimą, dozės koregavimą ir vaisto vartojimo nutraukimą pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamos lėnavatinibo paros dozės koregavimas gydant HCK sergančius pacientus			
Pradinė dozė		Kūno svoris ≥60 kg 12 mg (trys 4 mg geriamosios kapsulės kartą per parą)	Kūno svoris <60 kg 8 mg (dvi 4 mg geriamosios kapsulės kartą per parą)
Nepraeinantis ir netoleruojamas 2-ojo ir 3-ojo laipsnio toksinis poveikis^a			
Nepageidaujama reakcija	Keitimas	Koreguota dozė^b (kūno svoris ≥60 kg)	Koreguota dozė^b (kūno svoris < 60 kg)
Pasireiškė pirmą kartą ^c	Vaistinio preparato vartojimą sustabdykite, kol reakcija palengvės iki 0-1 laipsnio ar iki pradinio laipsnio ^d	8 mg (dvi 4 mg geriamosios kapsulės) vieną kartą per parą	4 mg (viena 4 mg geriamoji kapsulė) kartą per parą
Pasireiškė antrą kartą (ta pati reakcija arba nauja reakcija)	Vaisto vartojimą sustabdykite, kol reakcija palengvės iki 0-1 laipsnio ar iki pradinio laipsnio ^d	4 mg (viena 4 mg geriamoji kapsulė) vieną kartą per parą	4 mg (viena 4 mg geriamoji kapsulė) kartą per parą
Pasireiškė trečia kartą (ta pati reakcija arba nauja reakcija)	Vaisto vartojimą sustabdykite, kol reakcija palengvės iki 0-1 laipsnio ar iki pradinio laipsnio ^d	4 mg (viena 4 mg geriamoji kapsulė) vieną kartą per parą	Vaistinio preparato vartojimą nutraukite
Gyvybei grėsmingas toksinis poveikis (4-ojo laipsnio): vaisto vartojimą nutraukite			
a. Prieš nutraukdami vaistinio preparato vartojimą ar prieš sumažindami dozę pradėkite skirti medikamentinį gydymą kontroliuoti pykinimą, vėmimą ar viduriavimą.			
b. Atsižvelgdami į pirmesnės dozės lygį nuosekliai mažinkite dozę (12 mg, 8 mg, 4 mg arba 4 mg kas antrą parą).			
c. Toksinis poveikis kraujotakai ar proteinurija: pirmą kartą pasireiškus šiems sutrikimams dozės koreguoti nereikia.			
d. Pasireiškus toksiniam poveikiui kraujui dozę galima vėl pradėti skirti, kai poveikis sumažėja iki 2-ojo laipsnio; pasireiškus proteinurijai dozę galima vėl pradėti skirti, kai proteinurija yra mažesnė kaip 2 g/24 val.			
e. Išskyrus laboratorinių rodiklių nukrypimus, kurie nelaikomi grėsmingais gyvybei ir kontroliuojami kaip 3-ojo laipsnio nepageidaujama reakcija.			

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

Endometriumo karcinoma (EK)

Rekomenduojama per burną vartojama LENVIMA dozė yra po 20 mg vieną kartą per parą kartu su pembrolizumabo arba po 200 mg kas 3 savaites, arba po 400 mg kas 6 savaites doze, kuri skiriama 30 minučių trukmės intraveninės infuzijos būdu, iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo ar ligos progresavimo (žr. 5.1 skyrių).

Papildomos informacijos apie dozavimą rasite pembrolizumabo preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Dozės koregavimas ir nutraukimas gydant EK

Apie su lenvatinibu susijusį toksiškumą žr. 4 lentelę. Skiriant LENVIMA kartu su pembrolizumabu, atitinkamai nutraukite, sumažinkite dozę arba nutraukite LENVIMA vartojimą (žr. 3 lentelę). Sustabdykite arba nutraukite pembrolizumabo vartojimą pagal pembrolizumabo preparato charakteristikų santraukoje pateiktas instrukcijas. Pembrolizumabo dozės mažinti nerekomenduojama.

3 lentelė Rekomenduojamos lenvatinibo paros dozės pakeitimai EK pacientams^a		
Pradinė dozė kartu su pembrolizumabu		20 mg mg geriama vieną kartą per parą (dvi 10 mg mg kapsulės)
Patvarus ir netoleruotinas 2 arba 3 laipsnio toksiškumas		
Nepageidaujama reakcija	Keitimas	Koreguota dozė
Pasireiškė pirmą kartą	Vaisto vartojimą sustabdykite, kol reakcija palengvės iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio ^d	14 mg geriama vieną kartą per parą (viena 10 mg kapsulė + viena 4 mg kapsulė)
Pasireiškė antrą kartą (ta pati reakcija arba nauja reakcija)	Vaisto vartojimą sustabdykite, kol reakcija palengvės iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio ^d	10 mg geriama vieną kartą per parą (viena 10 mg kapsulė)
Pasireiškė trečią kartą (ta pati reakcija arba nauja reakcija)	Vaisto vartojimą sustabdykite, kol reakcija palengvės iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio ^d	8 mg geriama vieną kartą per parą (dvi 4 mg kapsulės)
Gyvybei pavojingas toksiškumas (4 laipsnis): vaisto vartojimą nutraukite^b		
a. Turima nedaug duomenų apie mažesnes nei 8 mg dozes.		
b. Atsiradus gyvybei pavojingoms reakcijoms (pvz., 4 laipsnio), gydymą reikia nutraukti, išskyrus laboratorinius sutrikimus, kurie laikomi nekeliančiais pavojaus gyvybei, tokiu atveju juos reikia gydyti kaip sunkias reakcijas (pvz., 3 laipsnio).		

4 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikia keisti lėnvatinišo dozę			
Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Veiksmas	Dozės sumažinimas ir lėnvatinišo vartojimo tęsimas
Hipertenzija	3 laipsnis (nepaisant optimalaus antihipertenzinio gydymo)	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki 0, 1 arba 2 laipsnio. Žr. išsamias rekomendacijas 4 lentelėje 4.4 skyriuje.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Proteinurija	≥ 2 g / 24 val.	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki mažiau kaip 2 g / 24 val.
Nefrotinis sindromas	-----	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Inkstų funkcijos sutrikimas arba nepakankamumas	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio.
	4 laipsnis*	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Širdies disfunkcija	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
GUES/GULS	Bet kuris laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Apsvarstyti galimybę tęsti vartojimą sumažinus dozę, jei susilpnėja iki 0-1 laipsnio.
Toksinis poveikis kepenims	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio.
	4 laipsnis*	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Arterinė tromboembolija	Bet kuris laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Hemoragija	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki 0-1 laipsnio.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo

4 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikia keisti lenvatinibo dozę			
Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Veiksmas	Dozės sumažinimas ir lenvatinibo vartojimo tęsimas
Virškinimo trakto perforacija arba fistulė	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Ne virškinimo trakto fistulė	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Pailgėjęs QT intervalas	> 500 ms	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki < 480 ms arba pradinio laipsnio.
Viduriavimas	3 laipsnis	Laikiniai sustabdyti vartojimą	Susilpnėja iki 0-1 laipsnio arba pradinio laipsnio.
	4 laipsnis (nepaisant medicininio gydymo)	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
*4 laipsnio laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčius, kurie laikomi nepavojingais gyvybei, galima gydyti kaip sunkias reakcijas (pvz., 3 laipsnio)			

Ypatingos populiacijos

DSK

Azijos rasės ≥ 75 metų pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis (pvz., yra hipertenzija ir kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas) arba kurių kūno svoris nesiekia 60 kg, yra sumažėjęs lenvatinibo toleravimas (žr. 4.8 skyriuje). Visiems pacientams, išskyrus tuos, kuriems yra sunkus kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas (žr. toliau), reikia pradėti gydymą rekomenduojama 24 mg doze, po to dozę reikia dar koreguoti remiantis individualiu toleravimu.

HCK

Baltosios rasės ≥ 75 metų amžiaus pacientai vyrai ar moterys, ar asmenys, kuriems gydymo pradžioje pasireiškė sunkus kepenų pažeidimas (6 balai pagal Child-Pugh A, palyginti su 5 balais), gydymą lenvatinibu toleravo prasčiau.

Hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams, jei jiems nepasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pažeidimas ar sunkus inkstų nepakankamumas, gydymą reikia pradėti skiriant rekomenduojamą pradinę 8 mg dozę (dvi 4 mg kapsules), kai kūno svoris < 60 kg, ir 12 mg dozę (tris 4 mg kapsules), kai kūno svoris ≥ 60 kg; vėliau dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą.

Pacientai, sergantys hipertenzija

Kraujospūdį reikia atidžiai kontroliuoti prieš pradedant gydymą lenvatinibu ir reguliariai stebėti gydymo metu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

DSK

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal Child Pugh) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti remiantis kepenų funkcija nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal Child Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė dozė yra 14 mg, vartojama kartą per parą. Gali reikėti toliau koreguoti dozę, remiantis individualiu toleravimu. Taip pat žr. 4.8 skyriuje.

HCK

Hepatoceliulinės karcinomos tyrime dalyvavusių pacientų populiacijose dėl kepenų funkcijos dozės koreguoti nereikėjo pacientams su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh A). Turimų labai ribotų duomenų nepakanka pateikti dozavimo rekomendacijų hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams, kurių kepenų funkcija yra vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh B). Šiuos pacientus rekomenduojama bendrai stebėti dėl saugumo (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Sunkų kepenų nepakankamumą patiriantiems pacientams (Child-Pugh C) lenvatinibas netirtas, šiems pacientams vaisto vartoti nerekomenduojama.

EK

Duomenų apie lenvatinibo ir pembrolizumabo derinį pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug. Pacientams, kuriems yra lengvas (Child Pugh A) ar vidutinio sunkumo (Child Pugh B) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės derinio dozės koreguoti nereikia atsižvelgiant į kepenų funkciją. Pacientams, kuriems yra sunkus (Child Pugh C) kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė lenvatinibo dozė yra 10 mg, vartojama vieną kartą per parą. Žr. pembrolizumabo dozavimo charakteristikų santrauką pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Atsižvelgiant į individualų toleravimą, gali prireikti toliau koreguoti dozę.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

DSK

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti remiantis inkstų funkcija nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė dozė yra 14 mg, vartojama kartą per parą. Gali reikėti toliau koreguoti dozę, remiantis individualiu toleravimu. Pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, neištirti, todėl šiems pacientams lenvatinibo vartoti nerekomenduojama. (Taip pat žr. 4.8 skyriuje).

HCK

Dėl inkstų funkcijos dozės koreguoti nereikėjo nesunkų ir vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumą patiriantiems pacientams. Turimų duomenų nepakanka pateikti dozavimo rekomendacijų hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams su sunkiai sutrikusia inkstų funkcija.

EK

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia atsižvelgiant į inkstų funkciją. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg lenvatinibo, vartojamo vieną kartą per parą. Žr. Pembrolizumabo dozavimo charakteristikų santrauką pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Atsižvelgiant į individualų toleravimą, gali prireikti toliau koreguoti dozę. Pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, nebuvo tirti, todėl šiems pacientams lenvatinibo vartoti nerekomenduojama.

Senyvu žmonių populiacija

Pradinės dozės koreguoti remiantis amžiumi nereikia. Duomenų apie vartojimą ≥ 75 metų pacientams nepakanka (žr. 4.8 skyriuje).

Vaikų populiacija

Lenvatinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 2 iki < 18 metų amžiaus neištirti. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Dėl tyrimais su gyvūnais nustatyto galimo pavojaus saugumui lenvatinibo negalima vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams, kadangi yra abejonių dėl saugumo (žr. 5.3 skyrių).

Rasė

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

Vartojimo metodas

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

Lenvatinibo kapsulę galima praryti visą, užgeriant vandeniu, arba vartoti kaip suspensiją, paruoštą ištirpinant visą (-as) kapsulę (-es) vandenyje, obuolių sultyse ar piene. Suspensiją galima vartoti per burną arba per maitinimo vamzdelį. Vartojant per maitinimo vamzdelį suspensiją reikia ruošti su vandeniu (apie suspensijos paruošimą ir vartojimą žr. 6.6 skyriuje).

Iškart nesuvargotą paruoštą lenvatinibo suspensiją galima laikyti uždarytoje talpyklėje ir būtinai šaltai, $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 val. Išėmus iš šaldytuvo prieš naudojant suspensiją reikia pakratyti apie 30 sek. Nesuvargotus per 24 val., suspensiją reikia išmesti.

Kaip naudoti kartu su pembrolizumabu, žr. pembrolizumabo preparato charakteristikų santrauką.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipertenzija

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

vieną ar kelis kitos antihipertenzinių vaistų klasės vaistinius preparatus. Jei reikia, gydykite hipertenziją, kaip rekomenduojama 5 lentelėje.

5 lentelė. Rekomenduojamas hipertenzijos gydymas	
Kraujospūdžio (KS) lygis	Rekomenduojamas veiksmas
Sistolinis KS nuo ≥ 140 mmHg iki < 160 mmHg arba diastolinis KS nuo ≥ 90 mmHg iki < 100 mmHg	Toliau vartokite lenvatinibą ir pradėkite antihipertenzinį gydymą, jei dar nepradėtas, ARBA toliau vartokite lenvatinibą ir padidinkite dabar vartojamą antihipertenzinio vaistinio preparato dozę arba pradėkite papildomą antihipertenzinį gydymą
Sistolinis KS ≥ 160 mmHg arba diastolinis KS ≥ 100 mmHg, nepaisant optimalaus antihipertenzinio gydymo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atidėkite lenvatinibo vartojimą 2. Kai sistolinis KS yra ≤ 150 mmHg, diastolinis KS yra ≤ 95 mmHg ir pacientas vartojo stabilią antihipertenzinio vaistinio preparato dozę mažiausiai 48 valandas, tęskite lenvatinibo vartojimą sumažinta doze (žr. 4.2 skyrių).
Gyvybei pavojingos pasekmės (piktybinė hipertenzija, neurologiniai sutrikimai arba hipertenzinė krizė)	Reikalinga skubi intervencija. Nutraukite lenvatinibo vartojimą ir pradėkite atitinkamą medicininį gydymą.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nedidžiama hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti lenvatinibą, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma

Proteinurija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta proteinurija, paprastai pasireiškianti anksti gydymo eigoje (žr. 4.8 skyrių). Reikia reguliariai stebėti baltymo kiekį šlapime. Šlapimo tyrimu aptikus $\geq 2+$ proteinuriją, gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių). Lenvatinibą vartojantiems pacientams buvo nustatyta nefrozinio sindromo atvejų. Pasireiškus nefroziniui sindromui, lenvatinibo vartojimą reikia nutraukti.

Toksinis poveikis kepenims

Lenvatinibu gydomiems DSK sergantiems pacientams dažniausiai nustatytos su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje ir kt. Lenvatinibu gydomiems DSK sergantiems pacientams nustatytas kepenų nepakankamumas ir ūminis hepatitas ($< 1\%$; žr. 4.8 skyrių). Kepenų nepakankamumo atvejai paprastai nustatyti pacientams, sergantiems progresuojančia metastazuojančia kepenų liga.

REFLECT tyrime HCK sergantiems lenvatinibu gydytiems pacientams dažniau buvo registruojamos su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant hepatinę encefalopatiją ir kepenų

nepakankamumą (su mirtinomis reakcijomis) (žr. 4.8 skyrių), palyginti su sorafenibu gydytais pacientais. Sunkesnę kepenų nepakankamumą ir (arba) didesnę neigiamą naviko įtaką patiriantiems pacientams grėsė didesnė hepatinės encefalopatijos ir kepenų nepakankamumo išsivystymo rizika. Hepatinė encefalopatija taip pat dažniau vystėsi 75 metų amžiaus ir vyresniems pacientams. Maždaug pusė kepenų nepakankamumo ir trečdalis hepatinės encefalopatijos atvejų užregistruota pacientams, kurių liga progresavo.

Duomenų apie HCK sergančius pacientus, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (B pagal Child-Pugh yra labai nedaug, o duomenų apie HCK pacientus su sunkiu kepenų nepakankamumu (C pagal Child-Pugh) šiuo metu nėra. Kadangi lenvatinibas daugiausia metabolizuojamas kepenyse, tikėtina, kad vaistinio preparato poveikis vidutinį ar sunkų kepenų nepakankamumą patiriantiems pacientams sustiprėja.

EK atveju su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešta pacientams, gydytiems lenvatinibu ir pembrolizumabu, buvo alanino aminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST) padidėjimas. Buvo pranešta apie kepenų nepakankamumą ir hepatitą (<1%; žr. 4.8 skyrių) pacientams, sergantiems EC, gydytiems lenvatinibu ir pembrolizumabu.

Nesunkų ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumą patiriančius pacientus reikia stebėti bendro saugumo sumetimais (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Kepenų funkcijos tyrimus reikia atlikti prieš pradėdant gydymą, po to pirmuosius 2 mėnesius kas 2 savaites, po to gydymo metu kas mėnesį. Reikia stebėti, ar HCK sergantiems pacientams neblogėja kepenų funkcija, ar nesivysto hepatinė encefalopatija. Toksinio poveikio kepenims atveju gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas ir nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių). Pirminis nustatytas rizikos veiksnys buvo dehidratacija ir (arba) hipovolemija, kurią sukėlė toksinis poveikis virškinimo traktui. Reikia aktyviai valdyti toksinį poveikį virškinimo traktui, siekiant sumažinti inkstų funkcijos sutrikimo arba nepakankamumo pasireiškimo riziką. Gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Viduriavimas

Lenvatinibu gydomiems pacientams dažnai nustatytas viduriavimas, paprastai pasireiškiantis anksti gydymo eigoje (žr. 4.8 skyrių). Kad būtų išvengta dehidracijos, reikia nedelsiant pradėti mediciniskai gydyti viduriavimą. Jei nepaisant medicininio gydymo išlieka 4 laipsnio viduriavimas, lenvatinibo vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Širdies disfunkcija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatytas širdies nepakankamumas (< 1 %) ir sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia širdies dekomensacijos klinikiniai simptomai ar požymiai, nes gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatytas GUES, dar vadinamas GULS (< 1 %; žr. 4.8 skyrių). GUES yra neurologinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti galvos skausmu, traukuliais, letargija, konfūzija, pakitusia psichine būkle, aklumu ir kitais regos ar neurologiniais sutrikimais. Gali

pasireikšti lengva ar sunki hipertenzija. GUES diagnozei patvirtinti reikia atlikti magnetinio rezonanso tyrimą. Reikia imtis atitinkamų priemonių kraujospūdžiui kontroliuoti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra GUES požymių ar simptomų, gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Arterinė tromboembolija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta arterinė tromboembolija (cerebrovaskulinis reiškiny, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis ir miokardo infarktas) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems per ankstesnius 6 mėnesius buvo arterinė tromboembolija, lenvatinibo vartojimas neištirtas, todėl tokiems pacientams jį reikia vartoti atsargiai. Sprendimas skirti gydymą turi būti priimtas remiantis konkretaus paciento naudos ir rizikos įvertinimu. Atsiradus arterijų trombozės reiškiniui, lenvatinibo vartojimą reikia nutraukti.

