

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės

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

Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės

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

Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kisplyx skirtas suaugusių pacientų pažengusios inkstų ląstelių karcinomos (ILK) gydymui:

- kaip pirmos eilės gydymas derinant su pembrolizumabu (žr. 5.1 skyrių);
- kartu su everolimuzu po vieno ankstesnio kraujagyslių endotelio augimo faktorių (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) veikiančio gydymo (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Kisplyx ir pembrolizumabo derinys kaip pirmos eilės gydymas

Rekomenduojama lenvatinibo dozė yra 20 mg (dvi 10 mg kapsulės) per burną vieną kartą per parą derinant su pembrolizumabu 200 mg kas 3 savaites arba 400 mg kas 6 savaites, skiriamu 30 minučių trukmės intravenine infuzija. Lenvatinibo paros dozę pagal poreikį reikia koreguoti pagal dozės / toksinio poveikio valdymo planą. Gydymą lenvatinibu reikia tęsti, kol liga ima progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Pembrolizumabo vartojimą reikia tęsti, kol liga ima

progresuoti, pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis arba iki pembrolizumabui nurodytos maksimalios gydymo trukmės.

Išsamią informaciją apie pembrolizumabo dozavimą žr. pembrolizumabo preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Kisplyx ir everolimuzo derinys kaip antros eilės gydymas

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

Išsamią informaciją apie everolimuzo dozavimą žr. everolimuzo PCS.

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

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

Dozės koregavimas ir gydymo lenvatinibu nutraukimas

Nepageidaujamos reakcijos gydyti gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą lenvatinibu 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 lygio.

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

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

1 lentelė. Dozės koregavimas, lyginant su rekomenduojama lenvatinibo paros dozė^a

	Lenvatinibo dozė kartu su pembrolizumabu	Lenvatinibo dozė kartu su everolimuzu
Rekomenduojama paros dozė	Vartoti per burną 20 mg kartą per parą (dvi 10 mg kapsulės)	Vartoti per burną 18 mg kartą per parą (viena 10 mg kapsulė + dvi 4 mg kapsulės)
Pirmasis dozės mažinimas	Vartoti per burną 14 mg kartą per parą (viena 10 mg kapsulė + viena 4 mg kapsulė)	Vartoti per burną 14 mg kartą per parą (viena 10 mg kapsulė + viena 4 mg kapsulė)
Antrasis dozės mažinimas	Vartoti per burną 10 mg kartą per parą (viena 10 mg kapsulė)	Vartoti per burną 10 mg kartą per parą (viena 10 mg kapsulė)
Trečiasis dozės mažinimas	Vartoti per burną 8 mg kartą per parą (dvi 4 mg kapsulės)	Vartoti per burną 8 mg kartą per parą (dvi 4 mg kapsulės)
^a : Duomenų apie mažesnių nei 8 mg dozių vartojimą nepakanka		

Vartojant derinant su pembrolizumabu, vieno arba abiejų vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti. Lenvatinibo vartojimą reikia atidėti, sumažinti jo dozę arba nutraukti jo vartojimą. Atidėkite

arba nutraukite pembrolizumabo vartojimą, vadovaudamiesi pembrolizumabo PCS pateiktais nurodymais. Pembrolizumabo dozės mažinti nerekomenduojama.

Esant toksiniam poveikiui, kuris, manoma, yra susijęs su everolimuzu, reikia laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę, skiriant kas antrą parą, arba nutraukti gydymą (dozės koregavimo dėl specifinių nepageidaujamų reakcijų rekomendacijos pateikiamos everolimuzo PCS).

Esant toksiniam poveikiui, kuris, manoma, yra susijęs su lenvatinibu ir everolimuzu, lenvatinibo dozę reikia sumažinti (žr. 1 lentelę) prieš mažinant everolimuzo dozę.

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

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

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo keisti lenvatinibo dozę

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Veiksmas	Dozės sumažinimas ir lenvatinibo vartojimo tęsimas
Hipertenzija	3 laipsnis (nepaisant optimalaus antihipertenzinio gydymo)	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0, 1 arba 2 laipsnį. Žr. išsamias rekomendacijas 3 lentelėje 4.4 skyriuje.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Proteinurija	≥ 2 g / 24 val.	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia mažiau kaip 2 g / 24 val.
Nefrozinis sindromas	-----	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Inkstų funkcijos sutrikimas arba nepakankamumas	3 laipsnis	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis*	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Širdies disfunkcija	3 laipsnis	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
GUES/GULS	Bet kuris laipsnis	Laikina sustabdyti vartojimą	Apsvarstykite, ar nereikia tęsti vartojimo mažesne doze, jeigu praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį.
Toksiniis poveikis kepenims	3 laipsnis	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis*	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Arterinė tromboembolija	Bet kuris laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Hemoragija	3 laipsnis	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Virškinimo trakto perforacija arba fistulė	3 laipsnis	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Ne virškinimo trakto fistulė	4 laipsnis	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo
Pailgėjęs QT intervalas	> 500 ms	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia > 480 ms arba pradinį lygį

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Veiksmas	Dozės sumažinimas ir lėtvatinibo vartojimo tęsimas
Viduriavimas	3 laipsnis	Laikina sustabdyti vartojimą	Praeina ir pasiekia 0-1 laipsnį arba pradinį lygį.
	4 laipsnis (nepaisant medicininio gydymo)	Visiškai nutraukti vartojimą	Netęsti vartojimo

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

Ypatingos populiacijos

Informaciją apie klinikinę gydymo lėtvatinibo ir pembrolizumabo deriniu patirtį žr. 4.8 skyriuje.

Atrodo, kad pacientai, kurių amžius ≥ 65 metai, kuriems yra pradinė hipertenzija arba kurių inkstų funkcija sutrikusi, prasčiau toleruoja lėtvatinibą (žr. 4.8 skyrių).

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

Visiems pacientams, išskyrus tuos, kuriems yra sunkus kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas (žr. toliau), reikia pradėti gydymą pagal indikacijas rekomenduojama 20 mg lėtvatinibo kasdiene doze kartu su pembrolizumabu arba 18 mg lėtvatinibo kartu su 5 mg everolimuzo doze, vartojama kartą per parą, po to dozę reikia dar koreguoti remiantis individualiu toleravimu.

Pacientai, sergantys hipertenzija

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Duomenų apie lėtvatinibo derinį su pembrolizumabu pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nepakanka. Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal Child Pugh) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės vaistinių preparatų derinio dozės koreguoti remiantis kepenų funkcija nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal Child Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė lėtvatinibo dozė yra 10 mg, vartojama vieną kartą per parą. Dėl dozavimo pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, žr. pembrolizumabo PCS. Gali reikėti toliau koreguoti dozę, remiantis individualiu toleravimu. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinių preparatų derinį reikia vartoti tik, jei numatoma nauda yra didesnė už riziką (žr. 4.8 skyrių).

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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti remiantis inkstų funkcija nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė dozė yra 10 mg lėtvatinibo, vartojama kartą per parą. Dėl

dozavimo pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. pembrolizumabo arba everolimuzo PCS. Gali reikėti toliau koreguoti dozę, remiantis individualiu toleravimu. Pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga, neištirti, todėl šiems pacientams lenvatinibo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.8 skyrių).

Senyvu žmonių populiacija

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

Vaikų populiacija

Lenvatinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 2 iki < 18 metų neištirti. 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 abejonų dėl saugumo (žr. 5.3 skyrių).

Etninė kilmė

Pradinės dozės koreguoti remiantis rase nereikia (žr. 5.2 skyrių). Turimi duomenys pateikti 4.8 skyriuje.

Kūno svoris nesiekia 60 kg

Pradinės dozės koreguoti remiantis kūno svoriu nereikia. Duomenų apie lenvatinibo ir everolimuzo derinio skyrimą pacientams, kurių kūno svoris nesiekia 60 kg, sergantiems ILK, nepakanka (žr. 4.8 skyrių).

Funkcinės būklės balas

Pacientai, kuriems nustatyta 2 arba daugiau balų funkcinė būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) klasifikaciją, nebuvo įtraukti į ILK 205 tyrimą (žr. 5.1 skyrių). Pacientai, kurių KPS (*Karnofsky Performance Status*) < 70 , į 307 tyrimą (CLEAR) nebuvo įtraukti. Naudos ir rizikos santykis šiems pacientams nebuvo įvertintas.

Vartojimo metodas

Lenvatinibas skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia vartoti kasdien maždaug tuo pat metu, valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). 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 nesuvartotą paruoštą lenvatinibo suspensiją galima laikyti uždarytoje talpyklėje ir būtinai šaltai, $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 val. Išėmus iš šaldytuvo prieš naudojant suspensiją reikia pakratyti apie 30 sek. Nesuvartojus per 24 val., suspensiją reikia išmesti.

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 skyrių). 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 kraujospūdis (KS). KS reikia tikrinti praėjus 1 savaitei nuo gydymo lenvatinibu pradžios, po to pirmuosius 2 mėnesius kas 2 savaites, po to kas mėnesį. Antihipertenzinis gydymas turi būti parenkamas individualiai pagal paciento klinikinę būklę ir turi atitikti standartinę medicininę praktiką. Pacientams, 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 3 lentelėje.

3 lentelė. Rekomenduojamas hipertenzijos gydymas

Kraujospūdžio (KS) lygis	Rekomenduojamas veiksmas
Sistolinis KS nuo ≥ 140 mmHg iki < 160 mmHg arba diastolinis KS nuo ≥ 90 mmHg iki < 100 mmHg	Toliau vartokite lenvatinibą ir pradėkite antihipertenzinį gydymą, jei dar ne pradėtas, 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 vartojimą2. 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 nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti lenvatinibą, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Vaisingo amžiaus moterys

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

Proteinurija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta proteinurija, paprastai pasireiškianti anksti gydymo eigoje (žr. 4.8 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 nefroziniam sindromui, lenvatinibo vartojimą reikia nutraukti.

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. Atsižvelgiant į potencialiai didesnę ūminio inkstų nepakankamumo riziką gydant vaistinių preparatų deriniu, ši vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, gydomiems vaistais, kurie veikia renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą. Gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Širdies disfunkcija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta širdies nepakankamumas ($< 1\%$) ir sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (žr. 4.8 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).

Grįžtamosios 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 skyriuje, „Hipertenzija“). Pacientams, kuriems yra GUES požymių ar simptomų, gali reikėti laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą arba koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

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

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

Arterinė tromboembolija

Lenvatinibu gydomiems pacientams nustatyta arterinė tromboembolija (cerebrovaskulinis reiškiny, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis ir miokardo infarktas) (žr. 4.8 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 konkrečiau paciento naudos ir rizikos įvertinimu. Atsiradus arterijų trombozės reiškiniui, lenvatinibo vartojimą reikia nutraukti.

Hemoragija

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

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

Virškinimo trakto perforacija bei fistulių susidarymas

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 (pvz., trachėjos, trachėjos-stemplės, stemplės, odos, moters lyties organų fistulės) susidarymo ar padidėjimo ne skrandyje ar žarnyne, o kitose kūno srityse atvejų. Be to, buvo nustatytas pneumotoraksas su aiškiais bronchų-pleuros fistulės požymiais arba be jų. Buvo keletas pranešimų apie fistulę ir pneumotoraksą, susijusių su naviko atžanga arba nekroze. Tarp rizikos veiksnių gali būti anksčiau atlikta operacija ir radioterapija. Plaučių metastazės taip pat gali padidinti pneumotorakso riziką. Pacientams, kuriems yra fistulių, gydymo lenvatinibu pradėti negalima, kad būtų išvengta pasunkėjimo; pacientams, kuriems yra stemplės arba trachėjos-broncho 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 kitos tos pačios klasės medžiagos, gali nepalankiai veikti žaizdų gijimą.

Pailgėjęs QT intervalas

Lenvatinibu gydomiems pacientams dažniau nei placebą vartojusiems pacientams nustatytas pailgėjęs QT / QTc intervalas (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams reikia stebėti elektrokardiogramas, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, kuriems nustatytas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, kurie vartoja vaistinius preparatus nuo bradiaritmijos, taip pat pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą, įskaitant Ia ir III klasės antiaritminius

preparatus. Atsiradus QT intervalo pailgėjimui daugiau kaip 500 ms, lenvatinibo vartojimą reikia atidėti. Reikia tęsti lenvatinibo vartojimą sumažinta doze, kai QTc intervalo pailgėjimas normalizuosis ir pasieks < 480 ms arba pradinį lygį.

Elektrolitų sutrikimai, pvz., hipokalemija, hipokalcemija arba hipomagnezemija, didina QT pailgėjimo riziką, todėl visiems pacientams reikia stebėti elektrolitų anomalijas ir jas koreguoti prieš pradedant gydymą. Reikia apsvarstyti būtinybę gydymo metu periodiškai stebėti EKG ir elektrolitus (magnį, kalį ir kalcį). 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 hipotirozė (žr. 4.8 skyrių). Skyd liaukės funkciją reikia stebėti prieš pradedant gydymą ir periodiškai viso gydymo lenvatinibu metu. Hipotirozė 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 (TSH) kiekį ir koreguoti skyd liaukės hormonų vartojimą, kad būtų pasiektas tinkamas TSH kiekis pagal siekiamą paciento gydymo rezultatą.

Viduriavimas

Lenvatinibu gydomiems pacientams dažnai nustatytas viduriavimas, paprastai pasireiškiantis anksti gydymo eigoje (žr. 4.8 skyrių). Dehidratacijai išvengti reikia pradėti nedelsiamą medicininį viduriavimo gydymą. Jei nepaisant medicininio gydymo išlieka 4 laipsnio viduriavimas, lenvatinibo vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Žaizdų gijimo komplikacijos

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

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.

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. Be to, ILK sergantiems pacientams kartu vartojant everolimuzą reikšmingo poveikio lenvatinibo farmakokinetikai nebuvo.

Lenvatinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratai

Klinikinis vėžiu sergančių pacientų vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimas parodė, kad vartojant lenvatinibą midazolamo (jautraus CYP3A ir P-gp substrato) koncentracija plazmoje nesikeitė. Be to, ILK sergantiems pacientams kartu vartojant lenvatinibą reikšmingo poveikio everolimuzo farmakokinetikai nebuvo. Todėl nesitikima reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos tarp lenvatinibo ir kitų CYP3A4/P-gp substratų.

Geriamieji kontraceptikai

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

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

Nėštumas

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

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

Žindymas

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

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Lenvatinibo saugumo profilis pagrįstas 497 ILK pacientų, gydytų lenvatinibo ir pembrolizumabo deriniu, įskaitant 307 tyrimą (CLEAR), jungtiniais duomenimis; 623 ILK pacientų, gydytų lenvatinibo ir everolimuzo deriniu, jungtiniais duomenimis; 458 DSV pacientų ir 496 HCC pacientų, gydytų lenvatinibo monoterapija, duomenimis.

Lenvatinibo ir pembrolizumabo derinys sergant ILK

Lenvatinibo ir pembrolizumabo derinio saugumo profilis pagrįstas 497 ILK pacientų duomenimis. Dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios ≥ 30 % pacientų) buvo viduriavimas (61,8 %), hipertenzija (51,5 %), nuovargis (47,1 %), hipotirozė (45,1 %), sumažėjęs apetitas (42,1 %), pykinimas (39,6 %), stomatitas (36,6 %), proteinurija (33,0 %), disfonija (32,8 %) ir artralgija (32,4 %).

Dažniausios sunkios (≥ 3 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos (≥ 5 %) buvo hipertenzija (26,2 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (12,9 %), viduriavimas (9,5 %), proteinurija (8,0 %), padidėjęs amilazės aktyvumas (7,6 %), sumažėjęs svoris (7,2 %) ir nuovargis (5,2 %).

Lenvatinibo, pembrolizumabo arba abiejų vaistinių preparatų vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos nutraukė 33,4 % pacientų, 23,7 % nutraukė lenvatinibą, o 12,9 % – abu vaistinius preparatus. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 1 %), dėl kurių buvo nutrauktas lenvatinibo, pembrolizumabo arba abiejų vaistinių preparatų vartojimas, buvo miokardo infarktas (2,4 %), viduriavimas (2,0 %), proteinurija (1,8 %) ir išbėrimas (1,4 %). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dažniausiai buvo nutrauktas lenvatinibo vartojimas (≥ 1 %), buvo miokardo infarktas (2,2 %), proteinurija (1,8 %) ir viduriavimas (1,0 %).

Lenvatinibo, pembrolizumabo arba abiejų vaistinių preparatų dozės vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos laikinai sustabdė 80,1 % pacientų; lenvatinibo vartojimą laikinai sustabdė 75,3 %, o abiejų vaistinių preparatų – 38,6 % pacientų. Lenvatinibo dozė buvo sumažinta 68,4 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 5 %), dėl kurių buvo sumažinta lenvatinibo dozė arba vartojimas laikinai sustabdytas, buvo viduriavimas (25,6 %), hipertenzija (16,1 %), proteinurija (13,7 %), nuovargis (13,1 %), apetito sumažėjimas (10,9 %), delnų-pačių eritrodizestezijos sindromas (PPE) (10,7 %), pykinimas (9,7 %), astenija (6,6 %), stomatitas (6,2 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (5,6 %) ir vėmimas (5,6 %).