Vaisingos moterys

Per gydymo lenvatinibu laikotarpį ir dar mėnesį nutraukus gydymą vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių). Šiuo metu nežinoma, ar lenvatinibas, vartojamas kartu su geriamaisiais kontraceptikais, didina tromboembolinių reiškinių riziką.

Hemoragija

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos nustatyti sunkaus su naviku susijusio kraujavimo atvejai, įskaitant mirtimi pasibaigusius kraujavimo reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Stebėjimo po vaistinio preparato registracijos laikotarpiu sunkūs ir mirtimi pasibaigę kraujavimo iš miego arterijos atvejai dažniau nustatyti pacientams, kuriems buvo anaplastinė skyd liaukės karcinoma nei diferencijuota skyd liaukės karcinoma ar kitų tipų navikai. Dėl galimos sunkaus kraujavimo, susijusio su naviko traukimusi / nekroze po gydymo lenvatinibu, reikia atsižvelgti į naviko invazijos / infiltracijos į pagrindines kraujagysles (pvz., miego arteriją) laipsnį. Kai kurie kraujavimo atvejai nustatyti naviko susitraukimo ir fistulės, pvz., trachėjos ir stemplės fistulių, susidarymo fone. Kai kuriems pacientams, kuriems buvo arba nebuvo smegenų metastazių, nustatyti mirtino intrakranijinio kraujavimo atvejai. Taip pat nustatytas kraujavimas ne smegenyse, o kitose vietose (pvz., trachėjoje, pilve, plaučiuose). Pranešta apie vieną HCK sergančio paciento mirtimi pasibaigusį kraujavimą iš kepenų naviko.

Prieš pradėdant gydyti lenvatinibu vadovaujantis standartine praktika ciroze sergantiems pacientams reikia atlikti stemplės varikozinių venų tyrimą ir taikyti reikiamą gydymą.

Kraujavimo atveju gali reikėti laikinai ar visiškai nutraukti vaisto vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių, 3 lentelę).

Virškinimo trakto perforacija bei fistulių susidarymas

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

Ne virškinimo trakto fistulė

Gydant lenvatinibu, pacientams gali būti padidėjusi fistulių susidarymo rizika. Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos nustatyti fistulių susidarymo ar padidėjimo ne skrandyje ar žarnyne, o kitose kūno srityse (pvz., trachėjos, trachėjos ir stemplės, stemplės, odos, moters lyties organų fistulės) atvejai. Be to, buvo nustatytas pneumotoraksas su aiškiais bronchų-pleuros fistulės požymiais arba be jų. Buvo keletas pranešimų apie fistulę ir pneumotoraksą, susijusių su naviko atžanga arba nekroze. Tarp rizikos veiksnių gali būti anksčiau atlikta operacija ir radioterapija. Plaučių

metastazės taip pat gali padidinti pneumotorakso riziką. Pacientams, kuriems yra fistulių, gydymo lenvatinibu pradėti negalima, kad būtų išvengta pasunkėjimo; pacientams, kuriems yra stemplės arba trachėjos ir bronchų fistulė arba bet kokia 4 laipsnio fistulė, lenvatinibo vartojimą reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių); informacijos apie laikiną vartojimo nutraukimą arba dozės mažinimą gydant kitus reiškinius nepakanka, tačiau kai kuriais atvejais nustatytas pasunkėjimas ir reikia imtis atsargumo priemonių. Lenvatinibas, kaip ir kiti tos pačios klasės vaistai, gali neigiamai veikti žaizdų gijimą.

Pailgėjęs QT intervalas

Lenvatinibu gydomiems pacientams dažniau nei placebo vartojusiems pacientams nustatytas pailgėjęs QT / QTc intervalas (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams gydymo pradžioje ir reguliariai per gydymo laikotarpį reikia stebėti elektrokardiogramas, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, kuriems nustatytas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, bradiaritmijos, taip pat pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą, įskaitant Ia ir III klasės antiaritminius preparatus. Atsiradus >500 ms QT intervalo pailgėjimui, lenvatinibo vartojimą reikia atidėti. Lenvatinibo vartojimą reikia tęsti sumažinta doze, kai QTc intervalo pailgėjimas pasieks < 480 ms arba pradinį lygį.

Elektrolitų sutrikimai, pvz., hipokalemija, hipokalcemija arba hipomagnezemija, didina QT pailgėjimo riziką, todėl visiems pacientams reikia stebėti elektrolitų anomalijas ir jas koreguoti prieš pradėdant gydymą. Per gydymo laikotarpį reikia periodiškai stebėti elektrolitų (magnio, kalio ir kalcio) kiekį. Mažiausiai kas mėnesį reikia tikrinti kalcio kiekį kraujyje ir, jei reikia, gydymo lenvatinibu metu reikia papildyti kalcio atsargas. Reikia laikinai sustabdyti lenvatinibo vartojimą arba, jei reikia, koreguoti jo dozę, priklausomai nuo būklės sunkumo, EKG pokyčių ir hipokalcemijos išlikimo.

Skyd liaukę stimuliuojančio hormono slopinimo sutrikimas / skyd liaukės disfunkcija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta hipotirozės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Skyd liaukės funkcija reikia stebėti prieš pradėdant gydymą ir periodiškai viso gydymo lenvatinibu metu. Hipotirozę reikia gydyti laikantis standartinės medicininės praktikos, kad būtų palaikoma eutiroidinė būklė.

Lenvatinibas trikdo egzogeninį skyd liaukės veiklos slopinimą (žr. 4.8 skyrių). Reikia reguliariai stebėti skyd liaukę stimuliuojančio hormono (SSH) kiekį ir koreguoti skyd liaukės hormonų vartojimą, kad būtų pasiektas tinkamas SSH kiekis pagal siekiamą paciento gydymo rezultatą.

Žaizdų gijimo komplikacijos

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

Žandikaulio osteonekrozė

Buvo pranešta apie žandikaulio osteonekrozės atvejus lenvatinibu gydytiems pacientams. Apie tam tikrus atvejus buvo pranešta pacientams, kuriems anksčiau arba tuo pačiu metu buvo taikytas antirezorbcinis kaulų gydymas ir (arba) kurie vartojo kitų angiogenezės inhibitorių, pvz., bevacizumabą, tirozinkinazės inhibitorių (TKI), rapamicinkinazės (angl. *mechanistic (mammalian) target of rapamycin*, mTOR) inhibitorių. Todėl reikia būti atsargiems, kai lenvatinibas vartojamas vienu metu arba vėliau su antirezorbciniais preparatais ir (arba) kitais angiogenezės inhibitoriais.

Invazinės odontologinės procedūros yra nustatytas rizikos veiksnys. Prieš gydant lenvatinibu, reikia atlikti odontologinę patikrą ir atitinkamą profilaktinį dantų gydymą Pacientams, kuriems anksčiau

buvo skiriama arba dabar leidžiama intraveninių bisfosfonatų, reikia vengti, jeigu įmanoma, invazinių odontologinių procedūrų (žr. 4.8 skyrių).

Ypatingos populiacijos

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

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

Pacientai, kurių ECOG PS ≥ 2 , nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus (išskyrus skydliaukės karcinomą).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis lenvatinibui

Chemoterapiniai vaistiniai preparatai

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

Lenvatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

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

Geriamieji kontraceptikai

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

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

Nėštumas

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

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

Žindymas

Nežinoma, ar lėnavatinibas išsiskiria į motinos pieną. Lėnavatinibas ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti, todėl lėnavatinibo negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

DSK

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškiančios $\geq 30\%$ pacientų) yra hipertenzija (68,6%), viduriavimas (62,8%), sumažėjęs apetitas (51,5%), sumažėjęs svoris (49,1%), nuovargis (45,8%), pykinimas (44,5%), proteinurija (36,9%), stomatitas (35,8%), vėmimas (34,5%), disfonija (34,1%), galvos skausmas (34,1%) ir delnų-pađų eritrodizestezijs (DPE) sindromas (32,7%).

Hipertenzija ir proteinurija paprastai pasireiškia anksti gydymo lėnavatinibu metu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Didžioji dalis 3 ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmuosius 6 gydymo mėnesius, išskyrus viduriavimą, kuris pasireiškė viso gydymo metu, ir svorio kritimą, kuris paprastai laikui bėgant pasireiškė vis labiau.

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas (2,4%), arterinės tromboembolijos (3,9%), širdies nepakankamumas (0,7%), intrakranijinis naviko kraujavimas (0,7%), GUES / GULS (0,2%), kepenų nepakankamumas (0,2%) ir arterinė tromboembolija (cerebrovaskulinis reiškinys (1,1%), praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (0,7%) ir miokardo infarktas (0,9%)).

452 pacientams, sergantiems DSK, nepaveikiama gydymo RAJ, nepageidaujamai reakcijai gydyti buvo mažinama dozė ir nutraukiamas vaistinio preparato vartojimas atitinkamai 63,1% ir 19,5% pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dažniausiai reikėjo mažinti dozę ($\geq 5\%$ pacientų), buvo hipertenzija, proteinurija, viduriavimas, nuovargis, DPE, sumažėjęs svoris ir sumažėjęs apetitas. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dažniausiai reikėjo nutraukti lėnavatinibo vartojimą, buvo proteinurija, astenija, hipertenzija, cerebrovaskulinis reiškinys, viduriavimas ir plaučių embolija.

HCK

Dažniausiai užregistruotos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios $\geq 30\%$ pacientų) buvo hipertenzija 44,0%), viduriavimas (38,1%), sumažėjęs apetitas (34,9%), nuovargis (30,6%) ir svorio kritimas (30,4%).

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kepenų nepakankamumas (2,8%), hepatinė encefalopatija (4,6%), kraujavimas iš varikozinių stemplės venų (1,4%), kraujavimas į smegenis (0,6%), arterijų tromboembolijos atvejai (2,0%), įskaitant miokardo infarktą (0,8%) smegenų infarktą (0,4%) ir smegenų kraujagyslių sutrikimą (0,4%) bei inkstų funkcijos surikimo ar nepakankamumo atvejai (1,4%). HCK sergantiems pacientams dažniau užregistruota sumažėjusio

neutrofilų kiekio atvejų (8,7 % tarp vartojusių lenvatinibą palyginti su kitais ne HCK tipo navikais (1,4 %) sergančiais pacientais); šie atvejai buvo susiję su infekcija, sepsiu ar bakteriniu peritonitu.

Tarp 496 HCK sergančių pacientų dėl nepageidaujamo poveikio dozę koreguoti (sustabdyti vaistinio preparato vartojimą ar keisti dozę) bei gydymą nutraukti atitinkamai reikėjo 62,3 % ir 20,2 %. Nepageidaujamas poveikis, dėl kurio dažniausiai reikėjo koreguoti dozę (≥ 5 % pacientų), buvo sumažėjęs apetitas, viduriavimas, proteinurija, hipertenzija, nuovargis, delnų-pađų eritrodizestezijos (DPE) sindromas ir sumažėjęs trombocitų kiekis. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti lenvatinibo vartojimą, buvo hepatinė encefalopatija, nuovargis, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, proteinurija ir kepenų nepakankamumas.

EK

Lenvatinibo kartu su pembrolizumabu saugumas buvo įvertintas 530 pacientų, sergančių pažengusia EK, vartojusių 20 mg lenvatinibo vieną kartą per parą ir 200 mg pembrolizumabo kas 3 savaites. Dažniausios (pasireiškusios ≥ 20 % pacientų) nepageidaujamos reakcijos buvo hipertenzija (63%), viduriavimas (57%), hipotirozė (56%), pykinimas (51%), sumažėjęs apetitas (47%), vėmimas (39%), nuovargis (38%), svorio sumažėjimas (35%), artralgija (33%), proteinurija (29%), vidurių užkietėjimas (27%), galvos skausmas (27%), šlapimo takų infekcija (27%), disfonija (25%), pilvo skausmas (23%), astenija (23%), delnų ir pađų eritrodizestezijos sindromas (23%), stomatitas (23%), anemija (22%) ir hipomagnezemia (20%).

Dažniausios (pasireiškusios ≥ 5 % pacientų) sunkios (≥ 3 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos buvo hipertenzija (37,2%), svorio sumažėjimas (9,1%), viduriavimas (8,1%), padidėjęs lipazės kiekis (7,7%), sumažėjęs apetitas (6,4%), astenija (6%), nuovargis (6%), hipokalemija (5,7%), anemija (5,3%) ir proteinurija (5,1%).

Lenvatinibo vartojimą nutraukė 30,6% pacientų, o lenvatinibo ir pembrolizumabo vartojimą nutraukė 15,3% pacientų dėl nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios (pasireiškusios ≥ 1 % pacientų) nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas lenvatinibo vartojimas, buvo hipertenzija (1,9%), viduriavimas (1,3%), astenija (1,3%), sumažėjęs apetitas (1,3%), proteinurija (1,3%) ir sumažėjęs svoris (1,1%).

Dėl nepageidaujamos reakcijos lenvatinibo vartojimą nutraukė 63,2% pacientų. Dėl nepageidaujamos reakcijos lenvatinibo ir pembrolizumabo dozę nutraukė 34,3% pacientų. Dažniausios (pasireiškusios ≥ 5 % pacientų) nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas lenvatinibo vartojimas, buvo hipertenzija (12,6%), viduriavimas (11,5%), proteinurija (7,2%), vėmimas (7%), nuovargis (5,7%), ir sumažėjęs apetitas (5,7%).

Dėl nepageidaujamų reakcijų lenvatinibo dozę sumažino 67,0% pacientų. Dažniausios (pasireiškusios ≥ 5 % pacientų) nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių sumažėjo lenvatinibo dozė, buvo hipertenzija (16,2%), viduriavimas (12,5%), delnų ir pađų eritrodostezių sindromas (9,1%), nuovargis (8,7%), proteinurija (7,7%), sumažėjęs apetitas (6,6%), pykinimas (5,5%), astenija (5,1%) ir sumažėjęs svoris (5,1%).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Lenvatinibo kaip monoterapijos saugumo profilis, pagrįstas 452 DSK sergančių pacientų ir 496 HCK sergančių pacientų duomenimis; leidžia apibūdinti tik bendrąsias nepageidaujamas DSK ir HCK sergančių pacientų reakcijas. Šiame skyriuje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pagrįstos pacientų, sergančių DSK ir HCK, saugumo duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Lenvatinibo, kaip kombinuoto gydymo, saugumo profilis pagrįstas 530 EK pacientų, gydytų lenvatinibu kartu su pembrolizumabu, duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos DSK, HCK ir EK klinikinių tyrimų metu, bei tos, apie kurias buvo pranešta po to, kai lenvatinibas buvo pradėtas parduoti rinkoje, pateiktos 6 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos dažnio kategorija atspindi konservatyviausią dažnio apskaičiavimą remiantis atskiromis populiacijomis. Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali pasireikšti vartojant vien tik lenvatinibą arba taikant kombinuotą gydymą, gali atsirasti vartojant šiuos vaistinius preparatus kartu, net jei apie šias reakcijas nebuvo pranešta atliekant klinikinius kombinuoto gydymo tyrimus.

Papildomos informacijos apie saugumą, kai lenvatinibas vartojamas kartu su pembrolizumabu, rasite atitinkamo kombinuoto gydymo komponento (pembrolizumabo) preparato charakteristikų santraukoje.

Dažnis apibūdinamas taip:

- labai dažnas ($\geq 1/10$);
- dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);
- nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$);
- retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$);
- labai retas (nuo $< 1/10\,000$);
- dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Lentelė 6 Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta pacientams, gydytiems lenvatinib[§]		
Organų sistemų klasė	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su pembrolizumabu
(MedDRA terminologija)		
Infekcijos ir infestacijos		
Labai dažni	Šlapimo takų infekcija	Šlapimo takų infekcija
Nedažni	Tarpvietės abscesas	Tarpvietės abscesas
Kraujo ir limfos sutrikimai		
Labai dažni	Trombocitopenija ^{a, †} Limfopenija ^{a, †} Leukopenija ^{a, †} Neutropenija ^{a, †}	Trombocitopenija ^{a, †} Limfopenija ^{a, †} Leukopenija ^{a, †} Neutropenija ^{a, †} Anemija
Nedažni	Blužnies infarktas	
Endokrininiai sutrikimai		
Labai dažni	Hipotiroidizmas Padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje ^{*, †}	Hipotiroidizmas Padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje [*] Hipertiroidizmas
Dažni		Antinksčių nepakankamumas
Nedažni	Antinksčių nepakankamumas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni	Hipokalcemija ^{*, †}	Hipokalcemija ^{*, †} Hipokalemija [†]
	Hipokalemija [†] Hipercholesterolemija ^{b, †} Hipomagnezemija ^{b, †}	Hipercholesterolemija ^{b, †}
	Sumažėjęs svoris	Hipoagnezemija ^{b, †}
	Sumažėjęs apetitas	Sumažėjęs svoris Sumažėjęs apetitas
Dažni	Dehidratacija	Dehidratacija
Psichikos sutrikimai		
Labai dažni	Nemiga	
Dažni		Nemiga

Lentelė 6 Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta pacientams, gydytiems lenvatinib[§]		
Organų sistemų klasė	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su pembrolizumabu
(MedDRA terminologija)		
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni	Galvos svaigimas	Galvos svaigimas
	Galvos skausmas	Galvos skausmas
	Disgeuzija	Disgeuzija
Dažni	Smegenų kraujotakos sutrikimas [†]	
Nedažni	Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas	Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas
	Monoparezė	Smegenų kraujotakos sutrikimas [†]
	Laikinas išemijos priepuolis	Monoparezė
		Laikinas išemijos priepuolis
Širdies sutrikimai		
Dažni	Miokardinis infarktas ^{c,†}	Ilgalaikė elektrokardiograma QT
	Širdies nepakankamumas	
	Ilgalaikė elektrokardiograma QT	
	Sumažėjusi išstūmimo frakcija	
Nedažni		Miokardinis infarktas ^{c,†}
		Širdies nepakankamumas
		Sumažėjusi išstūmimo frakcija
Kraujagyslių sutrikimai		
Labai dažni	Kraujavimas ^{d, *, †}	Kraujavimas ^{d, *, †}
	Hipertenzija ^{e,*}	Hipertenzija ^{e,*}
	Hipotenzija	
Dažni		Hipotenzija
Nežinomi	Aneurizmos ir arterijų skilimai	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Labai dažni	Disfonija	Disfonija
Dažni	Plaučių embolija [†]	Plaučių embolija [†]
Nedažni	Pneumotoraksas	Pneumotoraksas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni	Viduriavimas	Viduriavimas
	Virškinimo trakto ir pilvo skausmai ^f	Virškinimo trakto ir pilvo skausmai ^f
	Vėmimas	Vėmimas
	Pykinimas	Pykinimas
	Burnos uždegimas ^g	Burnos uždegimas ^g
	Burnos skausmas ^h	Burnos skausmas ^h
	Vidurių užkietėjimas	Vidurių užkietėjimas
	Dispepsija	Sausa burna
	Sausa burna Padidėjusi lipazė [‡] Padidėjęs amilazės kiekis [‡]	Padidėjusi lipazė Padidėjęs amilazės kiekis [‡]

Lentelė 6 Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta pacientams, gydytiems lenvatinib[§]		
Organų sistemų klasė	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su pembrolizumabu
(MedDRA terminologija)		
Dažni	Analinė fistulė	Pankreatitas ⁱ
	Pilvo pūtimas	Pilvo pūtimas
	Virškinimo trakto perforacija	Dispepsija
		Kolitas
		Virškinimo trakto perforacija
Nedažni	Pankreatitas ⁱ Kolitas	Analinė fistulė
Kepenų ir tulžies pūslės sutrikimai		
Labai dažni	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje ^{i,* ,‡} Hipoalbuminemija ^{i,* ,‡} Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis ^{*,‡}	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje ^{i,* ,‡} Hipoalbuminemija ^{i,* ,‡} Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis ^{*,‡}
	Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis ^{*,‡} Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje [‡] Padidėjęs gama-glutamilttransferazės aktyvumas [‡]	Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis ^{*,‡} Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje [‡]
Dažni	Kepenų nepakankamumas ^{k,* ,†}	Cholecistitas
	Kepenų encefalopatija ^{l,* ,†}	Nenormali kepenų funkcija
	Nenormali kepenų funkcija	Padidėjęs gama-glutamilttransferazės aktyvumas
	Cholecistitas	
Nedažni	Kepenų ląstelių pažeidimas/hepatitas ^m	Kepenų nepakankamumas ^{k,* ,†} Kepenų encefalopatija ^{l ,†}
		Kepenų ląstelių pažeidimas/hepatitas ^m
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni	Padų ir padų eritrodizestezijos sindromas	Padų ir padų eritrodizestezijos sindromas
	Bėrimas	Bėrimas
	Plykimas	
Dažni	Hiperkeratozė	Plykimas
Nedažni		Hiperkeratozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Labai dažni	Nugaros skausmas	Nugaros skausmas
	Artralgija	Artralgija
	Mialgija	Mialgija
	Galūnių skausmas	Galūnių skausmas
	Skeleto ir raumenų skausmas	
Dažni		Skeleto ir raumenų skausmas
Nedažni	Žandikaulio osteonekrozė	

Lentelė 6 Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta pacientams, gydytiems lenvatinib[§]		
Organų sistemų klasė	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su pembrolizumabu
(MedDRA terminologija)		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Labai dažni	Proteinurija*	Proteinurija*
	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje [‡]	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje [‡]
Dažni	Inkstų nepakankamumas ^{n, *, †}	Inkstų nepakankamumas ^{n, *, †}
	Inkstų funkcijos sutrikimas*	
	Padidėjęs karbamido kiekis kraujyje	
Nedažni	Nefrozinis sindromas	Inkstų funkcijos sutrikimas* Padidėjęs karbamido kiekis kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni	Nuovargis	Nuovargis
	Astenija	Astenija
	Periferinė edema	Periferinė edema
Dažni	Negalavimas	Negalavimas
Nedažni	Sutrikęs gijimas	Sutrikęs gijimas
Nežinomi	Ne virškinimo trakto fistulė ^o	

§: Nepageidaujamų reakcijų dažnis, pateiktas 6 lentelėje, gali būti visiškai nepriskiriamas vien tik lenvatinibui, bet gali būti susijęs su pagrindine liga ar kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais.

*: Žr. 4.8 skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

†: Įeina atvejai, pasibaigę mirtimi.

‡: Dažnis pagrįstas laboratoriniais duomenimis.

Buvo apjungti toliau nurodyti terminai.

- a: Trombocitopeniją yra trombocitopenija ir sumažėjęs trombocitų skaičius. Neutropenija yra neutropenija ir sumažėjęs neutrofilų kiekis. Limfopeniją – limfopenija ir sumažėjęs limfocitų skaičius.
- b: Hipomagnezemiją - hipomagnezemija ir sumažėjęs magnio kiekis kraujyje. Hipercholesterolemiją – hipercholesterolemija ir padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje.
- c: Miokardo infarktą – miokardo infarktas ir ūminis miokardo infarktas.
- d: Apima visus kraujavimo terminus.
Kraujavimo atvejų, kurie pasireiškė 5 ar daugiau DSK sergančių pacientų, pavadinimai: kraujavimas iš nosies, atsikosėjimas krauju, hematurija, kraujas išmatose, sumušimas, dantenu kraujavimas, petechijos, kraujavimas iš plaučių, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujas šlapime, kraujosruva ir kraujavimas iš makšties;
Kraujavimo atvejų, kurie pasireiškė 5 ar daugiau HCK sergančių pacientų, pavadinimai: kraujavimas iš nosies, hematurija, kraujavimas iš dantenu, atsikosėjimas krauju, kraujavimas iš varikozinių stemplės venų, kraujavimas iš hemoroidinių mazgų, kraujavimas iš burnos, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, kraujavimas iš viršutinės virškinamojo trakto dalies.
- e: Hipertenziją – hipertenzija, hipertenzinė krizė, padidėjęs diastolinis kraujospūdis, ortostatinė hipertenzija ir padidėjęs kraujospūdis.
- f: Virškinimo trakto bei pilvo skausmas – pilvo diskomfortas, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo jautrumas, diskomfortas epigastriumo srityje ir virškinimo trakto skausmas.
- g: Burnos uždegimą – aftinis stomatitas, aftinė opa, dantenu erozija, dantenu išopėjimas, burnos gleivinės pūslelės, stomatitas, glositas, burnos opėjimas ir gleivinės uždegimas.
- h: Burnos skausmą – burnos skausmas, liežuvio skausmas, dantenu skausmas, nemalonus pojūtis burnoje ir gerklėje, burnos ir ryklės skausmas bei liežuvio diskomfortas;
- i: pankreatitas apima pankreatitą ir ūminį pankreatitą;
- j: Hiperbilirubinemija apima hiperbilirubinemiją, padidėjusį bilirubino kiekį kraujyje, gelta ir padidėjusį netiesioginio bilirubino kiekį. Hipoalbuminemija apima hipoalbuminemiją ir sumažėjusį albuminų kiekį kraujyje.

- k: Kepenų nepakankamumas apima kepenų nepakankamumą, ūminį kepenų nepakankamumą ir lėtinį kepenų nepakankamumą.
- l: Hepatinė encefalopatija apima hepatinę encefalopatiją, hepatinę komą, metabolinę encefalopatiją ir encefalopatiją.
- m: Hepatoceliulinį pažeidimą ir hepatitą – vaisto sukeltas kepenų pažeidimas, kepenų steatozė ir cholestazinis kepenų pažeidimas.
- n: Inkstų nepakankamumo atvejus – ūminis prerenalinis nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų pažeidimas, ūminis inkstų nepakankamumas ir inkstų kanalėlių nekrozė.
- o: Ne virškinimo trakto fistulė apima atvejus, kai fistulė atsiranda ne skrandyje ir žarnyne, pvz., trachėjos, trachėjos ir stemplės, stemplės, moters lyties organų fistulė ir odos fistulė.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) hipertenzija (įskaitant hipertenziją, hipertenzinę krizę, padidėjusį diastolinį kraujospūdį ir padidėjusį kraujospūdį) nustatyta 72,8 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 16,0 % pacientų placebo grupėje. Laiko iki pasireiškimo mediana lenvatinibu gydytiems pacientams buvo 16 dienų. 3-iojo ar didesnio laipsnio reakcijos (įskaitant vieną 4-ojo laipsnio reakciją) pasireiškė 44,4 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 3,8 % placebo gydytų pacientų. Didžioji dalis reakcijų praėjo ar išnyko laikinai sustabdžius vaistinio preparato vartojimą arba sumažinus dozę, tai nustatyta atitinkamai 13,0 % ir 13,4 % pacientų. 1,1 % pacientų dėl hipertenzijos reikėjo visiškai nutraukti gydymą.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) hipertenzija (įskaitant hipertenziją, padidėjusį kraujospūdį, padidėjusį diastolinį kraujospūdį ir ortostatinę hipertenziją) buvo užregistruota 44,5 % lenvatinibu gydytų pacientų, o 3-ojo laipsnio hipertenzija pasireiškė 23,5 % pacientų. Laiko iki poveikio pasireiškimo mediana buvo 26 dienos. Daugumoje atvejų poveikis praėjo sumažinus dozę ar sustabdžius vaisto vartojimą, atitinkamai 3,6 % ir 3,4 % pacientų. Vienas asmuo (0,2 %) dėl hipertenzijos turėjo nutraukti gydymą.

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) apie hipertenziją pranešta 65% lenvatinibo ir pembrolizumabo grupės pacientų. 3 ar aukštesnio laipsnio reakcijos pasireiškė 38,4% lenvatinibo ir pembrolizumabo grupės pacientų. Vidutinis laikas iki pasireiškimo lenvatinibo ir pembrolizumabo grupėje buvo 15 dienų. Lenvatinibo vartojimą nutraukė, sumažino ir nutraukė atitinkamai 11,6%, 17,7% ir 2,0% pacientų.

Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) proteinurija nustatyta 33,7 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 3,1 % placebo grupės pacientų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 6,7 savaitės. 3-iojo laipsnio reakcijos pasireiškė 10,7 % lenvatinibu gydytų pacientų ir nepasireiškė nė vienam placebo grupės pacientui. Didžioji dalis reakcijų galiausiai praėjo ar išnyko laikinai sustabdžius vaisto vartojimą arba sumažinus dozę, tai nustatyta atitinkamai 16,9 % ir 10,7 % pacientų. 0,8 % pacientų dėl proteinurijos reikėjo visiškai nutraukti gydymą.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) proteinurija buvo užregistruota 26,3 % lenvatinibu gydytų pacientų, o 3-ojo laipsnio reakcijos pasireiškė 5,9 % pacientų. Laiko mediana iki poveikio

pasireiškimo buvo 6,1 savaičių. Daugumoje atvejų poveikis praėjo sumažinus dozę ar sustabdžius vaisto vartojimą, atitinkamai 6,9 % ir 2,5 % pacientų. Dėl proteinurijos gydymą visam laikui nutraukė 0,6 % pacientų.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) nustatyta proteinurija 29,6% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 5,4% pacientų. Vidutinis laikas iki pasireiškimo buvo 34,5 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė, sumažino ir nutraukė atitinkamai 6,2%, 7,9% ir 1,2% pacientų.

Inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) 5,0 % pacientų pasireiškė inkstų nepakankamumas ir 1,9 % pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas (3,1 % pacientų nustatytas ≥ 3 laipsnio inkstų nepakankamumo arba funkcijos sutrikimo reiškinys). Placebo grupėje 0,8 % pacientų pasireiškė inkstų nepakankamumas arba funkcijos sutrikimas (0,8 % buvo ≥ 3 laipsnio).

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) inkstų funkcijos sutrikimo / nepakankamumo epizodai buvo užregistruoti 7,1 % lenvatinibu gydytų pacientų, o 3-ojo laipsnio reakcijos pasireiškė 1,9 % lenvatinibu gydytų pacientų.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) 18,2% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų pasireiškė inkstų nepakankamumas/sutrikimas. ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 4,2% pacientų. Vidutinis laikas iki pasireiškimo buvo 86,0 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė, sumažino ir nutraukė atitinkamai 3,0%, 1,7% ir 1,2% pacientų.

Širdies disfunkcija (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) sumažėjusi išstūmimo frakcija / širdies nepakankamumas nustatytas 6,5 % pacientų (1,5 % buvo ≥ 3 laipsnio) lenvatinibu gydytoje grupėje ir 2,3 % pacientų placebo grupėje (nė vienas nebuvo ≥ 3 laipsnio).

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) širdies funkcijos sutrikimų (įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, kardiogeninį šoką ir kardiopulmoninį nepakankamumą) epizodai buvo užregistruoti 0,6 % (≥ 3 -ojo laipsnio reakcijos pasireiškė 0,4 %) lenvatinibu gydytų pacientų.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) širdies sutrikimas pasireiškė 1,0% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 0,5% pacientų. Vidutinis laikas iki pradžios buvo 112,0 dienos. 0,2% pacientų sumažino dozę ir nutraukė lenvatinibo vartojimą.

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

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) nustatytas 1 GUES (2 laipsnio) reiškinys lenvatinibu gydytoje grupėje ir nė vieno reiškinio placebo grupėje.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) tarp lenvatinibu gydytų pacientų užregistruotas vienas (2-ojo laipsnio) GUES epizodas.

5 iš 1 823 pacientų (0,3 %), klinikiniuose tyrimuose gydytų tik lenvatinibu, nustatytas GUES (0,2 % buvo 3 ar 4 laipsnio), kuris visais atvejais praėjo užbaigus gydymą ir (arba) laikinai sustabdžius arba visiškai nutraukus vartojimą.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) lenvatinibu ir pembrolizumabu gydomoje grupėje buvo vienas PRES (1 laipsnis) reiškinys, kurio gydymas lenvatinibu buvo nutrauktas.

Toksinis poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) dažniausiai nustatytos su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipoalbuminemija (9,6 % lenvatinibo ir 1,5 % placebo grupėje) bei padidėjęs kepenų fermentų kiekis, įskaitant padidėjusį alaninaminotransferazės (7,7 % lenvatinibo ir 0 placebo grupėje), aspartataminotransferazės (6,9 % lenvatinibo ir 1,5 % placebo grupėje) aktyvumą ir bilirubino kiekį kraujyje (1,9 % lenvatinibo ir 0 placebo grupėje). Laiko iki kepenų reakcijų pasireiškimo mediana lenvatinibu gydytiems pacientams buvo 12,1 savaitės. 3-iojo ar didesnio laipsnio su kepenimis susijusios reakcijos (įskaitant vieną 5-ojo laipsnio kepenų nepakankamumą) pasireiškė 5,4 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 0,8 % placebo vartojusių pacientų. Dėl su kepenimis susijusių reakcijų reikėjo laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą ir sumažinti dozę atitinkamai 4,6 % ir 2,7 % pacientų, visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą reikėjo 0,4 % pacientų.

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

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) dažniausiai užregistruotos nepageidaujamos hepatotoksinės reakcijos buvo padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje (14,9 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (13,7 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (11,1 %), hipoalbuminemija (9,2 %), hepatinė encefalopatija (8,0 %), padidėjęs gama-gliutamilttransferazės aktyvumas (7,8 %) ir padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (7,6 %). Laiko iki nepageidaujamo toksinio poveikio kepenims pasireiškimo mediana buvo 6,4 savaitės. Sunkesnės kaip \geq 3-ojo laipsnio toksinio poveikio kepenims reakcijos pasireiškė 26,1 % lenvatinibu gydytų pacientų. Kepenų nepakankamumas (visais atvejais sunkesnis kaip \geq 3-ojo laipsnio, įskaitant 12 mirtinų atvejų) pasireiškė 3,6 % pacientų. Hepatinė encefalopatija (įskaitant 4 mirtinus atvejus) pasireiškė 8,4 % (5,5 % atvejų buvo sunkesni kaip \geq 3-ojo laipsnio). Dėl toksinio poveikio kepenims lenvatinibu gydytų pacientų grupėje užregistruota 17 (3,6 %) mirčių atvejų, sorefanibo vartojusių pacientų grupėje – 4 (0,8 %) mirties atvejai. Dėl nepageidaujamo toksinio poveikio kepenims gydymą sustabdyti ar doze koreguoti reikėjo

atitinkamai 12,2 % ir 7,4 % lenvatinibu gydytų pacientų, o gydymą visam laikui nutraukti – 5,5 % pacientų.

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose vien tik lenvatinibą kitoms indikacijoms (išskyrus HCK) vartojo 1327 pacientai, pranešta apie kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtinus atvejus) 4 pacientams (0,3 %), kepenų pažeidimas – 2 pacientams (0,2 %), ūminis hepatitas – 2 pacientams (0,2 %), o hepatoceliulinis pažeidimas – 1 pacientui (0,1 %).

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) toksinis poveikis kepenims pasireiškė 33,7% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 12,1% pacientų. Vidutinis laikas iki pradžios buvo 56,0 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė, sumažino ir nutraukė atitinkamai 5,2%, 3,0% ir 1,2% pacientų.

Arterinė tromboembolija (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) arterinės tromboembolijos reiškiniai nustatyti 5,4 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 2,3 % placebo grupės pacientų.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) arterijų tromboembolijos epizodai buvo užregistruoti 2,3 % lenvatinibu gydytų pacientų.

Klinikiniuose tyrimuose 10 (0,5 %) iš 1 823 tiklenvatinibu gydytų pacientų nustatyta arterinė tromboembolija (5 miokardo infarkto atvejai ir 5 smegenų kraujagyslių sutrikimo atvejai), kuri baigėsi mirtimi.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) buvo pranešta apie arterijų tromboemboliją 3,7% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 2,2% pacientų. Vidutinis laikas iki pradžios buvo 59,0 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė atitinkamai 0,2% ir 2,0% pacientų.

Hemoragija (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) hemoragija nustatyta 34,9 % (1,9 % buvo ≥ 3 laipsnio) lenvatinibu gydytų pacientų ir 18,3 % (3,1 % buvo ≥ 3 laipsnio) placebo gydytų pacientų. Reakcijos, kurių dažnis $\geq 0,75$ % viršijo dažnį placebo grupėje: kraujavimas iš nosies (11,9 %), hematurija (6,5 %), kontūzija (4,6 %), dantenų kraujavimas (2,3 %), hematochezija (2,3 %), rektalinis kraujavimas (1,5 %), hematoma (1,1 %), hemoroidinis kraujavimas (1,1 %), gerklų kraujavimas (1,1 %), petechija (1,1 %) ir intrakranijinis naviko kraujavimas (0,8 %). Šio tyrimo metu 1 iš 16 pacientų, kurie buvo gydomi lenvatinibu ir kuriems pradinio įvertinimo metu buvo CNS metastazių, pasireiškė mirtimi pasibaigęs intrakranijinis kraujavimas.