Lenvatinibo ir everolimuzo derinys sergant ILK

Lenvatinibo kartu su everolimuzu saugumo duomenys paremti 623 pacientų duomenimis.

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškiančios ≥ 30 % pacientų) buvo viduriavimas (69,0 %), nuovargis (41,9 %), hipertenzija (41,7 %), apetito sumažėjimas (41,6 %), stomatitas (40,6 %), pykinimas (38,8 %), proteinurija (34,2 %), vėmimas (32,7 %) ir svorio sumažėjimas (31,3 %).

Dažniausios sunkios (≥ 3 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$) buvo hipertenzija (19,3%), viduriavimas (13,8%), proteinurija (8,8%), nuovargis (7,1%), apetito sumažėjimas (6,3%) ir svorio sumažėjimas (5,8%).

Lenvatinibo, everolimuzo arba abiejų vaistinių preparatų vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos nutraukė 27,0% pacientų, 21,7% nutraukė lenvatinibą, o 18,7% – abu vaistinius preparatus. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 1\%$), dėl kurių buvo nutrauktas lenvatinibo, everolimuzo arba abiejų vaistinių preparatų vartojimas, buvo proteinurija (2,7%), viduriavimas (1,0%) ir apetito sumažėjimas (1,0%). Nepageidaujama reakcija, dėl kurios dažniausiai buvo nutrauktas lenvatinibo vartojimas ($\geq 1\%$), buvo proteinurija (2,1%).

Lenvatinibo, everolimuzo arba abiejų vaistinių preparatų dozės vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos laikinai nutraukė 82,2% pacientų; tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, lenvatinibo vartojimą laikinai nutraukė 74,3%, o abiejų vaistinių preparatų – 71,9% pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$), dėl kurių buvo sumažinta lenvatinibo dozė arba vartojimas laikinai nutrauktas, buvo viduriavimas (30,4%), nuovargis (15,3%), proteinurija (14,7%), apetito sumažėjimas (13,4%), stomatitas (13,2%), pykinimas (10,9%), vėmimas (10,2%), hipertenzija (9,2%), astenija (7,9%), trombocitų skaičiaus sumažėjimas (5,7%) ir svorio sumažėjimas (5,1%).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu, bei tos, apie kurias buvo pranešta po to, kai lenvatinibas buvo pradėtas pardavinėti rinkoje, pateiktos 4 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos, žinomos vartojant lenvatinibą arba vaistinių preparatų derinio komponentus atskirai, gali pasireikšti gydant šių vaistinių preparatų deriniu, net jei klinikiniuose gydymo deriniu tyrimuose apie šias reakcijas nebuvo pranešta.

Daugiau informacijos apie saugumą, kai lenvatinibas vartojamas derinant su kitais vaistiniais preparatais, skaitykite atitinkamų derinio komponentų PCS.

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 ($< 1/10\ 000$);
- dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos lenvatinibu gydytiems pacientams[§]

Organų sistemų klasė (MedDRA terminologija)	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su everolimuzu	Derinys su pembrolizumabu
Infekcijos ir infestacijos			
Labai dažnas	Šlapimo takų infekcija		
Dažnas		Šlapimo takų infekcija	Šlapimo takų infekcija
Nedažnas	Tarpvietės abscesas	Tarpvietės abscesas	Tarpvietės abscesas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	Trombocitopenija [‡] Limfopenija [‡] Leukopenija [‡] Neutropenija [‡]	Trombocitopenija [‡] Limfopenija [‡] Leukopenija [‡] Neutropenija [‡]	Trombocitopenija [‡] Limfopenija [‡] Leukopenija [‡] Neutropenija [‡]
Nedažnas	Blūžnies infarktas		

Organų sistemų klasė (MedDRA terminologija)	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su everolimuzu	Derinys su pembrolizumabu
Endokrininiai sutrikimai			
Labai dažnas	Hipotirozė* Skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumo padidėjimas kraujyje* [‡]	Hipotirozė* Skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumo padidėjimas kraujyje* [‡]	Hipotirozė* Skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumo padidėjimas kraujyje* [‡]
Dažnas			Antinksčių nepakankamumas
Nedažnas	Antinksčių nepakankamumas	Antinksčių nepakankamumas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažnas	Hipokalcemija* [‡] Hipokalemija [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemija [‡] Sumažėjęs svoris Sumažėjęs apetitas	Hipokalcemija [‡] Hipokalemija [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemija* [‡] Sumažėjęs svoris Sumažėjęs apetitas	Hipokalcemija [‡] Hipokalemija [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemija* [‡] Sumažėjęs svoris Sumažėjęs apetitas
Dažnas	Dehidratacija	Dehidratacija	Dehidratacija
Psichikos sutrikimai			
Labai dažnas	Nemiga	Nemiga	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	Svaigulys Galvos skausmas Disgeuzija	Galvos skausmas Disgeuzija	Svaigulys Galvos skausmas Disgeuzija
Dažnas	Cerebrovaskulinis reiškinys [†]	Svaigulys	
Nedažnas	Grižtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas Monoparezė Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis	Cerebrovaskulinis reiškinys [†] Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis	Cerebrovaskulinis reiškinys (insultas) Grižtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis
Širdies sutrikimai			
Dažnas	Miokardo infarktas ^{a,†} Širdies nepakankamumas Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje Sumažėjusi išstūmimo frakcija	Miokardo infarktas ^{a,†} Širdies nepakankamumas [†] Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje	Miokardo infarktas ^a Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje
Nedažnas		Sumažėjusi išstūmimo frakcija	Širdies nepakankamumas [†] Sumažėjusi išstūmimo frakcija
Kraujagyslių sutrikimai			
Labai dažnas	Kraujavimas ^{b, *, †} Hipertenzija ^{c,*} Hipotenzija	Kraujavimas ^{b, *, †} Hipertenzija ^{c,*}	Kraujavimas ^{b, *, †} Hipertenzija ^{c,*}
Dažnas		Hipotenzija	Hipotenzija
Dažnis nežinomas	Aneurizmos ir arterijų disekacijos	Aneurizmos ir arterijų disekacijos	Aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Labai dažnas	Disfonija	Disfonija	Disfonija
Dažnas	Plaučių embolija [†]	Plaučių embolija Pneumotoraksas	Plaučių embolija
Nedažnas	Pneumotoraksas		Pneumotoraksas

Organų sistemų klasė (MedDRA terminologija)	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su everolimuzu	Derinys su pembrolizumabu
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnas	Viduriavimas* Virškinimo trakto ir pilvo skausmai ^d Vėmimas Pykinimas Burnos uždegimas ^e Burnos skausmas ^f Vidurių užkietėjimas Dispepsija Burnos sausumas Lipazės aktyvumo padidėjimas [‡] Amilazės aktyvumo padidėjimas [‡]	Viduriavimas* Virškinimo trakto ir pilvo skausmai ^d Vėmimas Pykinimas Burnos uždegimas ^e Burnos skausmas ^f Vidurių užkietėjimas Dispepsija Lipazės aktyvumo padidėjimas [‡] Amilazės aktyvumo padidėjimas [‡]	Viduriavimas* Virškinimo trakto ir pilvo skausmai ^d Vėmimas Pykinimas Burnos uždegimas ^e Burnos skausmas ^f Vidurių užkietėjimas Dispepsija Burnos sausumas Lipazės aktyvumo padidėjimas [‡] Amilazės aktyvumo padidėjimas [‡]
Dažnas	Išangės fistulė Pilvo pūtimas Virškinimo trakto perforacija	Burnos sausumas Pilvo pūtimas Virškinimo trakto perforacija	Pankreatitas ^g Kolitas Pilvo pūtimas Virškinimo trakto perforacija
Nedažnas	Pankreatitas ^g Kolitas	Pankreatitas ^g Išangės fistulė Kolitas	Išangės fistulė
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai			
Labai dažnas	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje ^{*, ‡} Hipoalbuminemia ^{*, ‡} Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^{*, ‡} Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^{*, ‡} Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje [‡] Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas [‡]	Hipoalbuminemia ^{*, ‡} Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas [‡] Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas [‡] Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje [‡]	Bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas [‡] Hipoalbuminemia [‡] Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas [‡] Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas [‡] Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje [‡]
Dažnas	Kepenų nepakankamumas ^{h, †} Kepenų encefalopatija ^{i, †} Cholecistitas Nenormali kepenų veikla	Cholecistitas Nenormali kepenų veikla Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje ^{*, ‡}	Cholecistitas Nenormali kepenų veikla Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas
Nedažnas	Hepatoceliulinis pažeidimas / hepatitas ^j	Kepenų nepakankamumas ^{h, †} Kepenų encefalopatija ⁱ	Kepenų nepakankamumas ^{h, †} Kepenų encefalopatija ⁱ Hepatoceliulinis pažeidimas / hepatitas ^j
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažnas	Delnų-pačių eritrodizestezijos sindromas Išbėrimas Alopecija	Delnų-pačių eritrodizestezijos sindromas Išbėrimas	Delnų-pačių eritrodizestezijos sindromas Išbėrimas
Dažnas	Hiperkeratozė	Alopecija	Hiperkeratozė Alopecija
Nedažnas		Hiperkeratozė	