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

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) apie kraujavimą pranešta 24,6 % pacientų, o ≥ 3 -ojo laipsnio reakcijos pasireiškė 5,0 % pacientų. 3-ojo laipsnio reakcijos išsivystė 3,4 % pacientų, 4-ojo laipsnio reakcija – 0,2 % pacientų, o 7 pacientams (1,5 %) pasireiškė 5-ojo laipsnio reakcijos, įskaitant kraujavimą į smegenis, kraujavimą iš viršutiniojo virškinamojo trakto, kraujavimą iš žarnyno ir kraujavimą iš naviko. Laiko mediana iki pirmojo atvejo pasireiškimo buvo 11,9 savaičių. Dėl kraujavimo epizodo gydymą sustabdyto ar dozę koreguoti reikėjo atitinkamai 3,2 % ir 0,8 % pacientų, o gydymą visam laikui nutraukė 1,7 % pacientų.

Klinikiniuose tyimuose 2 % iš 1 327 tik lenvatinibu ne dėl HCK indikacijos gydytų pacientų nustatytas 3-ojo arba didesnio laipsnio kraujavimas, 3 pacientams (0,3 %) nustatyta 4-ojo laipsnio kraujavimas, 5 pacientams (0,4 %) – 5-ojo laipsnio reakcija, įskaitant arterinį kraujavimą, hemoraginį insultą, kraujavimą į smegenis, intrakranijinį naviko kraujavimą, vėmimą krauju, melena, hemoptizę ir naviko kraujavimą.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) buvo pranešta apie kraujavimą 24,4% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 3,0% pacientų. Vidutinis laikas iki pradžios buvo 65,0 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė, sumažino ir nutraukė atitinkamai 1,7%, 1,2% ir 1,7% pacientų.

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

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) hipokalcemija nustatyta 12,6 % lenvatinibu gydytų pacientų ir nenustatyta nė vienam placebo grupės pacientui. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana lenvatinibu gydytiems pacientams buvo 11,1 savaitės. 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio reakcijos pasireiškė 5,0 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 0 placebo grupės pacientų. Didžioji dalis reakcijų praėjo po palaikomojo gydymo, laikinai nesustabdant vaistinio preparato vartojimo ir nemažinant dozės, tai nustatyta atitinkamai 1,5 % ir 1,1 % pacientų; 1 pacientui, sergančiam 4-ojo laipsnio hipokalcemija, gydymas buvo visiškai nutrauktas.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) hipokalemijos epizodai buvo užregistruoti 1,1 %, o 3-ojo laipsnio reakcijos pasireiškė 0,4 % pacientų. Lenvatinibo vartojimą dėl hipokalemijos reikėjo sustabdyti vienam tiriamajam asmeniui (0,2 %), o dozės mažinti ar gydymo nutraukti nereikėjo.

EK

3 fazės 309 tyrime žr. 5.1 skyrių) hipokalemijos epizodai buvo užregistruoti 3,9 % lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytų pacientų, o ≥ 3 -iojo laipsnio reakcijos pasireiškė 1,0 % pacientų. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 148,0 dienos. Apie lenvatinibo dozės pakeitimus nepranešta.

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

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) virškinimo trakto perforacijos arba fistulių susidarymo reiškiniai nustatyti 1,9 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 0,8 % placebo grupės pacientų.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) virškinamojo trakto perforacijos epizodai ar fistulė buvo užregistruoti 1,9 % lenvatinibu gydytų pacientų.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) buvo pranešta apie fistulės susidarymo atvejus 2,5% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 2,5% pacientų. Vidutinis laikas iki pradžios buvo 117,0 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė 1,0% pacientų. Buvo pranešta apie virškinimo trakto perforacijos atvejus 3,9% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 3,0% pacientų. Vidutinis laikas iki pradžios buvo 42 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė atitinkamai 0,5% ir 3,0% pacientų.

Ne virškinimo trakto fistulės (žr. 4.4 skyrių)

Lenvatinibo vartojimas buvo susijęs su fistulių susidarymo atvejais, įskaitant mirtį sukėlusias reakcijas. Esant įvairioms indikacijoms, nustatytos fistulės, apimančios ne skrandį ar žarnyną, o kitas organizmo dalis. Gydomo metu reakcijos nustatytos įvairiais laiko momentais – praėjus nuo dviejų savaičių iki daugiau kaip 1 metų nuo gydymo lenvatinibu pradžios, inkubacinio laikotarpio mediana – maždaug 3 mėnesiai.

Pailgėjęs QT intervalas (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) pailgėjęs QT/QTc intervalas nustatytas 8,8 % lenvatinibu gydomų pacientų ir 1,5 % placebo grupės pacientų. Daugiau kaip 500 ms pailgėjęs QT intervalas nustatytas 2 % pacientų lenvatinibu gydytiems pacientams, placebo grupėje tokių atvejų nenustatyta.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) QT/QTc interval pailgėjimo epizodai buvo užregistruoti 6,9 %, lenvatinibu gydytų pacientų. QTcF intervalo pailgėjimo iki daugiau kaip 500 ms dažnis buvo 2,4 %.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) nustatytas QT intervalo pailgėjimas 3,9% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 0,5% pacientų. Vidutinis laikas iki pasireiškimo buvo 115,5 dienos. Lenvatinibo dozę nutraukė ir sumažino atitinkamai 0,2% ir 0,5% pacientų.

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

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) 88 % visų pacientų SSH kiekis pradinio įvertinimo metu buvo 0,5 mU/l arba mažesnis. Tokiems pacientams, kurių SSH pradinio įvertinimo metu buvo normalus, SSH padidėjimas virš 0,5 mU/l po pradinio įvertinimo nustatytas 57 % lenvatinibu gydytų pacientų ir 14 % placebo gydytų pacientų.

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) 89,6 % pacientų gydymo pradžioje TSH kiekis buvo mažesnis už viršutinę normos ribą. Pradėjus gydymą TSH kiekio padidėjimas virš viršutinės normos ribos užregistruotas 69,6 %, lenvatinibu gydytų pacientų.

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) apie hipotirozę pranešta 68,2% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, o ≥ 3 laipsnio reakcijų pasireiškė 1,2% pacientų. Vidutinis laikas iki pradžios buvo 62,0 dienos. Lenvatinibo vartojimą nutraukė ir atitinkamai sumažino atitinkamai 2,2% ir 0,7% pacientų.

Buvo pranešta apie padidėjusį TSH kiekį 12,8% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų, kuriems nebuvo pranešta apie ≥ 3 laipsnio reakcijas. Dozę nutraukė 0,2% pacientų.

Viduriavimas (žr. 4.4 skyrių)

DSK

Pagrindinio 3 fazės tyrimo SELECT metu (žr. 5.1 skyrių) viduriavimas pasireiškė 67,4 % pacientų lenvatinibu gydytoje grupėje (9,2 % buvo ≥ 3 laipsnio) ir 16,8 % pacientų placebo grupėje (nė vienas atvejis nebuvo ≥ 3 laipsnio).

HCK

3 fazės REFLECT tyrime (žr. 5.1 skyrių) virškinamojo trakto viduriavimo epizodai buvo užregistruoti 38,7 %, lenvatinibu gydytų pacientų (4,2 % iš jų buvo ≥ 3 -ojo laipsnio).

EK

3 fazės 309 tyrime (žr. 5.1 skyrių) viduriavimas pasireiškė 54,2% lenvatinibo ir pembrolizumabo gydytų pacientų (7,6% buvo ≥ 3 laipsnio). Lenvatinibo vartojimą nutraukė, sumažino ir nutraukė atitinkamai 10,6%, 11,1% ir 1,2% pacientų.

Vaikų populiacija

Atlikus pediatriškus tyrimus Nr. 207, 216, 230 ir 231 (žr. 5.1 skyrių), bendras lenvatinibo, vartojamo kaip vieno vaistinio preparato arba vartojamo kartu su ifosfamidu ir etopozidu arba everolimuzu, saugumo profilis atitiko suaugusiųjų, gydytų lenvatinibu, saugumo profilį.

Pacientams, sergantiems recidyvuojančia ir (arba) refrakterine osteosarkoma, pneumotoraksas pasireiškė dažniau nei suaugusiesiems, sergantiems DSK, HCK, ILK ir EK. Tyrimo Nr. 207 metu pneumotoraksas pasireiškė 6 pacientams (10,9 %), gydytiems lenvatinibu kaip vienu vaistiniu preparatu, ir 7 pacientams (16,7 %), gydytiems lenvatinibu kartu su ifosfamidu ir etopozidu. Iš viso 2 pacientams gydymas buvo nutrauktas dėl pneumotorakso. Tyrimo Nr. 230 metu pneumotoraksas pasireiškė 12 pacientų (11 pacientų [28,2 %], gydytų lenvatinibu kartu su ifosfamidu ir etopozidu, ir 1 pacientui [2,6 %], gydytam ifosfamidu ir etopozidu). Tyrimo Nr. 216 metu pneumotoraksas pasireiškė 3 pacientams (4,7 %), sergantiems Evingo (*Ewing*) sarkoma, rbdmiosarkoma (RMS) ir Vilmsio (*Wilms*) naviku; visiems 3 pacientams gydymo pradžioje buvo plaučių metastazių. Tyrimo Nr. 231 metu pneumotoraksas pasireiškė 7 pacientams (5,5 %), sergantiems šviesiųjų ląstelių sarkoma, nediferencijuota sarkoma, RMS, piktybiniu periferinio nervo dangalo naviku, sinovine sarkoma, šviesiųjų ląstelių karcinoma ir piktybiniu osifikuojančiu fibromiksoidiniu naviku; visiems 7 pacientams gydymo pradžioje buvo plaučių metastazių arba pirminė liga krūtinės ląstoje arba pleuros ertmėje. Tyrimų Nr. 216, 230 ir 231 metu tiriamasis gydymas dėl pneumotorakso nenutrauktas nė vienam pacientui. Pneumotoraksas daugiausia pasireiškia kaip plaučių metastazių ir pagrindinės ligos pasekmė.

Tyrimo Nr. 207 vieno vaistinio preparato dozės nustatymo grupėje dažniausiai ($\geq 40\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo apetito sumažėjimas, viduriavimas, hipotirozė, vėmimas, pilvo skausmas, pireksija, hipertenzija ir sumažėjęs svoris, o tyrimo Nr. 207 vieno vaistinio preparato dozės išplėtimo grupėje, kurioje buvo pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine osteosarkoma, dažniausiai ($\geq 40\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo apetito sumažėjimas, galvos skausmas, vėmimas, hipotirozė ir proteinurija.

Tyrimo Nr. 207 kombinuoto gydymo dozės nustatymo grupėje dažniausiai ($\geq 50\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo vėmimas, anemija, pykinimas, viduriavimas, hipotirozė, pilvo skausmas, artralgija, kraujavimas iš nosies, neutropenija, vidurių užkietėjimas, galvos skausmas ir galūnių skausmas, o kombinuoto gydymo išplėtimo grupėje dažniausiai ($\geq 50\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija, pykinimas, baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, viduriavimas, vėmimas ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas.

Tyrimo Nr. 216 1 fazėje (kombinuoto gydymo dozės nustatymo grupėje) dažniausiai ($\geq 40\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipertenzija, hipotirozė, hipertrigliceridemija, pilvo skausmas ir viduriavimas; 2 fazėje (kombinuoto gydymo išplėtimo grupėje) dažniausiai ($\geq 35\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipertrigliceridemija, proteinurija, viduriavimas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas, baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, nuovargis ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas.

OLIE tyrimo (tyrimo Nr. 230) metu dažniausiai ($\geq 35\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipotirozė, anemija, pykinimas, sumažėjęs trombocitų skaičius, proteinurija, vėmimas, nugaros skausmas, febrilinė neutropenija, hipertenzija, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, sumažėjęs neutrofilų skaičius ir pireksija.

Tyrimo Nr. 231 metu dažniausiai ($\geq 15\%$) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipotirozė, hipertenzija, proteinurija, sumažėjęs apetitas, viduriavimas ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

DSK

Buvo didesnė tikimybė, kad ≥ 75 metų pacientams pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenzija, proteinurija, sumažėjęs apetitas ir dehidracija.

HCK

Vyresniems kaip 75 metų amžiaus pacientams yra didesnė hipertenzijos, proteinurijos, sumažėjusio apetito, astenijos, dehidracijos, galvos svaigimo, liguistumo, periferinės edemos, niežėjimo ir hepatinės encefalopatijos tikimybė. Hepatinė encefalopatijos dažnis tarp ≥ 75 metų amžiaus pacientų buvo daugiau kaip du kartus didesnis (17,2%), palyginti su < 75 metų amžiaus asmenimis (7,1%). Pastebėta tendencija, kad hepatinė encefalopatija buvo susijusi su nepalankiomis ligos charakteristikomis arba su kitų vaistinių preparatų vartojimu. Arterinės tromboembolijos atvejai šioje amžiaus grupėje taip pat buvo registruojami dažniau.

EK

≥ 75 metų pacientams dažniau pasireiškė šlapimo takų infekcijos ir ≥ 3 laipsnio hipertenzija ($\geq 10\%$ padidėjo, palyginti su < 65 metų pacientais).

Lytis

DSK

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

HCK

Moterims nustatytas didesnis hipertenzijos, nuovargio, QT intervalo EKG pailgėjimo ir alopecijos (plaukų nuslinkimo) dažnis. Vyrams dažniau nei moterims registruota disfonija (12,3 %), svorio sumažėjimas ir sumažėjęs trombocitų kiekis. Kepenų nepakankamumo atvejai registruoti tik pacientams vyrams.

Etninė kilmė

DSK

Azijiečių kilmės pacientams dažniau (≥ 10 % skirtumas) nei europidams pasireiškė periferinė edema, hipertenzija, nuovargis, DPE, proteinurija, stomatitas, trombocitopenija ir mialgija, o europidams pacientams dažniau pasireiškė viduriavimas, svorio kritimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, astenija, pilvo skausmas, galūnių skausmas ir burnos džiūvimas. Didesnei daliai azijiečių kilmės pacientų lenvatinibo dozė buvo sumažinta, – laiko mediana iki pirmojo dozės mažinimo ir vidutinė vartojama paros dozė buvo mažesnė azijiečių kilmės pacientams nei europidams.

HCK

Azijiečių kilmės pacientams dažniau nei europidams pasireiškė proteinurija, sumažėjęs neutrofilų kiekis, sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis ir DPE, o europidams dažniau registruotas nuovargis, hepatinė encefalopatija, ūminis inkstų pakenkimas, nerimas, astenija, pykinimas, trombocitopenija ir vėmimas.

EK

Azijiečių kilmės pacientams dažniau (≥ 10 % skirtumas) nei europidams pasireiškė anemija, nerimastis, sumažėjęs neutrofilų skaičius, stomatitas, sumažėjęs trombocitų skaičius, proteinurija ir PPE, o europidams dažniau pasireiškė gleivinės uždegimas, pilvo skausmas, viduriavimas, šlapimo takų infekcija, svorio mažėjimas, hipomagnezemia, galvos svaigimas, astenija ir nuovargis.

Hipertenzija pradinio įvertinimo metu

DSK

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

Sutrikusi kepenų funkcija

DSK

Pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo sutrikusi kepenų funkcija, dažniau pasireiškė hipertenzija ir DPE, taip pat dažniau pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipertenzija, astenija, nuovargis ir hipokalcemija nei pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali.

HCK

Pacientai, kurių kepenų funkcija gydymo pradžioje įvertinta 6 balais pagal Child-Pugh (CP) (REFLECT tyrime tokių pacientų buvo apie 20 %) dažniau buvo registruojamas sumažėjęs apetitas, nuovargis, proteinurija, hepatinė encefalopatija ir kepenų nepakankamumas, palyginti su pacientais, kurių CP balas gydymo pradžioje buvo 5. Pacientams, kurių CP balas buvo 6, taip pat dažniau buvo registruojama toksinio poveikio kepenims ir kraujavimo atvejų, palyginti su 5 CP balais įvertintais pacientais.

Sutrikusi inkstų funkcija

DSK

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

HCK

Pacientai, kuriems gydymo pradžioje diagnozuotas inkstų nepakankamumas, dažniau patyrė nuovargį, jiems dažniau buvo diagnozuojama hipotirozė, dehidracija, viduriavimas, sumažėjęs apetitas, proteinurija ir hepatinė encefalopatija. Šiems pacientams taip pat dažniau pasireiškė inkstų reakcijos ir arterinės tromboembolijos epizodų.

Pacientai, kurių kūno svoris yra < 60 kg

DSK

Pacientai, kurių kūno svoris yra mažas (< 60 kg), dažniau nustatyta DPE, proteinurija, 3-iojo ar 4-ojo laipsnio hipokalcemija ir hiponatremija, taip pat dažnesnio 3-iojo ar 4-ojo laipsnio apetito sumažėjimo tendencija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

Simptomai ir jų gydymas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX08

Lenvatinibas yra multikinazės inhibitorius, kuriam *in vitro* ir *in vivo* daugiausia nustatytos antiangiogeninės savybės, naudojant *in vitro* modelius taip pat nustatytas tiesioginis navikų augimo slopinimas.

Veikimo mechanizmas

Lenvatinibas yra receptoriaus tirozino kinazės (RTK) inhibitorius, kuris selektyviai slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) receptorių VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ir VEGFR3 (FLT4) kinazės veiklą, kartu su kitais proangiogeniniais ir onkogeniniais su ekspozicijos keliu susijusiais RTK, įskaitant fibroblastų augimo faktoriaus (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) receptorių FGFR1, 2, 3 ir 4, trombocitų išskirto augimo faktoriaus (angl. *platelet derived growth factor*, PDGF) receptorių PDGFR α , KIT ir RET.

Be to, lenvatinibui būdingas selektyvus, tiesioginis hepatoceliulines ląsteles veikiantis antiproliferacinis aktyvumas, kuris priklauso nuo aktyvintų FGFR receptorių signalų; manoma, kad šį poveikį lemia lenvatinibo sukeltas FGFR signalo slopinimas.

Singeniniuose pelių navikų modeliuose lenvatinibas sumažino su naviku susijusius makrofagų skaičių, padidino aktyvuotų citotoksinių T ląstelių skaičių ir pasižymėjo didesniu priešnavikinį aktyvumu vartojamas kartu su anti-PD-1 monokloniniu antikūnu, palyginti su gydymu bet kuriuo iš šių vaistų atskirai.

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

Hipotirozės veikimo mechanizmas nėra visiškai išaiškintas.

Klinikinis veiksmingumas

Diferencijuotas skydliaukės vėžys, nepaveikiamas gydymo radioaktyviuoju jodu

Tyrimas SELECT buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 392 pacientai, sergantys diferencijuotu skydliaukės vėžiu, nepaveikiamu gydymo radioaktyviuoju jodu, kuriems nepriklausomais, centralizuotai analizuotais, radiografiniais duomenimis patvirtintas ligos progresavimas per 12 mėnesių (+ 1 mėnesio langas) iki įtraukimo į tyrimą. Nepaveikiamumas gydymo radioaktyviuoju jodu buvo apibrėžiamas kaip vienas ar keli įvertinami pakitimai su nepakankamu jodo pasisavinimu arba su ligos progresavimu nepaisant gydymo radioaktyviuoju jodu (RAJ), arba nustatytas bendras > 600 mCi arba 22 GBq RAJ aktyvumas, paskutinę dozę vartojus likus mažiausiai 6 mėnesiams iki įtraukimo į tyrimą. Atsitiktinės imtys buvo stratifikuojamos pagal geografinį regioną (Europa, Šiaurės Amerika ir kiti), prieš tai taikytą VEGF/VEGFR veikiantį gydymą (pacientams prieš tai galėjo būti neskirtas nė vienas (0) arba skirtas 1 VEGF/VEGFR veikiantis gydymas) ir amžių (\leq 65 metai arba > 65 metai). Pagrindinė veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonė buvo išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILN) trukmė, kuri buvo vertinama atliekant aklą, nepriklausomą radiologinę analizę naudojant solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. Tarp antraeilių veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonių buvo bendras atsako į gydymą

dažnis ir bendras išgyvenamumas. Placebo grupės pacientai patvirtinto ligos progresavimo metu galėjo rinktis gydymą lenvatinibu.

Kriterijus atitinkantiems pacientams, kurių ligą buvo galima vertinti pagal RECIST 1.1, atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti 24 mg lenvatinibo kartą per parą (n = 261) arba placebą (n = 131). Abiejose gydymo grupėse pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos buvo proporcingos. Iš 392 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų 76,3 % VEGF/VEGFR veikiantis gydymas prieš tai nebuvo taikytas, 49,0 % pacientų buvo moterys, 49,7 % buvo europiečiai, amžiaus mediana buvo 63 metai. Histologiškai 66,1 % buvo patvirtinta papildinio skydliaukės vėžio diagnozė, 33,9 % nustatytas folikulinis skydliaukės vėžys, kuris apėmė *Hürthle* ląsteles 14,8 % ir skaidriąsias ląsteles 3,8 %. Metastazės aptiktos 99 % pacientų: plaučiuose – 89,3 %, limfmazgiuose – 51,5 %, kauluose – 38,8 %, kepenyse – 18,1 %, pleuroje – 16,3 %, galvos smegenyse – 4,1 %. Daugumai pacientų nustatyta 0 balų funkcinė būklė pagal ECOG klasifikaciją; 42,1 % nustatyta 1 balo būklė; 3,9 % – daugiau nei 1 balo būklė. Bendro RAJ aktyvumo, skirto prieš įtraukiant į tyrimą, mediana buvo 350 mCi (12,95 GBq).

Lenvatinibu gydytiems pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas ILN pailgėjimas, palyginti su placebą vartojusiais pacientais (p < 0,0001) (žr. 1 pav.). Teigiamas poveikis ILN nustatytas visuose amžiaus (iki ar virš 65 metų), lyties, rasės, histologinio potipio, geografinio regiono pogrupiuose ir pacientams, kuriems prieš tai neskirtas nė vienas (0) arba skirtas 1 VEGF/VEGFR veikiantis gydymas. Nepriklausoma analizė patvirtinus ligos progresavimą, 109 (83,2 %) pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebą, pirminės veiksmingumo analizės metu pradėjo vartoti lenvatinibą nekontroliuojant placebu.

Objektyvaus atsako dažnis (visiškas atsakas [VA] plus dalinis atsakas [DA]) pagal nepriklausomą radiologinę analizę buvo reikšmingai (p < 0,0001) didesnis lenvatinibu gydytoje grupėje (64,8 %) nei placebu gydytoje grupėje (1,5 %). Keturi (1,5 %) lenvatinibu gydyti tiriamieji pasiekė VA ir 165 tiriamieji (63,2 %) pasiekė DA, nė vienas placebu gydytas pacientas nepasiekė VA ir 2 (1,5 %) tiriamieji pasiekė DA.

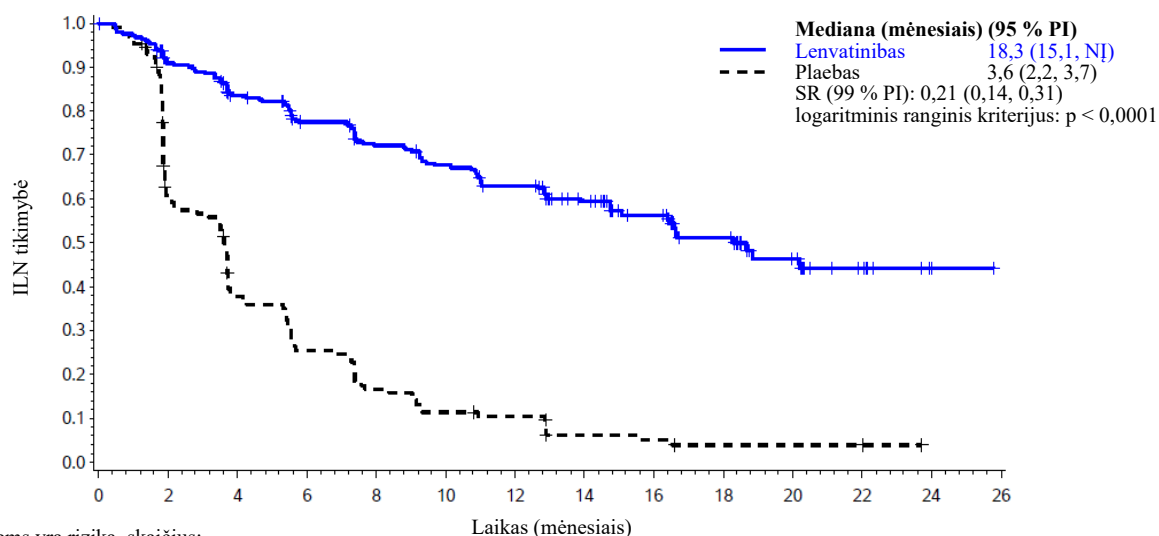
Laiko iki pirmojo dozės sumažinimo mediana buvo 2,8 mėnesio. Laiko iki objektyvaus atsako mediana buvo 2,0 (95 % PI: 1,9, 3,5) mėnesio, tačiau 70,4 % pacientų, kuriems pasireiškė visiškas arba dalinis atsakas į lenvatinibą, atsakas pasireiškė per 30 dienų nuo 24 mg dozės vartojimo pradžios.

Bendro išgyvenamumo analizę sunkino tai, kad placebu gydyti tiriamieji, kuriems buvo patvirtintas ligos progresavimas, galėjo rinktis vartoti lenvatinibą nekontroliuojant placebu. Pirminio veiksmingumo analizės metu statistiškai reikšmingo bendro išgyvenamumo skirtumo tarp gydymo grupių nebuvo (SR = 0,73; 95 % PI: 0,50, 1,07, p = 0,1032). Bendro išgyvenamumo (BI) mediana lenvatinibo grupėje ir grupėje, kurioje gydymas placebu buvo pakeistas lenvatinibu, pasiekta nebuvo.

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai gydant DSK sergančius pacientus		
	Lenvatinibas N = 261	Placebas N = 131
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILN)^a		
Ligos progresavimo atvejų arba mirčių skaičius (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
ILN mediana mėnesiais (95 % PI)	18,3 (15,1, NĮ)	3,6 (2,2, 3,7)
Santykinė rizika (99 % PI) ^{b, c}	0,21 (0,14, 0,31)	
P-vertė ^b	< 0,0001	
Pacientai, kuriems prieš tai neskirta nė vieno (0) VEGF/VEGFR veikiančio gydymo (%)		
Ligos progresavimo atvejų arba mirčių skaičius	76	88
ILN mediana mėnesiais (95 % PI)	18,7 (16,4, NĮ)	3,6 (2,1, 5,3)
Santykinė rizika (95% PI) ^{b, c}	0,20 (0,14, 0,27)	

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai gydant DSK sergančius pacientus		
	Lenvatinibas N = 261	Placebas N = 131
Pacientai, kuriems prieš tai skirtas 1 VEGF/VEGFR veikiantis gydymas (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Ligos progresavimo atvejų arba mirčių skaičius	31	25
ILN mediana mėnesiais (95 % PI)	15,1 (8,8, NĮ)	3,6 (1,9, 3,7)
Santykinė rizika (95 % PI) ^{b, c}	0,22 (0,12, 0,41)	
Objektyvaus atsako dažnis^a		
Objektyvų atsaką pasiekusių skaičius (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % PI)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
P-vertė ^b	< 0,0001	
Visiško atsako atvejų skaičius	4	0
Dalinio atsako atvejų skaičius	165	2
Laiko iki objektyvaus atsako mediana, ^d mėnesiais (95 % PI)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Atsako trukmė, ^d mėnesiai, mediana (95 % PI)	NĮ (16,8, NĮ)	NĮ (NĮ, NĮ)
Bendras išgyvenamumas		
Mirčių skaičius (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
BI mediana mėnesiais (95 % PI)	NĮ (22,0, NĮ)	NĮ (20,3, NĮ)
Santykinė rizika (95% PI) ^{b, c}	0,73 (0,50, 1,07)	
P-vertė ^{b, e}	0,1032	
<p>PI – pasikliautinis intervalas; NĮ – negalima įvertinti; BI – bendras išgyvenamumas; ILN – išgyvenamumas ligai neprogresuojant; RPSFT – struktūrinis rangus išlaikantis laiko iki gydymo nesėkmės modelis (angl. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>); VEGF/VEGFR – kraujagyslių endotelio augimo faktorius / kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptoriai.</p> <p>a: Nepriklausoma radiologinė analizė.</p> <p>b: Stratifikuojama pagal regioną (Europa, Šiaurės Amerika ir kiti), amžiaus grupę (≤ 65 metai ir > 65 metai) bei prieš tai taikytą VEGF/VEGFR veikiantį gydymą (0 arba 1).</p> <p>c: Vertinta naudojant Kokso proporcingos rizikos modelį.</p> <p>d: Vertinta naudojant Kaplano-Mejerio metodą; 95 % PI sudarytas naudojant generalizuotą Brookmeyer-Crowley metodą pacientams, kuriems pasiektas geriausias visiško ir dalinio atsako bendras atsakas.</p> <p>e: Nekoreguota atsižvelgiant į gydymo pakeitimo poveikį.</p>		

1 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo ligai neprogresuojant kreivė – diferencijuota skydliaukės karcinoma



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

Lenvatinibas	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebas	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = negalima įvertinti.

Hepatoceliulinė karcinoma

Lenvatinibo klinikinis veiksmingumas ie saugumas buvo įvertintas tarptautiniame daugiacentriame, atviraime, atsitiktinių imčių 3 fazės tyrime (REFLECT), kuriame dalyvavo neoperuotina hepatoceliuline karcinoma (HCK) sergantys pacientai.

Iš viso 954 pacientams atsitiktinai santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti geriamojo lenvatinibo (12 mg [kūno svoris tyrimo pradžioje \geq 60 kg] arba 8 mg [kūno svoris tyrimo pradžioje < 60 kg]) kartą per parą arba geriamojo sorafenibo 400 mg du kartus per parą.

Pacientai pripažinti tinkamais dalyvauti tyrime, jei jų kepenų būklė pagal Child-Pugh buvo priskirta A klasei, o bendra būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės skalę (ECOG PS) įvertinta 0 ar 1 balu. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas sisteminis priešvėžinis gydymas dėl išplitusios (neoperuotinos) HCK arba anksčiau gydyti VEGF slopinančiais vaistais. Vertinant tikslinius pažeidimus, anksčiau gydytus taikant spindulinę terapiją ar regioninę terapiją, turėjo būti rasta ligos progresavimo požymių. Į tyrimą taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kuriems liga pažeidė \geq 50 % kepenų, arba tiriant vaiadus nustatytas akivaizdus ligos plitimas į tulžies latakus arba pagrindinę vartų venos šaką.

- Demografiniai ir kiti požymiai tyrimo pradžioje tarp lenvatinibu ir sorafenibu gydytų pacientų grupių buvo panašios; visų atsitiktinai atrinktų 954 pacientų charakteristikos pateikiamos toliau:
- Amžiaus mediana: 62 metai
- Vyrai: 84 %
- Europidai: 29 %, azijiečiai: 69 %, afrikiečiai ar afroamerikiečiai: 1,4 %
- Kūno svoris: < 60 kg – 31 %, 60-80 kg – 50 %, > 80 kg – 19 %
- bendra būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės skalę (ECOG PS) 0: 63 %, ECOG PS 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- Etiologija: hepatitas B (50 %), hepatitas C (23 %), alkoholis (6 %)
- Makroskopiškai nepažeista vartų vena (MPVI): 79 %
- Makroskopiškai nepažeista vartų vena, auglys neišplitęs už kepenų (EHS) arba yra abu požymiai: 30 %

- Dignozuota cirozė (remiantis nepriklausomu vaizdų vertinimu): 75 %
- Barselonos klinikinė kepenų vėžio (BCLC) stadija B: 20 %; BCLC stadija C: 80 %
- Anksčiau skirtas gydymas: hepatektomija (28 %), radioterapija (11 %), regioninis gydymas, įskaitant transarterinę (chemo) emboliją (52 %), radiodažninė abliacija (21 %) ir periodinė etanolio injekcija (4 %).

Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo bendra išgyvenamumo trukmė (OS). Vertinant OS lenvatinibas buvo ne prastesnis už sorafenibą, RS = 0,92 [95 % PI (0,79, 1,06)] o OS mediana – 13,6 mėnesių, palyginti su 12,3 mėnesių (žr. 8 lentelę ir 2 pav.). Pakaitinių kriterijų (PFS ORR) vertinimo rezultatai pateikti 8 lentelėje toliau.

8 lentelė. REFLECT tyrimo veiksmingumo rezultatai – hepatoceliulinė karcinoma				
Veiksmingumo parametras	Rizikos santykis^{a, b} (95 % PI)	P-vertė^d	Mediana (95 % PI)^e	
			Lenvatinibas (N = 478)	Sorafenibas (N = 476)
Bendra išgyvenaumo trukmė	0,92 (0,79, 1,06)	Netaikytina	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
Išgyvenamumo ligai neprogresuojant ^g (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Procentas (95% CI)	
Objektyvaus atsako dažnis (ORR) ^{c, f, g} (mRECIST)	Netaikytina	< 0,00001	41 % (36 %, 45 %)	12 % (9 %, 15 %)

Duomenų rinkimo pabaigos data: 2016. m. lapkričio 13 d.

a Rizikos santykis (RS) pateiktas lenvatinibą palyginti su sorafenibu, remiantis Cox modeliu, kuriame tyrimo grupė yra veiksnys

b Stratifikuota pagal regioną (1-asis regionas: Azija – Ramiojo vandenyno salos; 2-asis regionas: Vakarų šalys), makroskopiškai stebimas išplitimas į vartų veną arba už kepenų ribų arba yra abu požymiai (taip, ne), ECOG PS (0, 1) ir kūno svoris (< 60 kg, ≥ 60 kg).

c Rzultatai grindžiami patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku.

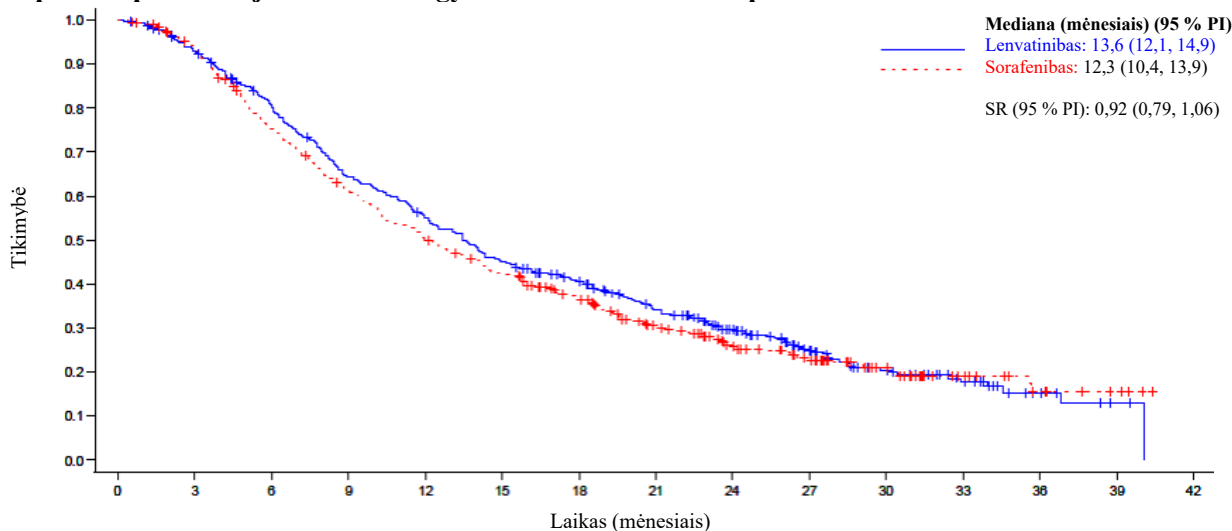
d P-vertė skirta lenvatinibo pranašumo prieš sorafenibą testui.

e Kvartiliai apskaičiuoti Kaplano-Mejerio metodu, o 95 % PI apskaičiuoti taikant apibendrintą Brookmeyer ir Crowley metodą

f Atsako dažnis (visiškas arba dalinis atsakas)

g Atliekant nepriklausomos radiologinių vaizdų peržiūros retrospektyvinę analizę. Objektyvaus atsako medianos trukmė buvo 7,3 (95 % PI 5,6, 7,4) mėnesiai lenvatinibo vartojusių pacientų grupėje ir 6,2 (95 % PI 3,7, 11,2) mėnesiai sorafenibo vartojusių pacientų grupėje.