Organų sistemų klasė (MedDRA terminologija)	Lenvatinibo monoterapija	Derinys su everolimuzu	Derinys su pembrolizumabu
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Labai dažnas	Nugaros skausmas Artralgija Mialgija Skausmas galūnėse Skeleto ir raumenų skausmas	Nugaros skausmas Artralgija	Nugaros skausmas Artralgija Mialgija Skausmas galūnėse Skeleto ir raumenų skausmas
Dažnas		Mialgija Skausmas galūnėse Skeleto ir raumenų skausmas	
Nedažnas	Žandikaulio osteonekrozė	Žandikaulio osteonekrozė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Labai dažnas	Proteinurija* Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas‡	Proteinurija* Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas‡	Proteinurija* Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas‡
Dažnas	Inkstų nepakankamumas ^{k, *, †} Inkstų funkcijos sutrikimas* Urėjos koncentracijos kraujyje padidėjimas	Inkstų nepakankamumas ^{k, *, †} Inkstų funkcijos sutrikimas* Urėjos koncentracijos kraujyje padidėjimas	Inkstų nepakankamumas ^{k, *} Urėjos koncentracijos kraujyje padidėjimas
Nedažnas	Nefrozinis sindromas		Nefrozinis sindromas Inkstų funkcijos sutrikimas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	Nuovargis Astenija Periferinė edema	Nuovargis Astenija Periferinė edema	Nuovargis Astenija Periferinė edema
Dažnas	Negalavimas	Negalavimas	Negalavimas
Nedažnas	Pablogėjęs gijimas	Pablogėjęs gijimas Ne virškinimo trakto fistulė ^l	Pablogėjęs gijimas Ne virškinimo trakto fistulė ^l
Dažnis nežinomas	Ne virškinimo trakto fistulė ^l		

§: 4 lentelėje pateikti nepageidaujamų reakcijų dažniai gali būti susiję ne vien su pačiu lenvatinibu, bet ir su esama liga arba kitais derinyje vartojamais vaistiniais preparatais.

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

†: Įeina atvejai, pasibaigę mirtimi.

‡: Dažnis pagrįstas laboratoriniais duomenimis.

Buvo apjungti toliau nurodyti terminai.

a: Miokardo infarktas apima miokardo infarktą ir ūminį miokardo infarktą.

b: Apima visus kraujavimo terminus:

Kraujavimo terminai, tikę 5 ar daugiau ILK sergančių pacientų, kurie buvo gydomi lenvatinibu kartu su pembrolizumabu, buvo šie: epistaksė, hematurija, kontūzija, kraujavimas iš dantenu, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, hemoptizė, ekchimozė ir hematochezija.

c: Hipertenzija apima hipertenziją, hipertenzinę krizę, padidėjusį diastolinį kraujospūdį, ortostatinę hipertenziją ir padidėjusį kraujospūdį.

d: Virškinimo trakto bei pilvo skausmas apima pilvo diskomfortą, pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą, diskomfortą epigastriumo srityje ir virškinimo trakto skausmą.

e: Burnos uždegimas apima aftinį stomatitą, aftinę opą, dantenu eroziją, dantenu išopėjimą, burnos gleivinės pūslelinę, stomatitą, glositą, burnos išopėjimą ir gleivinės uždegimą.

f: Burnos skausmas apima burnos skausmą, glosodiniją, dantenu skausmą, burnaryklės diskomfortą, burnaryklės skausmą ir liežuvio diskomfortą.

g: Pankreatitas apima pankreatitą ir ūminį pankreatitą.

h: Kepenu nepakankamumas apima kepenų nepakankamumą, ūminį kepenų nepakankamumą ir lėtinį kepenų nepakankamumą.

i: Kepenu encefalopatija apima kepenų encefalopatiją, kepenų komą, metabolinę encefalopatiją ir encefalopatiją.

j: Hepatoceliulinis pažeidimas ir hepatitas apima vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą, kepenų steatozę ir cholestazinį kepenų pažeidimą.

k: Inkstų nepakankamumas apima ūminį prerenalinį nepakankamumą, inkstų nepakankamumą, ūminį inkstų nepakankamumą, ūminį inkstų pažeidimą ir inkstų kanalėlių nekrozę.

l: Ne virškinimo trakto fistulė apima atvejus, kai fistulė atsiranda skrandžio ir žarnyno išorėje, pvz., trachėjos, trachėjos-stemplės, stemplės, odos fistulė ir moters lyties organų fistulė.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)

CLEAR tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) apie hipertenziją pranešta 56,3 % pacientų lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 42,6 % pacientų sunitinibu gydytoje grupėje. Pagal ekspoziciją koreguotas hipertenzijos dažnis buvo 0,65 atvejo per metus vienam pacientui lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 0,73 atvejo per metus vienam pacientui sunitinibu gydytoje grupėje. Laiko iki pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytiems pacientams buvo 0,7 mėnesio. 3 ar aukštesnio laipsnio reakcijos pasireiškė 28,7 % lenvatinibo ir pembrolizumabo grupės pacientų, palyginti su 19,4 % sunitinibo grupės pacientų. 16,8 % hipertenzija sergančių pacientų buvo pakeista lenvatinibo dozė (9,1 % pacientų dozė buvo nutraukta, o 11,9 % – sumažinta). 0,9 % pacientų dėl hipertenzijos reikėjo visiškai nutraukti gydymą lenvatinibu.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, hipertenzija pasireiškė 42,5 % pacientų (3 ar 4 laipsnio hipertenzija pasireiškė 19,7 % pacientų). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 9,8 % hipertenzija sergančių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (5,3 % dozė sumažinta ir 6,2 % dozė laikinai sustabdyta), o 0,9 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Laiko iki hipertenzijos reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 0,5 mėnesio.

Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, proteinurija pasireiškė 34,8 % pacientų (9,0 % ji buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 15,1 % proteinuriją patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (9,6 % sumažinta ir 9,8 % laikinai sustabdyta), o 2,1 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Laiko iki proteinurijos reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 1,4 mėnesio.

Inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių)

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, 1,3 % pacientų išsivystė inkstų nepakankamumas (0,6 % jis buvo ≥ 3 laipsnio), o 5,3 % išsivystė ūminis inkstų pažeidimas (2,7 % jis buvo ≥ 3 laipsnio). Inkstų reiškinų užregistruota 17,2 % pacientų (4,3 % jie buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 5,5 % inkstų reiškinų patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (2,3 % sumažinta ir 4,0 % laikinai sustabdyta), o 1,9 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Laiko iki inkstų reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 3,5 mėnesio.

Širdies disfunkcija (žr. 4.4 skyrių)

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, širdies disfunkcijos reiškinų užregistruota 3,5 % pacientų (1,8 % jie buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 0,9 % širdies disfunkcijos reiškinų patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (0,4 % sumažinta ir 0,8 % laikinai sustabdyta), o 0,6 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Laiko iki širdies disfunkcijos reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 3,6 mėnesio.

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

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, buvo užregistruotas 1 GUES atvejis (2 laipsnio), pasireiškęs po 1,3 gydymo mėnesio; dėl jo nereikėjo keisti dozės ar nutraukti gydymo.