2 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo kreivė – hepatoceliulinė karcinoma



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

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

1. Duomenų rinkimo pabaigos data = 2016 m. lapkričio 13 d.
2. Rizikos santykio ne prastesnių savybių ribinė vertė (HR: lenvatinibą palyginti su sorafenibu = 1,08).
3. Mediana apskaičiuota taikant Kaplano-Mejerio metodą ir 95 % pasikliautinumo intervalą, kuris apskaičiuotas taikant apibendrintą Brookmeyer ir Crowley metodą.
4. RS apskaičiuotas pagal Cox proporcinės rizikos modelį, kai gydymas yra nepriklausomas kintamasis, modelis stratifikuotas pagal IxRS stratifikavimo veiksnius. Sąsajoms naudotas Efron metodas.
5. + = cenzūruoti stebėjimai.

Pogrūpių analizėse pagal stratifikavimo veiksnius (MPVI ar EHS arba abiejų požymių buvimas, ECOG PS 0 arba 1, kūno svoris < 60 kg arba ≥ 60 kg ir regionas) RS nuosekliai buvo palankus lenvatinibui, palyginti su sorafenibu, išskyrus Vakarų regioną [RS 1,08 (95 % PI 0,82, 1,42)], pacientus, kuriems nenustatyta EHS [RS 1,01 (95 % PI 0,78, 1,30)] bei pacientus, kuriems nenustatyta MPVI, EHS ar abiejų požymių [RS 1,05 (0,79, 1,40)]. Pogrūpių analizių rezultatus reikia vertinti atsargiai.

Gydymo trukmės mediana buvo 5,7 mėnesiai (Q1: 2,9, Q3: 11,1) lenvatinibo vartojusių pacientų grupėje ir 3,7 mėnesiai (Q1: 1,8, Q3: 7,4) sorafenibo vartojusių pacientų grupėje.

Abejose REFLECT tyrimo grupėse bendro išgyvenamumo trukmės mediana buvo maždaug 9 mėnesiais ilgesnė tiriamiesiems asmenims, kuriems po gydymo buvo skiriamas priešvėžinis gydymas, palyginti su pacientais, kuriems priešvėžinis gydymas neskirtas. Lenvatinibo vartojusių pacientų grupėje bendro išgyvenamumo trukmės mediana buvo 19,5 mėnesių (95 % PI: 15,7, 23,0) tiriamiesiems asmenims, kuriems po gydymo buvo skiriamas priešvėžinis gydymas (43 %) ir 10,5 mėnesiai (95 % PI: 8,6, 12,2), kuriems priešvėžinis gydymas neskirtas. Sorafenibo vartojusių pacientų grupėje bendro išgyvenamumo trukmės mediana buvo 17,0 mėnesių (95 % PI: 14,2, 18,8) tiriamiesiems asmenims, kuriems po gydymo buvo skiriamas priešvėžinis gydymas (51 %) ir 7,9 mėnesiai (95 % PI: 6,6, 9,7) kuriems priešvėžinis gydymas neskirtas. Abejuose tiriamųjų asmenų pogrūpiuose bendro išgyvenamumo trukmės mediana lenvatinibo vartojusių pacientų grupėje buvo maždaug 2,5 mėnesiais ilgesnė, nei sorafenibo vartojusių pacientų grupėje (nepasiant po gydymo skirto ar neskirto priešvėžinio gydymo).

Endometriumo karcinoma

Lenvatinibo ir pembrolizumabo derinio veiksmingumas buvo tiriamas atsitiktinių imčių, daugiacentriame, atvirame, aktyviai kontroliuojamame tyrime Nr. 309, kuriame dalyvavo pacientės su progresavusia EK, kurios anksčiau buvo gydomos bent vienu platinos pagrindo chemoterapijos kursu

bet kokioje aplinkoje, įskaitant neoadjuvanto ir adjuvanto nuostatas. Dalyvės iš viso galėjo gauti iki 2 platinos pagrindo chemoterapijos kursų, jei vienas iš jų buvo atliekamas neoadjuvantinio ar adjuvantinio gydymo sąlygomis. Tyrime nedalyvavo pacientės, sergančios endometriumo sarkoma (įskaitant karcinomosarkomą), arba pacientės, sergančios aktyvia autoimunine liga arba turinčios sveikatos sutrikimų, kurioms reikėjo taikyti gydymą imunosupresantais. Pacientės buvo randomizuotos pagal neatitikimų korekcijos (MMR) būseną (dMMR arba pMMR [ne dMMR]), naudojant patvirtintą IHC testą. PMMR imtis buvo taip pat stratifikuota pagal ECOG veiklos būklę, geografinį regioną ir dubens srities švitinimo istoriją. Pacientės atsitiktine tvarka (1: 1) buvo priskirtos į vieną iš šių gydymo grupių:

- 20 mg lenvatinibo vieną kartą per parą kartu su 200 mg pembrolizumabo į veną kas 3 savaites.
- tyrėjo pasirinkimugauti 60 mg/m² doksorubicino kas 3 savaites arba 80 mg/m² paklitakselio, vartojamo kas savaitę, 3 savaites su 1 savaitės pertrauka.

Gydymas lenvatinibu ir pembrolizumabu buvo tęsiamas iki RECIST v1.1 apibrėžtos ligos progresavimo, patvirtinto pagal maskuotą nepriklausomą centrinę peržiūrą (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR), nepriimtino toksiškumo arba pembrolizumabo, ne ilgiau kaip 24 mėnesius. Tiriamąjį gydymą buvo leidžiama taikyti toliau, nei nustatyta RECIST ligos progresija, jei gydantis tyrėjas nusprendė, kad pacientė turi klinikinės naudos ir gydymas buvo toleruojamas. Iš viso 121 iš 411 (29 %) pacienčių, gydytų lenvatinibu ir pembrolizumabu, buvo toliau gydomos, nepaisant RECIST nustatytos ligos progresavimo. Gydymo po progresavimo mediana sudarė 2,8 mėnesio. Naviko būklė buvo vertinama kas 8 savaites.

Iš viso buvo įtrauktos 827 pacientės, kurios buvo randomizuotos gauti lenvatinibą kartu su pembrolizumabu (n = 411) arba tyrėjo pasirinktinai paskirtu doksorubicinu (n = 306) arba paklitakseliu (n = 110). Pradinės šių pacienčių charakteristikos buvo tokios: amžiaus vidurkis 65 metai (nuo 30 iki 86 metų), 50 % 65 metų ar vyresnės; 61 % baltaodės, 21 % azijietėsa ir 4 % juodaodės; ECOG PS 0 (59 %) arba 1 (41 %), 84 % - esant pMMR naviko būklei ir 16 % - esant dMMR naviko būklei. Histologiniai potipiai: endometrioidinė karcinoma (60 %), serozinė (26 %), skaidriųjų ląstelių karcinoma (6 %), mišri (5 %) ir kitokia karcinoma (3 %). Visos 827 iš šių pacienčių anksčiau buvo gavusios sisteminį gydymą nuo EK: 69 % buvo taikomas vienas, 28 % - du ir 3 % - trys ar daugiau ankstesnių sisteminių gydymo kursų. Trisdešimt septyni procentai pacienčių buvo gydomos tik neoadjuvantiniu ar adjuvantiniu būdu.

Vidutinė gydymo trukmė buvo 7,6 mėnesio (nuo 1 dienos iki 26,8 mėnesių). Vidutinė lenvatinibo vartojimo trukmė buvo 6,9 mėnesio (nuo 1 dienos iki 26,8 mėnesių).

Pirminiai veiksmingumo rezultatų matai buvo bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas ligai neprogresuojant (įvertinti BICR, naudojant RECIST 1.1). Antrinio veiksmingumo rezultatų matai apėmė ORR, įvertintą pagal BICR, naudojant RECIST 1.1. Iš anksto nustatytos tarpinės analizės duomenimis, kai stebėjimo laikotarpio mediana buvo 11,4 mėnesio (intervalas nuo 0,3 iki 26,9 mėnesio), tyrimas parodė statistiškai reikšmingą BI ir ILN pagerėjimą visų pacientų populiacijoje.

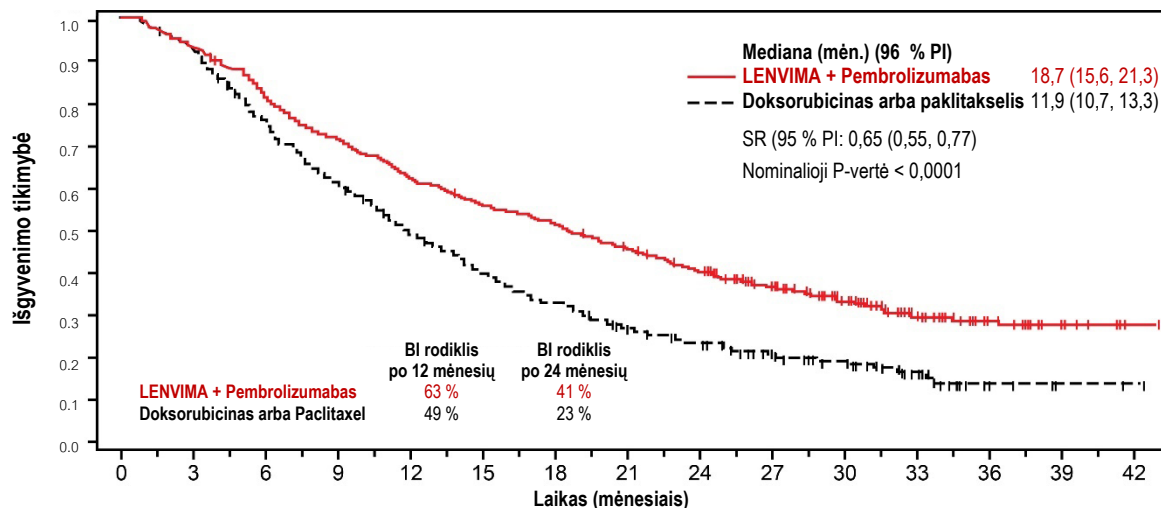
Veiksmingumo rezultatai pagal MMR pogrupius atitiko bendruosius tyrimo rezultatus.

Iš anksto nustatyta galutinė BI analizė su maždaug 16 mėnesių papildoma stebėjimo trukme nuo tarpinės analizės (bendra stebėjimo trukmės mediana 14,7 mėnesio [intervalas nuo 0,3 iki 43,0 mėnesio]) buvo atlikta be daugybinio koregavimo. Visos pacientų populiacijos veiksmingumo rezultatai apibendrinti 9 lentelėje. Galutinės PI ir tarpinės PFS analizių Kaplano-Mejerio kreivės pavaizduotos atitinkamai 3 ir 4 paveiksluose.

9 lentelė. Endometriumo karcinomos tyrimo veiksmingumo rezultatai – tyrimas Nr. 309

Veiksmingumo parametras	LENVIMA su pembrolizumabu N = 411	Dokсорubicinas arba paklitakselis N = 416
Bendrasis išgyvenamumas		
Pacienčių, kurioms buvo įvykis, skaičius (%)	276 (67 %)	329 (79 %)
Mediana mėnesiais (95 % PI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Pavojaus santykis ^a (95 % PI)	0,65 (0,55, 0,77)	
P-vertė ^b	<0,0001	
PFS^d		
Pacienčių, kurioms buvo įvykis, skaičius (%)	281 (68 %)	286 (69 %)
Mediana mėnesiais (95% PI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Pavojaus santykis (95% PI)	0,56 (0,47, 0,66)	
P-vertė ^c	<0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95% PI)	32 % (27, 37)	15 % (11,18)
Pilnas atsakyas	7 %	3 %
Dalinis atsakas	25 %	12 %
P-vertė ^f	<0,0001	
Atsako trukmė^d		
Mediana mėnesiais ^g (intervalas)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
^a	Remiantis stratifikuotu Cox regresijos modeliu	
^b	Vienpusė nominalioji p vertė, remiantis stratifikuotu rezultatų gradacijos testu (galutinė analizė). Atlikus iš anksto nustatytą tarpinę BI analizę, kurios stebėjimo laikotarpio mediana buvo 11,4 mėn. (intervalas: 0,3–26,9 mėn.), buvo pasiektas statistiškai reikšmingas BI pranašumas lyginant lenvatinibo ir pembrolizumabo derinį su dokсорubicinu arba paklitakseliu. (SR: 0,62 [95 % PI: 0,51, 0,75] p reikšmė < 0,0001).	
^c	Vienpusė p-vertė, pagrįsta stratifikuotu rezultatų gradacijos testu.	
^d	Atliekant iš anksto nustatytą tarpinę analizę.	
^e	Atsakas: geriausias objektyvus atsakas, kaip patvirtintas pilnas atsakmas arba dalinis atsakas	
^f	Remiantis Miettineno ir Nurminenno metodu, suskirsčius pagal ECOG veiklos būklę, geografinį regioną ir dubens srities švitinimo istoriją.	
^g	Remiantis Kaplano-Mejerio vertinimu	

3 pav. Tyrimo Nr. 309 bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės*

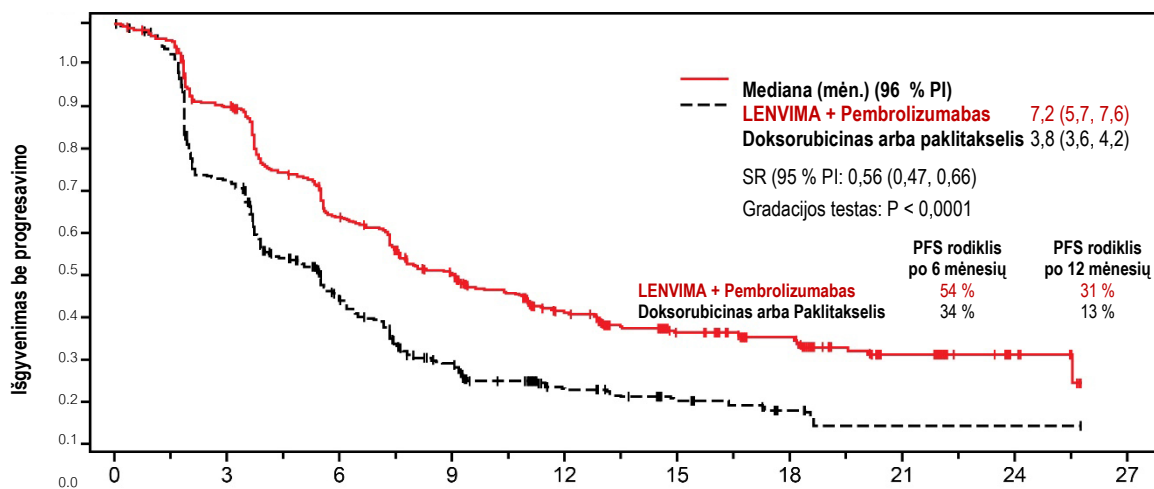


Rizikos grupėje esančių asmenų skaičius:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
LENVIMA + Pembrolizumabas	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doksorubicinas arba paklitakselis	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

* Remiantis protokole nurodyta galutine analize

4 pav. Tyrimo Nr. 309 išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplano-Mejerio kreivės



Rizikos grupėje esančių asmenų skaičius:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
LENVIMA + Pembrolizumabas	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doksorubicinas arba Paklitakselis	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Pailgėjęs QT intervalas

Remiantis išsamaus QT tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, rezultatais, vienkartinė 32 mg lenvatinibo dozė QT/QTc intervalo nepailgino, tačiau pailgėjęs QT/QTc intervalas dažniau nustatytas lenvatinibu nei placebo gydytiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti lenvatinibo tyrimų su vienu ar keliais vaikų populiacijos pogrupiais, gydant hepatoceliulinę karcinomą (HCK) ir endometriumo karcinomą (EK), rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Pediatriniai tyrimai

Lenvatinibo veiksmingumas buvo įvertintas, bet nenustatytas keturiuose atviruosiuose klinikiniuose tyrimuose.

Tyrimas Nr. 207 buvo ½ fazės, atvirasis, daugiacentris, dozės nustatymo ir aktyvumo įvertinimo tyrimas, kurio metu vaikams (nuo 2 iki < 18 metų amžiaus; osteosarkomos atveju – nuo 2 iki ≤ 25 metų amžiaus), kuriems buvo nustatyti recidyvuojantys arba refrakteriniai solidiniai navikai, lenvatinibas buvo skiriamas kaip vienas vaistinis preparatas arba skiriamas kartu su ifosfamidų ir etopozidu. Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 97 pacientai. Į lenvatinibo, skiriamo kaip vieno vaistinio preparato, dozės nustatymo grupę buvo įtraukti 23 pacientai, kurie lenvatinibą vartojo per burną kartą per parą, taikant 3 dozių lygius (11, 14 arba 17 mg/m²). Į lenvatinibo kartu su ifosfamidų ir etopozidu dozės nustatymo grupę iš viso buvo įtraukti 22 pacientai, kuriems lenvatinibas buvo skiriamas 2 dozėmis (11 arba 14 mg/m²). Nustatyta, kad rekomenduojama lenvatinibo, skiriamo kaip vieno vaistinio preparato ir skiriamo deriniu su ifosfamidų ir etopozidu, dozė yra 14 mg/m², geriant vieną kartą per parą.

Pacientų, kuriems nustatyta recidyvuojanti arba refrakterinė DSK, lenvatinibo, skiriamo kaip vieno vaistinio preparato, dozės išplėtimo grupėje pirminiu veiksmingumo rezultatų vertinimo rodikliu buvo laikomas objektyvaus atsako dažnis (OAD; pilnas atsakas [PA] + dalinis atsakas [DA]). Į tyrimą buvo įtrauktas vienas pacientas, kuriam buvo pasiektas DA. Pacientų, kuriems nustatyta recidyvuojanti arba refrakterinė osteosarkoma, lenvatinibo, skiriamo kaip vieno vaistinio preparato ir skiriamo kartu su ifosfamidų ir etopozidu, grupėje pirminiu veiksmingumo rezultatų vertinimo rodikliu buvo laikomas išgyvenamumas be ligos progresavimo po 4 mėnesių (IBLP-4); 31 pacientas, kuriam lenvatinibas buvo skiriamas kaip vienas vaistinis preparatas, IBLP-4 pagal binominį įvertį buvo lygus 29 % (95 % PI: 14,2; 48,0); visų 20 pacientų, kuriems lenvatinibas buvo skiriamas kartu su ifosfamidų ir etopozidu, dozės išplėtimo grupėje IBLP-4 pagal binominį įvertį buvo lygus 50 % (95 % PI: 27,2; 72,8).