Toksinis poveikis kepenims (žr. 4.4 skyrių)

CLEAR tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) dažniausiai nustatytos su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje buvo padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, įskaitant padidėjusį alaninaminotransferazės (11,9 %), aspartataminotransferazės (11,1 %) aktyvumą ir bilirubino koncentraciją kraujyje (4,0 %). Panašūs reiškiniai pasireiškė ir sunitinibu gydytų pacientų grupėje – atitinkamai 10,3 %, 10,9 % ir 4,4 %. Laiko iki kepenų reiškinų pasireiškimo mediana buvo 3,0 mėnesiai (bet kokio laipsnio) lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 0,7 mėnesio sunitinibu gydytoje grupėje. Pagal ekspoziciją koreguotas toksinio poveikio kepenims reiškinų dažnis buvo 0,39 atvejo per metus vienam pacientui lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 0,46 atvejo per metus vienam pacientui sunitinibu gydytoje grupėje. 3-iojo laipsnio su kepenimis susijusios reakcijos pasireiškė 9,9 % lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytų pacientų ir 5,3 % sunitinibu gydytų pacientų. Dėl su kepenimis susijusių reakcijų reikėjo laikinai sustabdyti lenvatinibo vartojimą ir sumažinti dozę atitinkamai 8,5 % ir 4,3 % pacientų, visiškai nutraukti lenvatinibo vartojimą reikėjo 1,1 % pacientų.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, dažniausios su kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, įskaitant alaninaminotransferazės (11,9 %), aspartataminotransferazės (11,4 %) ir gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimą (2,7 %). 3 laipsnio su kepenimis susijusių reakcijų pasireiškė 6,1 % lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų. Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 6,0 % toksinio poveikio kepenims reiškinų patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (2,8 % sumažinta ir 4,2 % laikinai sustabdyta), o 0,9 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Laiko iki su kepenimis susijusių reakcijų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 1,8 mėnesio.

Arterinė tromboembolija (žr. 4.4 skyrių)

CLEAR tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) 5,4 % pacientų, gydytų lenvatinibu kartu su pembrolizumabu, pasireiškė arterijų tromboemboliniai reiškiniai (iš kurių 3,7 % buvo ≥ 3 laipsnio), palyginti su 2,1 % pacientų, gydytų sunitinibu (iš kurių 0,6 % buvo ≥ 3 laipsnio). Mirtimi pasibaigusius reiškinų nebuvo. Pagal ekspoziciją koreguotas arterijų tromboembolinių reiškinų epizodų dažnis buvo 0,04 atvejo per metus vienam pacientui lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 0,02 atvejo per metus vienam pacientui sunitinibu gydytoje grupėje. Dažniausiai užregistruotas arterijų tromboembolinis reiškinys lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje buvo miokardo infarktas (3,4 %). Sunitinibu gydytų pacientų grupėje įvyko vienas miokardo infarktas (0,3 %). Lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje laiko iki arterijų tromboembolinių reiškinų pradžios mediana buvo 10,4 mėnesių.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, arterijų tromboembolinių reiškinų užregistruota 2,7 % pacientų (2,2 % jie buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 0,6 % arterijų tromboembolinių reiškinų patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (0,6 % laikinai sustabdyta), o 1,5 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Dažniausiai užregistruotas arterijų tromboembolinis reiškinys lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo miokardo infarktas (1,3 %). Laiko iki arterijų tromboembolinių reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 6,8 mėnesio.

Hemoragija (žr. 4.4 skyrių)

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, kraujavimo reiškinų užregistruota 28,6 % pacientų (3,2 % jie buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 4,9 % kraujavimo reiškinų patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (4,2 % laikinai sustabdyta ir 0,8 % sumažinta), o 0,6 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Dažniausiai užregistruoti kraujavimo reiškiniai lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje buvo kraujavimas iš nosies (19,4 %) ir hematurija (4,2 %). Laiko iki

kraujavimo reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 1,9 mėnesio.

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

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, hipokalcemija pasireiškė 4,8 % pacientų (1,1 % ji buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 0,8 % hipokalcemiją patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (0,6 % dozė laikinai sustabdyta ir 0,4 % dozė sumažinta), o nutraukti gydymo visam laikui nereikėjo nė vienam pacientui. Laiko iki hipokalcemijos reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 2,9 mėnesio.

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

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, VT perforacijos reiškinų užregistruota 3,7 % pacientų (2,9 % jie buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 2,1 % VT perforacijos reiškinų patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (1,5 % laikinai sustabdyta ir 0,6 % sumažinta), o 1,1 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Laiko iki VT perforacijos reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 3,6 mėnesio.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, fistulių susidarymo reiškinų užregistruota 1,0 % pacientų (0,5 % jie buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 0,8 % VT perforacijos reiškinų patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (0,8 % laikinai sustabdyta), o 0,4 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui. Laiko iki fistulių susidarymo reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 3,7 mėnesio.

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, susijusios ne su skrandžiu ar žarnynu, o kitomis kūno dalimis. Gydymo 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)

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, QTcF intervalo pailgėjimų, didesnių nei 60 ms, buvo užregistruota 9,8 % pacientų, gydytų lenvatinibu kartu su everolimuzu. Ilgesnis kaip 500 ms QTc intervalas nustatytas 3,3% pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje. Laiko iki QT pailgėjimo reiškinų pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 3,0 mėnesio.

Padidėjęs skyd liauke stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje / hipotirozė (žr. 4.4 skyrių)

CLEAR tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) hipotirozė pasireiškė 47,2 % pacientų lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 26,5 % pacientų sunitinibu gydytoje grupėje. Pagal ekspoziciją koreguotas hipotirozės dažnis buvo 0,39 atvejo per metus vienam pacientui lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 0,33 atvejo per metus vienam pacientui sunitinibu gydytoje grupėje. Apskritai lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje dauguma hipotirozės reiškinų buvo 1 ar 2 laipsnio. Apie 3 laipsnio hipotirozę pranešta 1,4 % pacientų lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje, o sunitinibu gydytoje grupėje šio reiškinio nebuvo. Tyrimo pradžioje 90,0 % pacientų lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytoje grupėje ir 93,1 % pacientų sunitinibu gydytoje grupėje TSH koncentracija buvo \leq viršutinė normos riba. TSH padidėjimas $>$ už viršutinę normos ribą po tyrimo pradžios buvo stebimas 85,0 % lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytų pacientų, palyginti su 65,6 % sunitinibu gydytų pacientų. Lenvatinibu kartu su pembrolizumabu gydytų pacientų grupėje dėl hipotirozės reiškinų 2,6 % pacientų teko keisti

lenvatinibo dozę (ją sumažinti arba laikinai nutraukti), o 1 pacientui lenvatinibo vartojimas buvo visiškai nutrauktas.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, hipotirozė pasireiškė 24,1 % pacientų. Apskritai dauguma hipotirozės reiškinių buvo 1 ar 2 laipsnio. 3 laipsnio hipotirozė pasireiškė 0,3 % pacientų, gydytų lenvatinibu kartu su everolimuzu. Laiko iki hipotirozės reiškinių pasireiškimo mediana lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytiems pacientams buvo 2,7 mėnesio. Tyrimo pradžioje 83,0 % pacientų lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytoje grupėje TSH kiekis buvo \leq viršutinę normos riba. TSH padidėjimas $>$ už viršutinę normos ribą po tyrimo pradžios buvo stebimas 71,3 % lenvatinibu kartu su everolimuzu gydytų pacientų. Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 1,3 % hipotirozės reiškinių patyrusių pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (0,4 % dozė sumažinta ir 0,9 % dozė laikinai sustabdyta). Pranešimų apie gydymo nutraukimą negauta.

Viduriavimas (žr. 4.4 skyrių)

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, viduriavimas pasireiškė 69,0 % pacientų (13,8 % jis buvo ≥ 3 laipsnio). Tarp pacientų, kurių duomenys apie atskirų vaistinių preparatų keitimus buvo renkami, 30,4 % pacientų lenvatinibo dozė buvo pakeista (17,7 % laikinai sustabdyta ir 19,6 % sumažinta), o 0,6 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui.

Vaikų populiacija

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

Tyrimo Nr. 216 metu pneumotoraksas pasireiškė 3 pacientams (4,7 %), sergantiems Evingo (*Ewing*) sarkoma, rabdomiosarkoma (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 ir 231 metu tiriamasis gydymas dėl pneumotorakso nenutrauktas nė vienam pacientui (daugiau informacijos apie vaikų populiaciją taip pat žr. Lenvima PCS 4.8 skyriuje).

Tyrimo Nr. 216 1 fazėje (kombinuoto gydymo dozės nustatymo grupėje) dažniausiai (≥ 40 %) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipertenzija, hipotirozė, hipertrigliceridemija, pilvo skausmas ir viduriavimas; 2 fazėje (kombinuoto gydymo išplėtimo grupėje) dažniausiai (≥ 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.