Tyrimas Nr. 216 buvo daugiacentris, atvirasis, vienos grupės, 1/2 fazės tyrimas, kuriuo siekiama nustatyti lenvatinibo, vartojamo kartu su everolimuzu, saugumą, toleravimą ir priešnavikinį aktyvumą vaikų populiacijos pacientams (ir jauniems ≤ 21 metų suaugusiesiems), kuriems buvo nustatyti recidyvuojantys arba refrakteriniai solidiniai navikai, įskaitant CNS navikus. Į tyrimą iš viso buvo įtraukti ir gydyti 64 pacientai. 1 fazėje (kombinuoto gydymo dozės nustatymo) buvo įtraukti ir gydyti 23 pacientai: 5 iš jų dozės lygis buvo –1 (8 mg/m² lenvatinibo ir 3 mg/m² everolimuzo), 18 – dozės lygis 1 (11 mg/m² lenvatinibo ir 3 mg/m² everolimuzo). Rekomenduojama kombinuoto gydymo dozė (RD) buvo 11 mg/m² lenvatinibo ir 3 mg/m² everolimuzo kartą per parą. 2 fazėje (kombinuoto gydymo išplėtimo) buvo įtrauktas ir RD gydytas 41 pacientas šiomis grupėmis: Evingo (*Ewing*) sarkoma (EWS, n = 10), rbdmiosarkoma (RMS, n = 20), aukšto laipsnio glioma (ALG, n = 11). Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) 16 savaitę vertinamiems pacientams, remiantis tyrėjo vertinimu pagal RECIST 1.1 arba RANO (pacientams, sergantiems aukšto laipsnio glioma). EWS ir ALG grupėse objektyvaus atsako nefiksuota; RMS grupėje fiksuoti du dalinio atsako (DA) atvejai vertinant OAD 16 savaitę – 10 % (95 % PI: 1,2, 31,7).

Tyrimas OLIE (tyrimas Nr. 230) buvo 2 fazės, atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis tyrimas, atliktas pacientams (nuo 2 iki ≤ 25 metų amžiaus), kuriems buvo nustatyta recidyvuojanti arba refrakterinė osteosarkoma. Tyrime dalyvavo 81 pacientas; pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti į grupes santykiu 1:1 (78 pacientai, kuriems paskirtas gydymas; po 39 pacientus kiekvienoje grupėje), jiems buvo skiriama 14 mg/m² lenvatinibo kartu su 3 000 mg/m² ifosfamido ir 100 mg/m² etopozido (A grupė) arba 3 000 mg/m² ifosfamido ir 100 mg/m² etopozido (B grupė). Ifosfamidai ir etopozidas buvo leidžiami į veną kiekvieno 21 dienos ciklo 1–3 dienomis, ne daugiau kaip 5 ciklus. Gydymas lenvatinibu buvo leidžiamas iki RECIST v1.1 apibrėžtos ligos progresavimo, kuris buvo patvirtintas koduotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) duomenimis, arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimu. Pirminiu veiksmingumo rezultatų vertinimo rodikliu buvo laikomas išgyvenamumas be ligos progresavimo (ILP) pagal BICR RECIST 1.1. Tyrimas neparodė statistiškai reikšmingo ILP medianos skirtumo: 6,5 mėnesio (95 % PI: 5,7; 8,2) lenvatinibo kartu su ifosfamidų ir

etopozidu gydymo atveju, palyginti su 5,5 mėnesio (95 % PI: 2,9; 6,5) ifosfamido ir etopozido (RS = 0,54 [95 % PI: 0,27; 1,08]) atveju.

Tyrimas Nr. 231 yra daugiacentris, atvirasis, 2 fazės kaupinis tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti lenvatinibo priešnavikinį aktyvumą ir saugumą vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiems (nuo 2 iki \leq 21 metų), kuriems buvo nustatyti recidyvuojantys arba refrakteriniai solidiniai navikai, įskaitant EWS, RMS ir ALG. Į tyrimą iš viso buvo įtraukti ir lenvatinibo RD (14 mg/m²) gydyti 127 pacientai šiomis grupėmis: EWS (n = 9), RMS (n = 17), ALG (n = 8), kiti solidiniai navikai (po n = 9 difuzinės smegenų tilto gliomos, meduloblastomos ir ependimomos; visi kiti solidiniai navikai n = 66). Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo OAD 16 savaitę vertinamiems pacientams, remiantis tyrėjo vertinimu pagal RECIST 1.1 arba RANO (pacientams, sergantiems ALG). ALG, difuzine smegenų tilto glioma, meduloblastoma ir ependimoma sergančių pacientų grupėje objektyvaus atsako nefiksuota. Du DA atvejai fiksuoti EWS ir RMS grupėse vertinant OAD 16 savaitę, atitinkamai – 22,2 % (95 % PI: 2,8, 60,0) ir 11,8 % (95 % PI: 1,5, 36,4). Penki DA atvejai (sinovine sarkoma [n = 2], Kapoši sarkomos hemangioendotelioma [n = 1], Vilmsio (*Wilms*) naviko nefroblastoma [n = 1] ir skaidriųjų ląstelių karcinoma [n = 1] sergantiems pacientams) fiksuota visose kitose solidinių navikų grupėse vertinant OAD 16 savaitę – 7,7 % (95 % PI: 2,5, 17,0).

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

Išgertas lenvatinibas greitai absorbuojamas, t_{max} paprastai nustatoma praėjus 1-4 valandoms po dozės vartojimo. Maistas neveikia absorbcijos apimties, tačiau lėtina absorbcijos greitį. Vartojant kartu su maistu sveikiems tiriamiesiems, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 2 valandomis vėliau. Absoliutus biologinis prieinamumas žmonėms nenustatytas, tačiau masių balanso tyrimo duomenys rodo, kad jis sudaro maždaug 85 %. Nustatytas geras išgerto lenvatinibo biologinis prieinamumas šunims (70,4 %) ir beždžionėms (78,4 %).

Pasiskirstymas

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

In vitro lenvatinibo koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis svyravo nuo 0,589 iki 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilatas).

Lenvatinibas yra P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Lenvatinibas nėra OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 MATE1, MATE2-K arba tulžies rūgščių pernašos siurblio (angl. *Bile Salt Export Pump*, BSEP) substratas.

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

Biotransformacija

In vitro nustatyta, kad citochromas P450 3A4 yra vyraujanti (> 80 %) izoforma, dalyvaujanti P450 sąlygojamame lenvatinibo metabolizme. Tačiau *in vivo* duomenys parodė, kad ne P450 sąlygojami ekspozicijos keliai prisidėjo prie reikšmingos dalies bendro lenvatinibo metabolizmo. Dėl tos

priežasties *in vivo* CYP 3A4 induktoriai ir inhibitoriai turėjo minimalų poveikį lenvatinibo ekspozicijai (žr. 4.5 skyrių).

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

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

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

In vitro nešiklių tyrimai

OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 ir BSEP nešikliams kliniškai reikšmingas slopinimas nebuvo įtraukiamas remiantis $IC_{50} > 50 \times C_{\max}$ neprsijungęs ribine koncentracija.

Lenvatinibas minimaliai slopino P-gp sąlygojamą ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (BCRP) sąlygojamą nešiklių veiklą arba jos neslopino. Panašiai nenustatyta P-gp mRNR raiškos indukcijos.

Lenvatinibas turėjo minimalų arba jokio slopinamojo poveikio OATP1B3 ir MATE2-K. Lenvatinibas silpnai slopina MATE1. Žmogaus kepenų citozolyje lenvatinibas neslopino aldehydoksidadės aktyvumo.

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Proporcingumas dozei ir kaupimasis

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

Lenvatinibui būdingas minimalus kaupimasis esant pusiausvyrinei koncentracijai. Vartojant dozes tarp šių ribų, kaupimosi indekso mediana (Rac) svyravo nuo 0,96 (20 mg) iki 1,54 (6,4 mg). Hepatoceliuline sergantiems pacientams, patiriantiems nesunkų ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumą, Rac buvo panašus, kaip kitų solidinių auglių atvejais.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Lenvatinibo farmakokinetika po vienkartinės 10 mg dozės buvo vertinama 6 tiriamiesiems, iš kurių kiekvienam buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai (Child-Pugh A ir Child-Pugh B klasės). 5 mg dozė buvo vertinama 6 tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė). Aštuoni sveiki, panašių demografinių duomenų tiriamieji buvo kontroliniai tiriamieji ir vartojo 10 mg dozę. Lenvatinibo ekspozicija, remiantis pagal dozę koreguotos AUC_{0-t} , ir AUC_{0-inf} duomenimis, sudarė atitinkamai 119 %, 107 % ir 180 % normalios ekspozicijos tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Nustatyta, kad jungimasis prie plazmos baltymų tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, plazmoje buvo panašus į atitinkamai atrinktų sveikų tiriamųjų, ir nepastebėta jokios priklausomybės nuo koncentracijos. Dozavimo rekomendacijos pateikiamos 4.2 skyriuje.

Duomenų apie hepatoceliuline karcinoma sergančius pacientus, kurių kepenų funkcija priskiriama Child-Pugh B klasei (vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, pagrindiniame tyrime 3 pacientai gydyti lenvima), duomenų nepakanka; duomenų apie Child Pugh C klasei (sunkus kepenų nepakankamumas) priskiriamus hepatoceliuline karcinoma sergančius pacientus nėra. Lenvatinibas daugiausia išskiriamas per kepenis, todėl šiems pacientams jo poveikis gali sustiprėti.

Pusinės eliminacijos trukmės mediana buvo panaši tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bei tiriamiesiems, kurių kepenų veikla buvo normali, ir svyravo nuo 26 valandų iki 31 valandos. Su šlapimu išsiskyrusios lenvatinibo dozės procentinė dalis buvo maža visose kohortose (< 2,16 % visose gydymo kohortose).

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Lenvatinibo ekspozicija, remiantis AUC_{0-inf} duomenimis, sudarė atitinkamai 101 %, 90 % ir 122 % normalios ekspozicijos tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Nustatyta, kad jungimasis prie plazmos baltymų tiriamųjų, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, plazmoje buvo panašus į atitinkamai atrinktų sveikų tiriamųjų, ir nepastebėta jokios priklausomybės nuo koncentracijos. Dozavimo rekomendacijos pateikiamos 4.2 skyriuje.

Amžius, lytis, svoris, rasė

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

Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės, atliktos su vaikų populiacijos pacientais nuo 2 iki 12 metų duomenimis, rezultatais, įskaitant vaikų gydymo lenvatinibu tyrimo programoje dalyvaujančių 3 vaikų nuo 2 iki < 3 metų, 28 vaikų nuo ≥ 3 iki < 6 metų ir 89 vaikų nuo 6 iki ≤ 12 metų duomenis, išgerto lenvatinibo tariamam klirensui (CL/F) įtakos turėjo kūno svoris, bet ne amžius. Prognozuojamas poveikio lygis, išreikštas plotu po kreive esant pusiausvyrinei koncentracijai (AUC_{ss}), vaikams, gaunantiems 14 mg/m² dozę, buvo panašus į suaugusiųjų pacientų, gaunančių fiksuotą 24 mg dozę, lygį. Šiuose tyrimuose nebuvo akivaizdžių veikliosios medžiagos lenvatinibo farmakokinetikos skirtumų tarp vaikų (2–12 metų), paauglių ir jaunų suaugusiųjų, kuriems nustatyti tiriamieji navikų tipai, tačiau vaikų duomenys yra gana riboti, kad būtų galima daryti galutines išvadas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiško tyrimus (iki 39 savaičių trukmės), įvairiuose organuose ir audiniuose lenvatinibas sukėlė toksikologinių pakitimų, susijusių su numatomu farmakologiniu lenvatinibo poveikiu, įskaitant glomerulopatiją, sumažėjusį ląstelių kiekį sėklidėse, kiaušidžių folikulų atreziją, virškinimo trakto pakitimus, kaulų pakitimus, antinksčių pakitimus (žiurkėms ir šunims) bei arterinius (arterinę fibrinoidinę nekrozę, medialinę degeneraciją arba hemoragiją) pakitimus žiurkėms, šunims ir makakoms (*cynomolgus*). Žiurkėms, šunims ir beždžionėms taip pat nustatytas padidėjęs transaminazių aktyvumas, susijęs su toksinio poveikio kepenims požymiais. Pasibaigus 4 savaičių sveikimo laikotarpiui, nustatytas toksikologinių pokyčių grįžtamumas visoms tirtoms gyvūnų rūšims.

Genotoksiškumas

Lenvatinibas nebuvo genotoksiškas.

Lenvatinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

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

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

Lenvatinibas ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną.

Toksinio poveikio gyvūnų jaunikliams tyrimai

Mirtingumas buvo dozė ribojantis toksinis poveikis žiurkių jaunikliams, kuriems vaistinio preparato buvo pradėta duoti 7-ąją postnatalinę dieną (PND7) arba PND21, jis buvo nustatytas ekspozicijai esant atitinkamai 125 kartus arba 12 kartų mažesnei už ekspoziciją, kuriai esant nustatytas mirtingumas suaugusioms žiurkėms; tai rodo didėjantį jautrumą toksiniam poveikiui mažėjant amžiui. Todėl mirtingumas gali būti aiškinamas komplikacijomis, susijusiomis su pirminiais dvylikapirštės žarnos pakitimais dėl papildomo toksinio poveikio atitinkamuose nesubrendusiuose organuose. Didesnis lenvatinibo toksinis poveikis nustatytas jaunesnėms žiurkėms (vaistinio preparato pradėta duoti PND7), palyginti su tomis, kurioms vaistinio preparato pradėta duoti PND21, ir mirtingumas ir tam tikras toksinis poveikis anksčiau nustatytas žiurkių jaunikliams, kuriems duodama 10 mg/kg, palyginti su suaugusiomis žiurkėmis, kurioms duodama ta pati dozė. Žiurkių jaunikliams taip pat nustatytas sulėtėjęs augimas, antrinė fizinio vystymosi delsa ir pakitimai dėl farmakologinio poveikio (priekinių dantų, šlaunikaulių [epifizės augimo plokštelės], inkstų, antinksčių ir dvylikapirštės žarnos).

Pailgėjęs QT intervalas

Remiantis išsamaus QT tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, rezultatais, vienkartinė 32 mg lenvatinibo dozė QT/QTc intervalo nepailgino, tačiau pailgėjęs QT/QTc intervalas dažniau nustatytas lenvatinibu nei placebo gydytiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti lenvatinibo tyrimo su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant diferencijuotą skydliaukės vėžį, nepaveikiamą gydymo radioaktyviuoju jodu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kalcio karbonatas

Manitolis

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė

Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė

Talkas

Kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalas

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Kalio hidroksidas

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Poliamido / aliuminio / PVC / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 kapsulių. Kiekvienoje dėžutėje yra 30, 60 arba 90 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Suspensijos paruošimas ir vartojimas

- Suspensiją galima paruošti užpilant vandeniu, obuolių sultimis ar pienu. Jei vartojama per maitinimo vamzdelį, suspensiją reikia ruošti užpilant vandeniu.
- Įdėkite kapsulę (-es), atitinkančią (-ias) paskirtą dozę (iki 5 kapsulių), į mažą talpyklę (maždaug 20 ml (4 arb. š.) talpos) arba geriamojo tirpalo švirškštą (20 ml); kapsulių nelaužykite ir netrinkite.
- Į talpyklę arba geriamojo tirpalo švirškštą įpilkite 3 ml skysčio. Palaukite 10 min., kol ištirps kapsulės apvalkalas (išorinis paviršius), tada pamaišykite arba pakratykite mišinį 3 min., kol kapsulės visiškai ištirps.
 - Jei naudojate geriamojo tirpalo švirškštą, uždenkite jį, ištraukite stūmoklį ir antru švirškštu arba sukalibruota pipete įpilkite skysčio į pirmąjį švirškštą. Tada prieš maišydami pakeiskite stūmoklį.
- Suvartokite visą talpyklės ar geriamojo tirpalo švirškšto turinį. Suspensiją galima vartoti tiesiai iš talpyklės į burną, tiesiai iš geriamojo tirpalo švirškšto į burną arba per maitinimo vamzdelį.
- Tada antru švirškštu ar pipete įpilkite dar 2 ml skysčio į talpyklę ar geriamojo tirpalo švirškštą, pasukite arba sukratykite ir suvartokite. Pakartokite šį veiksmą bent du kartus, kol talpyklėje nebebus matomų likučių, kad suvartotumėte visą vaistinio preparato kiekį.

Pastaba: patvirtintas suderinamumas su polipropileno švirškštais ir maitinimo vamzdeliais, kurių skersmuo ne mažesnis kaip 5 dydžio pagal prancūziškąją skalę (polivinilchlorido arba poliuretano vamzdelis), ne mažesnis kaip 6 dydžio pagal prancūziškąją skalę (silikoninis vamzdelis) ir iki 16 dydžio pagal prancūziškąją skalę (polivinilchlorido, poliuretano arba silikoninis vamzdelis).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Vokietija
El. paštas: medinfo_de@eisai.net

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lenvima 4 mg kietosios kapsulės

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

Lenvima 10 mg kietosios kapsulės

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gegužės 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LENVIMA 4 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1002/001 (30 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/15/1002/003 (60 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/15/1002/004 (90 kietųjų kapsulių pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

LENVIMA 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LENVIMA 4 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Eisai

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LENVIMA 10 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
60 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1002/002 (30 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/15/1002/005 (60 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/15/1002/006 (90 kietųjų kapsulių pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

LENVIMA 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LENVIMA 10 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Eisai

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

LENVIMA 4 mg kietosios kapsulės LENVIMA 10 mg kietosios kapsulės lenvatinibas

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra LENVIMA ir kam jis vartojamas

Kas yra LENVIMA

LENVIMA yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lenvatinibo. Jis vartojamas atskirai progresuojančiam arba pažengusiam suaugusiųjų skyd liaukės vėžiui gydyti tais atvejais, kai gydymas radioaktyviuoju jodu nepadėjo sustabdyti ligos progresavimo.

Vien tik LENVIMA taip pat galima gydyti kepenų vėžiu (hepatoceliuline karcinoma) sergančius suaugusiuosius, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas po visą kraujotakos sistemą pasklindančiais priešvėžiniais vaistais. Žmonėms gydomi LENVIMA, kai vėžys išplinta ar jo negalima pašalinti chirurginiu būdu.