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

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

CLEAR tyrimo metu tarp senyvų (≥ 75 metų) pacientų proteinurija buvo dažnesnė (≥ 10 % skirtumas) nei tarp jaunesnių (< 65 metų) pacientų.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, senyviems pacientams (≥ 75 metų) dažniau (≥ 10 % skirtumas) nei jaunesniems pacientams (< 65 metų) pasireiškė trombocitų skaičiaus sumažėjimas, svorio sumažėjimas, proteinurija ir hipertenzija.

Lytis

CLEAR tyrimo metu vyrai viduriavo dažniau ($\geq 10\%$ skirtumas) nei moterys.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, moterims dažniau ($\geq 10\%$ skirtumas) nei vyrams pasireiškė pykinimas, vėmimas, astenija ir hipertenzija.

Etninė kilmė

CLEAR tyrimo metu pacientams azijiečiams dažniau ($\geq 10\%$ skirtumas) nei baltųjų rasės pacientams pasireiškė delnų-pačių eritrodizestezijos sindromas, proteinurija ir hipotirozė (įskaitant padidėjusią skydliaukės hormonų koncentraciją kraujyje), o baltųjų rasės pacientams dažniau pasireiškė nuovargis, pykinimas, artralgija, vėmimas ir astenija.

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, pacientams azijiečiams dažniau ($\geq 10\%$ skirtumas) nei baltųjų rasės pacientams pasireiškė hipotirozė, stomatitas, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, proteinurija, disfonija, PPE ir hipertenzija, o baltųjų rasės pacientams dažniau pasireiškė pykinimas, astenija, nuovargis ir hipercholesterolemija.

Hipertenzija pradinio įvertinimo metu

CLEAR tyrimo metu pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo hipertenzija, proteinurija pasireiškė dažniau nei pacientams, kuriems tyrimo pradžioje hipertenzijos nebuvo.

Diabetas pradinio įvertinimo metu

Jungtinėje ILK populiacijoje, gydytoje lenvatinibu ir everolimuzu, pacientams, kurie pradinio įvertinimo metu jau sirgo diabetu, proteinurija pasireiškė dažniau ($\geq 10\%$ skirtumas) nei pacientams, kurie pradinio įvertinimo metu diabetu nesirgo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie vartojimą ILK sergantiems pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka.

Sutrikusi inkstų funkcija

Lenvatinibu ir everolimuzu gydytiems ILK pacientams, kurių inkstų funkcija pradinio įvertinimo metu buvo sutrikusi, dažniau pasireiškė trombocitopenija arba trombocitų skaičiaus sumažėjimas, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali.

Pacientai, kurių kūno svoris yra < 60 kg

Lenvatinibu ir everolimuzu gydytiems ILK pacientams, kurių kūno svoris buvo mažas (< 60 kg), dažniau ($\geq 10\%$ skirtumas) pasireiškė trombocitų skaičiaus sumažėjimas ir hipertenzija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE08

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. Singeninių pelių navikų modeliuose lenvatinibas sumažino su naviku susijusių makrofagų kiekį, padidino aktyvuotų citotoksinių T limfocitų kiekį ir pasižymėjo didesniu priešnavikiniu aktyvumu vartojant derinant su kuriuo nors anti-PD-1 monokloniniu antikūnu, palyginti su bet kuriuo iš šių vaistinių preparatų atskirai.

Nustatytas lenvatinibo ir everolimuzo derinio padidėjęs antiangiogeninis ir antinavikinis aktyvumas, kurį rodo sumažėjusi žmogaus endotelio ląstelių proliferacija, kanalėlių susidarymas ir VEGF signalinė sistema *in vitro* bei didesnis naviko dydis žmogaus inkstų ląstelių vėžio pelių ksenotransplantantų modeliuose nei vartojant kiekvieną medžiagą atskirai.

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

Hipotirozės veikimo mechanizmas nėra visiškai išaiškintas.

Hipercholesterolemijos pasunkėjimo gydant lenvatinibo ir everolimuzo deriniu veikimo mechanizmas nebuvo tiesiogiai iširtas ir nėra visiškai išaiškintas.

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ILK sergančių pacientų pirmos eilės gydymas (derinys su pembrolizumabu)

Lenvatinibo veiksmingumas derinant su pembrolizumabu buvo tiriamas 307 tyrime (CLEAR) – daugiacentriame, atvirame, atsitiktinių imčių tyrime, kuriame dalyvavo 1069 pacientai, sergantys pažengusia ILK su skaidriųjų ląstelių komponentu, įskaitant kitus histologinius požymius, pavyzdžiui, sarkomatoidinį ir papilinį, taikant pirmos eilės gydymą. Pacientai buvo įtraukiami neatsižvelgiant į PD-L1 naviko raiškos statusą. Pacientai, sergantys aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba turintys sveikatos sutrikimų, dėl kurių reikalinga imunosupresija, negalėjo dalyvauti tyrime. Pacientai buvo randomizuojami skirstant pagal geografinį regioną (Šiaurės Amerika ir Vakarų Europa, palyginti su „kitomis pasaulio šalimis“) ir *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) prognostines grupes (palankios, vidutinės ir blogos rizikos).

Pacientai buvo randomizuoti vartoti 20 mg lenvatinibo per burną kartą per parą derinant su 200 mg pembrolizumabu į veną kas 3 savaites (n = 355), 18 mg lenvatinibo per burną kartą per parą derinant su 5 mg everolimuzo per burną kartą per parą (n = 357) arba 50 mg sunitinibo per burną kartą per parą 4 savaites, po to 2 savaites gydymas buvo nutrauktas (n = 357). Visiems lenvatinibo kartu su pembrolizumabu grupės pacientams lenvatinibo iš pradžių buvo skiriama 20 mg kartą per parą. Laiko iki pirmojo lenvatinibo dozės sumažinimo mediana buvo 1,9 mėnesio. Vidutinės lenvatinibo paros dozės mediana buvo 14 mg. Gydymas buvo tęsiamas, kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba liga pradėjo progresuoti, kaip nustatė tyrėjas ir patvirtino nepriklausomas radiologinės peržiūros komitetas (IRC) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų 1.1 versiją (RECIST 1.1). Lenvatinibą su pembrolizumabu buvo leidžiama vartoti ir prasidėjus pagal RECIST nustatytam ligos progresavimui, jei paciento klinikinė būklė buvo stabili ir tyrėjas manė, kad jis gauna klinikinės naudos. Pembrolizumabas buvo vartojamas ne ilgiau kaip 24 mėnesius, tačiau gydymas lenvatinibu galėjo būti tęsiamas ilgiau nei 24 mėnesius. Naviko būklė buvo vertinama tyrimo pradžioje ir vėliau kas 8 savaites.

Tiriamosios populiacijos (355 pacientai lenvatinibo kartu su pembrolizumabu grupėje ir 357 pacientai sunitinibo grupėje) charakteristikos: amžiaus mediana 62 metai (ribos: nuo 29 iki 88 metų); 41 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni, 74 % vyrų; 75 % baltodžių, 21 % azijiečių, 1 % juodaodžių ir 2 % kitų rasių; 17 % ir 83 % pacientų pradinis KPS buvo atitinkamai 70–80 ir 90–100; pacientų pasiskirstymas pagal IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*) rizikos kategorijas buvo 33 % palanki, 56 % vidutinė ir 10 % bloga, o pagal MSKCC prognostines grupes – 27 % palanki, 64 % vidutinė ir 9 % bloga. Metastazavusia liga sirgo 99 % pacientų, o vietškai pažengusia liga sirgo 1 % pacientų. Dažniausios pacientų metastazių vietos buvo plaučiai (69 %), limfmazgiai (46 %) ir kaulai (26 %).

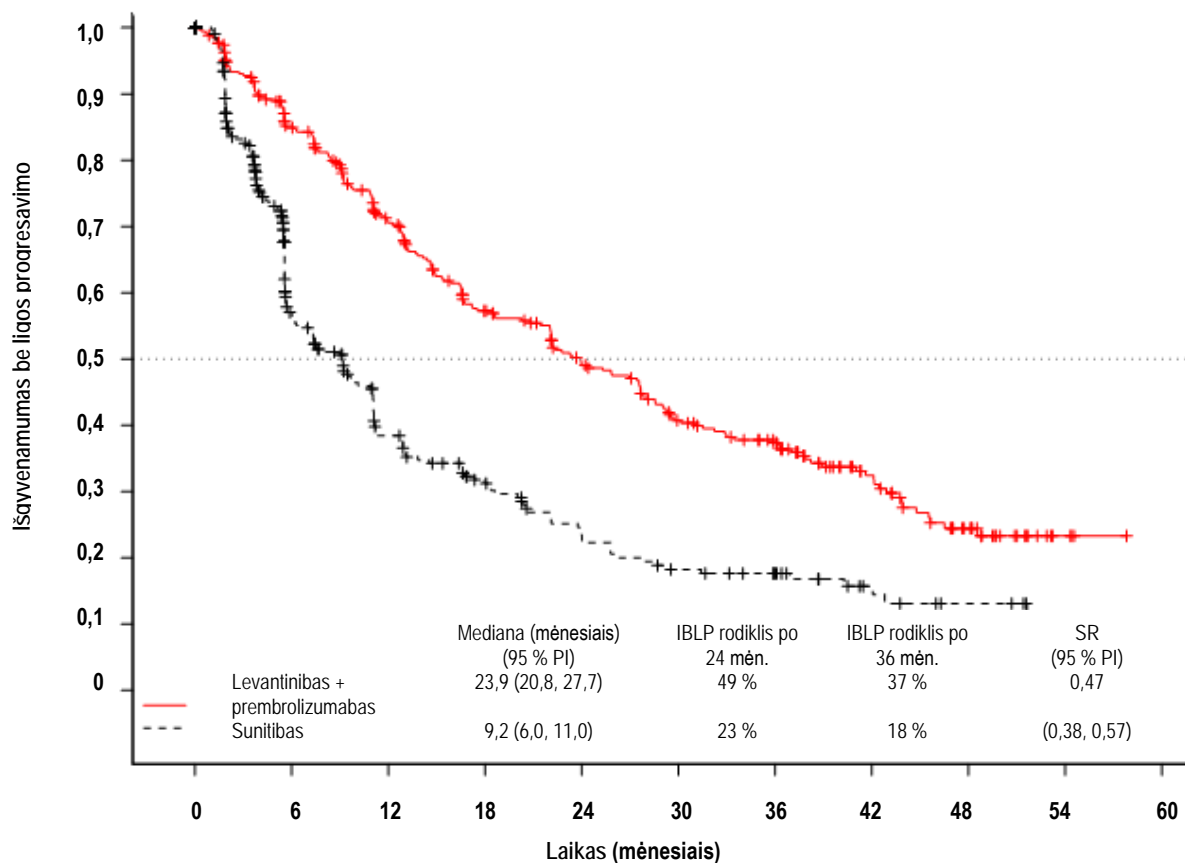
Pirminė veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonė buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), remiantis IRC vertinimu pagal RECIST 1.1. Svarbiausios antrinės veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonės buvo bendras išgyvenamumas (BI) ir objektyvaus atsako dažnis (OAD). Išankstinės preliminarios analizės (galutinės IBLP analizės) duomenimis, lenvatinibas kartu su pembrolizumabu statistiškai reikšmingai pagerino IBLP, BI ir OAD, palyginti su sunitinibu. Lenvatinibo kartu su pembrolizumabu IBLP mediana buvo 23,9 mėnesio (95 % PI: 20,8, 27,7), palyginti su sunitinibo mediana 9,2 mėnesio (95 % PI: 6,0, 11,0), SR – 0,39 (95 % PI: 0,32, 0,49; P vertė < 0,0001). BI SR buvo 0,66 (95 % PI: 0,49, 0,88; P vertė 0,0049), BI stebėjimo trukmės mediana – 26,5 mėnesio, gydymo lenvatinibu kartu su pembrolizumabu trukmės mediana – 17,0 mėnesių. Lenvatinibo kartu su pembrolizumabu OAD buvo 71 % (95 % PI: 66, 76), plg. su sunitinibo 36 % (95 % PI: 31, 41, P vertė < 0,0001). IBLP, BI ir OAD veiksmingumo rezultatai pagal protokole nustatytą galutinę analizę (stebėjimo trukmės mediana – 49,4 mėnesio) apibendrinti 5 lentelėje, 1 paveiksle ir 2 paveiksle. IBLP rezultatai buvo panašūs vertinant iš anksto nustatytus pogrupius, MSKCC prognostines grupes ir PD-L1 naviko raiškos būklę. Veiksmingumo rezultatai pagal MSKCC prognostines grupes apibendrinti 6 lentelėje.

Galutinė BI analizė nebuvo koreguojama atsižvelgiant į vėlesnius gydymo būdus ir buvo atlikta su 195 iš 357 (54,6 %) pacientų sunitinibo grupėje ir 56 iš 355 (15,8 %) pacientų lenvatinibo ir pembrolizumabo grupėje, vėliau gavusioje gydymą anti-PD-1 / PD-L1.

5 lentelė. IRC peržiūrėti veiksmingumo rezultatai gydant inkstų ląstelių karcinomą CLEAR tyrimo metu

	20 mg lenvatinibo kartu su 200 mg pembrolizumabo N = 355	50 mg sunitinibo N = 357
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)*		
Reiškinų skaičius, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
IBLP mediana mėnesiais (95 % PI) ^a	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Santykinė rizika (95 % PI) ^{b, c}	0,47 (0,38, 0,57)	
<i>P</i> vertė ^c	< 0,0001	
Bendrasis išgyvenamumas (BI)		
Mirčių skaičius, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
BI mediana mėnesiais (95 % PI) ^a	53,7 (48,7; NĮ)	54,3 (40,9, NĮ)
Santykinė rizika (95 % PI) ^{b, c}	0,79 (0,63, 0,99)	
<i>P</i> vertė ^c	0,0424	
Objektyvus atsako dažnis (patvirtintas)		
Objektyvus atsako dažnis, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95 % PI)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Visiško atsako (VA) atvejų skaičius, n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Dalinio atsako (DA) atvejų skaičius, n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
<i>P</i> vertė ^d	< 0,0001	
Atsako trukmė^a		
Mediana mėnesiais (ribos)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
Navikai įvertinti pagal RECIST 1.1; į OAD įtraukti tik patvirtinti atsako atvejai. Duomenų atnaujinimo data (DAD) = 2022 m. liepos 31 d. PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = neįmanoma įvertinti * Atliekant pirminę IBLP analizę buvo atsižvelgta į taikomą naują priešvėžinį gydymą. IBLP rezultatai, atsižvelgus ir neatsižvelgus į naują priešvėžinį gydymą, buvo panašūs. a Kvartiliai apskaičiuoti Kaplano-Mejerio metodu. b Santykinė rizika pagrįsta Kokso proporcinės rizikos modeliu, į kurį kaip veiksnys įtraukta gydymo grupė; ryšiams taikomas Efrono metodas. c Suskirstyta pagal geografinį regioną (1 regionas: Vakarų Europa ir Šiaurės Amerika, 2 regionas: kitos pasaulio šalys) ir MSKCC prognostines grupes (palanki, vidutinė ir bloga rizika) pagal IxRS. Nominali dvipusė <i>P</i> vertė apskaičiuota pagal stratifikuotą logaritminį ranginį testą. d Nominali dvipusė <i>P</i> vertė apskaičiuota pagal stratifikuotą Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą. Atlikus ankstesnę, iš anksto nustatytą galutinę OAD analizę (stebėjimo trukmės mediana 17,3 mėnesių), statistiškai reikšmingas OAD pranašumas pasiektas lyginant gydymą lenvatinibu kartu su pembrolizumabu su gydymu sunitinibu (šansų santykis: 3,84 (95 % PI: 2,81, 5,26), <i>P</i> vertė < 0,0001).		