LENVIMA taip pat gali būti vartojamas kartu su kitu vaistu nuo vėžio, vadinamu pembrolizumabu, išplitusiam gimdos gleivinės vėžiui (endometriumo karcinomai) gydyti suaugusiesiems, kurių vėžys išplito po to, kai anksčiau buvo gydomas kitu vaistu nuo vėžio, pasklindančiu po visą kraujotakos sistemą, ir kurio negalima pašalinti chirurginiu būdu ar taikant spindulinį gydymą.

Kaip LENVIMA veikia

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

2. Kas žinotina prieš vartojant LENVIMA

LENVIMA vartoti draudžiama

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti LENVIMA, jeigu:

- Jums yra padidėjęs kraujospūdis;
- esate moteris, galinti pastoti (žr. toliau esantį skyrių „Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- Jums yra buvę širdies sutrikimų ar širdies priepuolių;
- Jums yra kepenų ar inkstų sutrikimų;
- Jums neseniai buvo atlikta operacija arba radioterapija;
- reikia atlikti chirurginę procedūrą. Jūsų gydytojas gali nurodyti nutraukti LENVIMA vartojimą, jei jums reikėtų atlikti sunkią chirurginę procedūrą, nes LENVIMA gali turėti įtakos žaizdų gijimui. Po to, kai nustatoma, kad žaizda sugijo tinkamai, LENVIMA vartojimą galima pratęsti.
- Jums yra daugiau nei 75 metai;
- priklausote ne baltaodžių ar azijiečių, o kitai etninei grupei;
- sveriate mažiau nei 60 kg;
- anksčiau nustatyti nenormalios jungtys (vadinamosios fistulės) tarp skirtingų kūno organų arba tarp organo ir odos;
- Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas;
- Jums skauda ar skaudėjo burną, dantis ir (arba) žandikaulį, burnoje yra patinimų ar žaizdų, žandikaulis yra nutirpęs arba jaučiate sunkumą ar atsilaisvinusį dantį. Jums gali patarti prieš pradėdant gydymą LENVIMA atlikti odontologinę patikrą, nes buvo pranešta, kad LENVIMA gydytiems pacientams pasireiškė žandikaulio kaulo pažeidimas (osteonekrozė). Jeigu Jums turi būti atliekama invazinė odontologinė procedūra arba odontologinė operacija, pasakykite odontologui, kad esate gydomas LENVIMA, ypač, jei taip pat Jums leidžiama ar buvo leidžiama bifosfonatų (vartojamų kaulų sutrikimams gydyti ar jų profilaktikai);
- vartojate arba vartojote tam tikrų osteoporozei gydyti skirtų vaistų (antirezorbcinių vaistų) arba vaistų nuo vėžio, kurie keičia kraujagyslių susidarymą (vadinamų angiogenezės inhibitorių), nes gali padidėti žandikaulio kaulo pažeidimo rizika.

Prieš pradėdant vartoti LENVIMA gydytojas gali atlikti tam tikrus tyrimus, pvz., patikrinti Jūsų kraujospūdį ir kepenų ar inkstų funkciją ir ar nėra mažas druskų bei didelis skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje. Gydytojas su Jumis aptars šių tyrimų rezultatus ir nuspręs, ar Jums galima skirti LENVIMA. Jums gali reikėti papildomo gydymo kitais vaistais, vartoti mažesnę LENVIMA dozę arba būti ypač atsargiems dėl padidėjusios šalutinio poveikio rizikos.

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

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų amžiaus, LENVIMA šiuo metu vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir LENVIMA

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

Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

- Jeigu galite pastoti, naudokite labai veiksmingą kontracepcijos metodą, kol vartojate šį vaistą ir paskui bent mėnesį pasibaigus gydymui. Kadangi nežinoma, ar LENVIMA gali mažinti geriamosios kontraceptinės piliulės poveikį; jei tai yra įprastas Jūsų kontracepcijos metodas, jeigu gydymo LENVIMA metu turite lytinių santykių, būtinai turite naudoti papildomą barjerinį apsaugos metodą, pvz., gaubtuką nėštumui išvengti ar prezervatyvus.
- Nevartokite LENVIMA, jeigu gydymo metu planuojate pastoti. Vartoti negalima, nes vaistas gali labai pakenkti kūdikiui.
- Jeigu gydymo LENVIMA metu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar gydymą reikia tęsti.

- Jeigu vartojate LENVIMA, nežindykite. Žindyti negalima, nes vaistas išsiskiria į motinos pieną ir gali labai pakenkti žindomam kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartoti LENVIMA

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

Kiek vaisto vartoti

Skydliaukės vėžys

- Rekomenduojama LENVIMA dozė paprastai yra 24 mg kartą per parą (2 kapsulės po 10 mg ir 1 kapsulė po 4 mg).
- Jeigu Jums yra sunkių kepenų ar inkstų sutrikimų, rekomenduojama dozė yra 14 mg kartą per parą (1 kapsulė po 10 mg ir 1 kapsulė po 4 mg).
- Jeigu Jus vargina šalutinis poveikis, gydytojas gali sumažinti dozę.

Kepenų vėžys

- Rekomenduojama LENVIMA dozė priklauso nuo jūsų kūno svorio pradedant gydymą. Įprasta dozė yra 12 mg vieną kartą per parą (3 kapsulės po 4 mg) jei sveriate 60 kg ar daugiau ir 8 mg vieną kartą per parą (2 kapsulės po 4 mg) jei sveriate mažiau kaip 60kg.
- Jei jums pasireikštų nepageidaujamas poveikis, gydantis gydytojas gali sumažinti dozę.

Gimdos vėžys

- Rekomenduojama LENVIMA dozė yra 20 mg vieną kartą per parą (2 kapsulės po 10 mg) kartu su pembrolizumabu. Pembrolizumabą gydytojas švirkščia į veną, 200 mg kas 3 savaites arba 400 mg kas 6 savaites.
- Jei turite šalutinio poveikio problemų, gydytojas gali sumažinti dozę.

Kaip vartoti šį vaistą

- Kapsules galite vartoti valgio metu arba nevalgius.
- Neatidarykite kapsulių, kad būtų išvengta kapsulės turinio ekspozicijos.
- Kapsulę prarykite visą, užgerdami vandeniu. Jei negalite praryti visos kapsulės, galima paruošti skystą mišinį užpilant vandeniu, obuolių sultimis ar pienu. Skystą mišinį galima vartoti tiesiai per burną arba per maitinimo vamzdelį. Vartojant per maitinimo vamzdelį skystą mišinį reikia ruošti su vandeniu. Iškart nesuvarotą paruoštą skystą mišinį galima laikyti uždarytoje talpyklėje ir būtinai šaltai, 2 °C – 8 °C temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 val. Išėmus iš šaldytuvo prieš naudojant skystą mišinį reikia pakratyti apie 30 sek. Nesuvarotus per 24 val., skystą mišinį reikia išmesti.

Skysto mišinio paruošimas ir vartojimas

- Įdėkite visą (-as) kapsulę (-es), atitinkančią (-ias) paskirtą dozę (iki 5 kapsulių), į mažą talpyklę (maždaug 20 ml (4 arb. š.) talpos) arba geriamojo tirpalo švirkštą (20 ml); kapsulių nelaužykite ir netrinkite.
- Į talpyklę arba geriamojo tirpalo švirkštą įpilkite 3 ml skysčio. Palaukite 10 min., kol ištirps kapsulės apvalkalas (išorinis paviršius), tada pamaišykite arba pakratykite mišinį 3 min., kol kapsulės visiškai ištirps.
 - Jei skystas mišinys ruošiamas geriamojo tirpalo švirkšte, uždenkite jį, ištraukite stūmoklį ir antru švirkštu arba medicinine pipete įpilkite skysčio į pirmąjį švirkštą. Tada prieš maišydami pakeiskite stūmoklį
- Išgerkite skystą mišinį iš talpyklės arba naudodami geriamojo tirpalo švirkštą suleiskite skystą mišinį tiesiai į burną arba per maitinimo vamzdelį.

- Tada antru švirškštu ar pipete įpilkite dar 2 ml skysčio į talpyklę ar geriamojo tirpalo švirškštą, pasukite arba sukratykite ir suvartokite skystą mišinį. Pakartokite šį veiksmą bent du kartus, kol talpyklėje nebebus matomų mišinio likučių, kad suvartotumėte visą vaisto kiekį.
- Vartokite kapsules kasdien maždaug tuo pat metu.

Kiek laiko vartoti LENVIMA

Šį vaistą paprastai vartosite tol, kol bus nauda.

Ką daryti pavartojus per didelę LENVIMA dozę?

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

Pamiršus pavartoti LENVIMA

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

- tirpimo ar silpnumo pojūtis vienoje kūno pusėje, stiprus galvos skausmas, priepuolis, konfūzija, pasunkėjęs kalbėjimas, regos pakitimai arba svaigulys; tai gali rodyti insultą, kraujo išsiliejimą į smegenis arba žymaus kraujospūdžio padidėjimo poveikį smegenims;
- krūtinės skausmas arba spaudimas, skausmas rankose, nugaroje, kakle ar žandikaulyje, dusulys, greitas ar nereguliarus širdies plakimas, kosulys, pamėlusios lūpos ar pirštai, didelio nuovargio pojūtis; tai gali rodyti širdies sutrikimą, kraujo krešulį plaučiuose arba oro nuotėkį iš plaučių į krūtinę, dėl kurio plaučiai negali išsipūsti;
- stiprus skausmas pilve; tai gali sukelti žarnos sienos opa arba fistulę (ertmė žarnoje, kuri kaip vamzdelis jungiasi su kita kūno dalimi ar oda);
- juodos, deguto spalvos ar kraujingos išmatos arba kosėjimas krauju; tai gali rodyti vidinį kraujavimą;
- pageltusi oda ar akių baltymai (gelta) arba mieguistumas, sumišimas, negebėjimas sutelkti dėmesį – tai gali būti kepenų sutrikimo požymiai.
- viduriavimas, pykinimas arba vėmimas; tai yra labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali tapti sunkus, jei dėl jo neteksite daug vandens, tai gali sukelti inkstų nepakankamumą. Gydytojas gali Jums skirti vaistą šiam šalutiniam poveikiui sumažinti.
- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, patinimai ar žaizdos burnoje, žandikaulis yra nutirpęs arba jaučiate sunkumą ar atsilaisvinęs dantis gali būti žandikaulio kaulo pažeidimo (osteonekrozės) požymiai.

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

Vartojant vieną vaistą, gali pasireikšti toks šalutinis poveikis:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- didelis arba mažas kraujospūdis;
- apetito praradimas arba svorio kritimas;

- pykinimas ir vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nevirškinimas;
- didelio nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- užkimęs balsas;
- kojų patinimas;
- išbėrimas;
- sausa, peršinti ar uždegimo paveikta burna, keistas skonio jutimas;
- sąnarių arba raumenų skausmas;
- svaigulio pojūtis;
- plaukų slinkimas;
- kraujavimas (daugiausia iš nosies, tačiau taip pat kitų tipų kraujavimas, pvz., kraujas šlapime, kraujosruvos, kraujavimas iš dantenuų ar žarnos sienelės);
- sutrikęs miegas;
- tyrimais nustatytas pakitęs (padidėjęs) baltymo kiekis šlapime ir šlapimo infekcijos (padažnėjęs ir skausmingas šlapinimasis);
- galvos ir nugaros skausmas;
- plaštakų ir pėdų odos paraudimas, skaudėjimas ir patinimas (delnų ir padų eritrodizesteziya);
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas (nuovargis, svorio didėjimas, vidurių užkietėjimas, šalčio pojūtis, išsausėjusi oda);
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) kalio kiekis ir (sumažėjęs) kalcio kiekis;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- pakitę kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimų rezultatai;
- mažas trombocitų kiekis kraujyje, dėl ko gali atsirasti kraujosruvos ir pasunkėti žaizdų gijimas.
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: magnio kiekio kraujyje (sumažėjęs), cholesterolio kiekio (padidėjęs) ir skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio (padidėjęs);
- pakitę inkstų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai ir inkstų nepakankamumas;
- padidėjęs lipazės ir amilazės (virškinime dalyvaujančių fermentų) aktyvumas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kūno skysčių netekimas (dehidracija);
- smarkus širdies plakimas;
- sausa oda, odos sustorėjimas ir niežėjimas;
- pilvo pūtimo pojūtis arba didelio dujų kiekio kaupimasis žarnyne;
- širdies sutrikimai arba kraujo krešuliai plaučiuose (pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas) arba kituose organuose;
- kepenų nepakankamumas;
- mieguistumas, sumišimas, negebėjimas sukaupti dėmesį, sąmonės netekimas – tai gali būti kepenų nepakankamumo požymiai;
- bloga savijauta;
- tulžies pūslės uždegimas;
- insultas;
- išangės fistulė (kanalėlis, susidarantis tarp išangės ir aplink esančios odos);
- skylė (perforacija) skrandyje ar žarnyne.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- skausminga infekcija arba dirginimas greta išangės;
- mikroinsultas;
- kepenų pažeidimas;
- stiprus skausmas viršutinėje kairiojoje pilvo dalyje, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, šaltkrėčiu, pykinimu ir vėmimu (blūznies infarktas);
- kasos uždegimas;
- žaizdų gijimo problemos;
- žandikaulio kaulo pažeidimas (osteonekrozė);
- gaubtinės žarnos uždegimas (kolitas);
- sumažėjusi antinksčių liaukų gaminamų hormonų sekrecija.

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

- kitų tipų fistulės (nenormalūs kanalai tarp skirtingų kūno organų arba tarp organo ir odos bei po ja esančios struktūros, pvz., gerklės ir kvėpuojamosios gerklės (trachėjos)). Simptomai priklausytų nuo fistulės vietos. Jeigu Jums pasireiškė naujų ar neįprastų simptomų, pvz., kosulys ryjant, kreipkitės į gydytoją;
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Vartojant šį vaistą kartu su pembrolizumabu, gali pasireikšti toks šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- tyrimais nustatytas pakitęs (padidėjęs) baltymo kiekis šlapime ir šlapimo infekcijos (padažnėjęs ir skausmingas šlapinimasis);
- mažas trombocitų kiekis kraujyje, dėl ko gali atsirasti kraujosruvos ir pasunkėti žaizdų gijimas;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas (nuovargis, svorio didėjimas, vidurių užkietėjimas, šalčio pojūtis, išsausėjusi oda) ir skydliaukę stimuliuojančio hormono kraujo tyrimų rezultatų pokyčiai (padidėjimas);
- hiperaktyvi skydliaukė (simptomai gali būti dažnas širdies plakimas, prakaitavimas ir svorio kritimas);
- apakitęs kalcio kiekis kraujyje (sumažėjęs);
- pakitęs kalio kiekis kraujyje (sumažėjęs);
- pakitęs cholesterolio kiekis kraujyje (padidėjęs);
- pakitęs magnio kiekis kraujyje (sumažėjęs);
- apetito praradimas arba svorio kritimas;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- nugaros skausmas;
- sausa, skaudanti ar uždegusi burna, keisto skonio pojūtis;
- kraujavimas (daugiausia iš nosies, tačiau taip pat kitų tipų kraujavimas, pvz., kraujas šlapime, kraujosruvos, kraujavimas iš dantenu ar žarnos sienelės);
- didelis kraujospūdis;
- užkimęs balsas;
- pykinimas ir vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas;
- amilazės (virškinimo fermento) padidėjimas;
- padidėjęs lipazės kiekis (fermentas, dalyvaujantis virškinime);
- pakitę kepenų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai;
- pakitę inkstų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai;
- plaštakų ir pėdų odos paraudimas, skaudėjimas ir patinimas (delnų ir padų eritrodizesteziya);
- bėrimas;
- sąnarių ar raumenų skausmas;
- didelio nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- kojų patinimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kūno skysčių netekimas (dehidracija);
- miego sutrikimas;
- smarkus širdies plakimas;
- mažas kraujospūdis;
- kraujo krešuliai plaučiuose (pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas);
- kasos uždegimas;
- pilvo pūtimo pojūtis arba didelio dujų kiekio kaupimasis žarnyne;

- nevirškinimas;
- tulžies pūslės uždegimas;
- plaukų slinkimas;
- inkstų nepakankamumas;
- bloga savijauta;
- gaubtinės žarnos uždegimas (kolitas);
- sumažėjusi antinksčių liaukų gaminamų hormonų sekrecija;
- skylė (perforacija) skrandyje ar žarnyne.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir regos pokyčiai;
- insulto požymiai, įskaitant tirpimą ar silpnumą vienoje kūno pusėje, stiprus galvos skausmas, traukuliai, sumišimas, sunkumas kalbėti, regos pokyčiai ar galvos svaigimas;
- mikroinsultas;
- širdies veiklos sutrikimo požymiai, įskaitant skausmą ar spaudimą krūtinėje, rankų, nugaros, kaklo ar žandikaulio skausmą, dusulį, greitą ar nereguliarų širdies plakimą, kosulį, melsvą lūpų ar pirštų spalvą ir nuovargį;
- sunkus kvėpavimas ir krūtinės skausmas, atsirandantis dėl oro nutekėjimo iš plaučių į krūtinę, todėl plaučiai negali išsipūsti;
- skausminga infekcija ar dirginimas šalia išangės;
- išangės fistulė (kanalėlis, susidarantis tarp išangės ir aplink esančios odos);
- kepenų nepakankamumas arba kepenų pažeidimo požymiai, įskaitant pageltusią odą arba akių baltymų pageltimą (gelta) arba mieguistumą, sumišimą, prastą koncentraciją;
- sausa oda, odos sustorėjimas ir niežėjimas;
- žaizdų gijimo problemos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti LENVIMA

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

LENVIMA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lenvatinibas.
 - LENVIMA 4 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).
 - LENVIMA 10 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg lenvatinibo (mesilato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra kalcio karbonatas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, talkas. Kapsulės apvalkalo sudėtyje yra hipromeliozės, titano dioksido (E171), geltonojo geležies oksido (E172), raudonojo geležies oksido (E172). Užrašo rašalo sudėtyje yra šelako, juodojo geležies oksido (E172), kalio hidroksido, propilenglikolio.

LENVIMA išvaizda ir kiekis pakuotėje

- 4 mg kapsulė yra gelsvai raudonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 4 mg“.
- 10 mg kapsulė yra geltonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 10 mg“.
- Kapsulės tiekiamos poliamido / aliuminio / PVC lizdinėse plokštelėse su išstumiamu apsauginiu aliuminio folijos sluoksniu dėžutėse po 30, 60 arba 90 kietųjų kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Vokietija
El. paštas: medinfo_de@eisai.net

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Tel: +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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: +371 67450497

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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