1 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumas be ligos progresavimo kreivės CLEAR tyrimo metu*



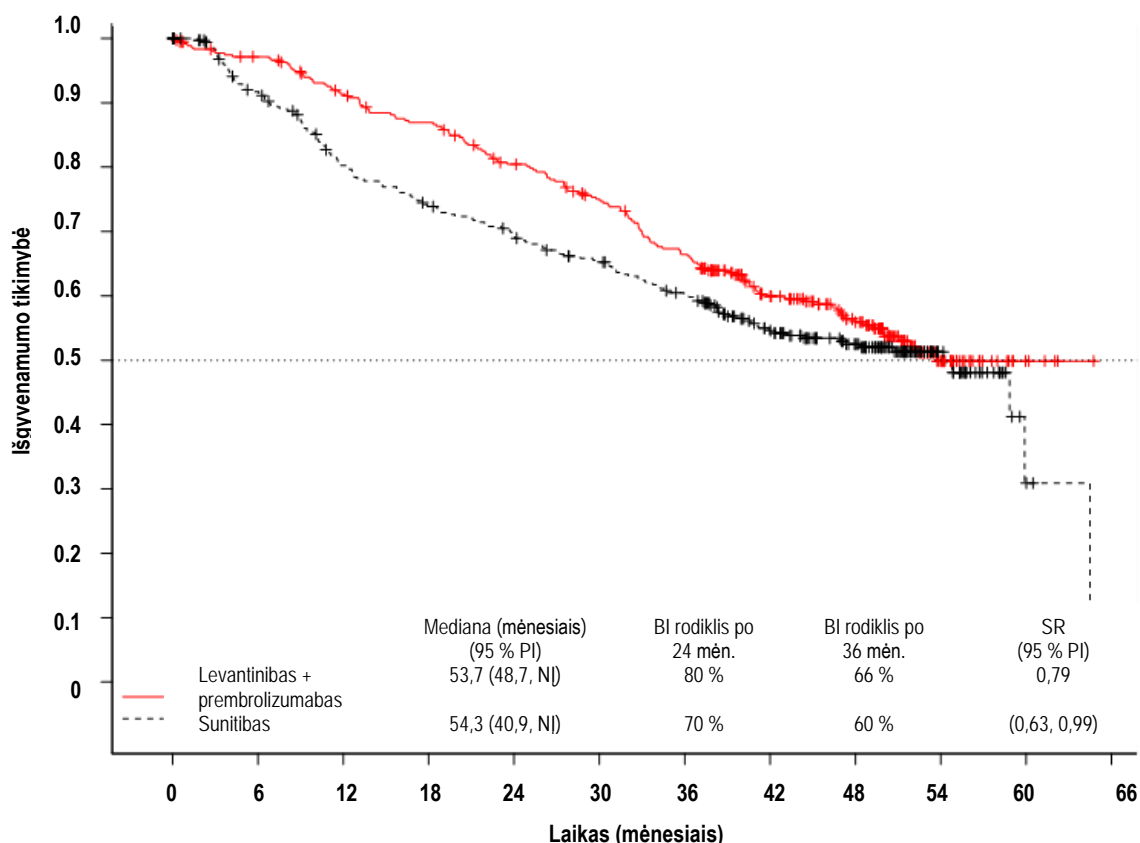
Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

Levantinibas + prembrolizumabas	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitibas	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

DAD: 2022 m. liepos 31 d.

* Pagal atnaujintą IBLP analizę, atliktą protokole numatytos galutinės BI analizės laikotarpiu.

2 pav. Kaplano-Mejerio bendrojo išgyvenamumo kreivės CLEAR tyrimo metu*



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

Lenvatinibas + pembrolizumabas	355	338	313	296	269	245	216	158	177	34	5	0
Sunitibas	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

NI = neįmanoma įvertinti.

DAD: 2022 m. liepos 31 d.

* Remiantis protokole nustatyta galutine BI analize.

CLEAR tyrimas neturėjo statistinės galios įvertinti veiksmingumą atskiriems pogrupiams. 6 lentelėje apibendrinti veiksmingumo rodikliai pagal MSKCC prognostines grupes, remiantis galutine BI analize (stebėjimo trukmės mediana – 49,4 mėnesio).

6 lentelė. CLEAR tyrimo veiksmingumo rezultatai pagal MSKCC prognostinę grupę

	lenvatinibas + pembrolizumabas (N = 355)		sunitinibas (N = 357)		lenvatinibas + pembrolizumabas plg. su sunitinibu
	Pacientų skaičius	Reiškinių skaičius	Pacientų skaičius	Reiškinių skaičius	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal IRC^a					IBLP SR (95 % PI)
Palanki	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Vidutinė	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Bloga	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
Bendrasis išgyvenamumas (BI)^a					BI SR (95 % PI)
Palanki	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Vidutinė	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Bloga	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

^a Stebėjimo trukmės mediana 49,4 mėnesio (DAD – 2022 m. liepos 31 d.)

Atvirasis, vienos grupės, 2 fazės tyrimas

Yra papildomų duomenų iš atvirojo, vienos grupės 2 fazės tyrimo KEYNOTE-B61, per kurį pacientų, sergančių pažengusia ar metastazavusia ILK su neskaidriųjų ląstelių histologija (n = 158), įskaitant 59 % papilinių, 18 % chromofobinių, 4 % translokacinių, 1 % meduliarinių, 13 % neklasifikuotų ir 6 % kitų, pirmos eilės gydymui buvo vartojama lenvatinibo (20 mg kartą per parą) kartu su pembrolizumabu (400 mg kas 6 savaites). OAD buvo 50,6 % (95 % PI (42,6, 58,7)), atsako trukmės mediana – 19,5 mėn. (95 % PI 15,3, nepasiekta).

ILK sergančių pacientų antros eilės gydymas (derinys su everolimuzu)

Buvo atliktas 205 tyrimas – daugiacentris, atsitiktinių imčių, atvirasis tyrimas, kurio tikslas – nustatyti lenvatinibo, vartojamo atskirai arba kartu su everolimuzu, saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems neoperuojama pažengusia arba metastazavusia ILK. Tyrimą sudarė 1b fazės dozių duomenys ir 2 fazės dalis. Į 1b fazės dalį įėjo 11 pacientų, kurie vartojo 18 mg lenvatinibo ir 5 mg everolimuzo derinį. Į 2 fazės dalį įėjo iš viso 153 pacientai, sergantys neoperuojama pažengusia arba metastazavusia ILK, po 1 ankstesnio VEGF veikiančio gydymo. Iš viso 62 pacientai buvo gydomi rekomenduojama lenvatinibo ir everolimuzo derinio doze. Be kitų reikalavimų, pacientams turėjo būti histologiškai patvirtinta vyraujanti skaidriųjų ląstelių ILK, radiografiniais duomenimis patvirtintas ligos progresavimas pagal RECIST 1.1, taikytas vienas ankstesnis VEGF veikiantis gydymas ir nustatyta 0 arba 1 balo funkcinė būklė (FB) pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) klasifikaciją.

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

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

Pirminio veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonė, remiantis tyrėjo vertinamu naviko atsaku, buvo IBLP trukmė lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje, palyginti su everolimuzo grupe, ir lenvatinibo grupėje, palyginti su everolimuzo grupe. Tarp kitų veiksmingumo pasekmių vertinimo priemonių buvo BI ir tyrėjo vertinamas OAD. Navikų vertinimai buvo atliekami pagal RECIST 1.1.

Lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje nustatytas statistiškai ir kliniškai reikšmingas IBLP pailgėjimas, palyginti su everolimuzo grupe (žr. 7 lentelę ir 3 pav.). Remiantis *post-hoc* žvalgomosios analizės kiekvieno pogrupio nedidelio skaičiaus pacientų rezultatais, teigiamas poveikis IBLP nustatytas nepriklausomai nuo to, kuris ankstesnis VEGF veikiantis gydymas buvo taikomas: sunitinibu (santykinė rizika [SR] = 0,356 [95 % PI: 0,188, 0,674] ar kitas gydymas (SR = 0,350 [95 % PI: 0,148, 0,828]). Lenvatinibo grupėje tai pat nustatytas IBLP trukmės pailgėjimas, palyginti su

everolimuzo grupė. Bendras išgyvenamumas buvo ilgesnis lenvatinibo ir everolimuzo derinio grupėje (žr. 7 lentelę ir 4 pav.). Tyrimo metu BI analizė nebuvo atliekama.

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

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai po vieno ankstesnio VEGF veikiančio gydymo ILK 205 tyrime

	18 mg lenvatinibo + 5 mg everolimuzo (N = 51)	24 mg lenvatinibo (N = 52)	10 mg everolimuzo (N = 50)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)^a pagal tyrėjo vertinimą			
IBLP mediana mėnesiais (95 % PI)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>P</i> vertė lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,0005	-	-
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)^a pagal <i>post-hoc</i> retrospektyvią, nepriklausomą peržiūrą			
IBLP mediana mėnesiais (95 % PI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> vertė lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,003	-	-
Bendras išgyvenamumas^c			
Mirčių skaičius, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
BI mediana mėnesiais (95 % PI)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Santykinė rizika (95 % PI) ^b lenvatinibas + everolimuzas, palyginti su everolimuzu	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal tyrėjo vertinimą			
Visiškas atsakas	1 (2)	0	0
Dalinis atsakas	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektyvaus atsako dažnis	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabili liga	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Atsako trukmė, mėnesiai, mediana (95 % PI)	13,0 (3,7, NĮ)	7,5 (3,8, NĮ)	8,5 (7,5, 9,4)

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

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

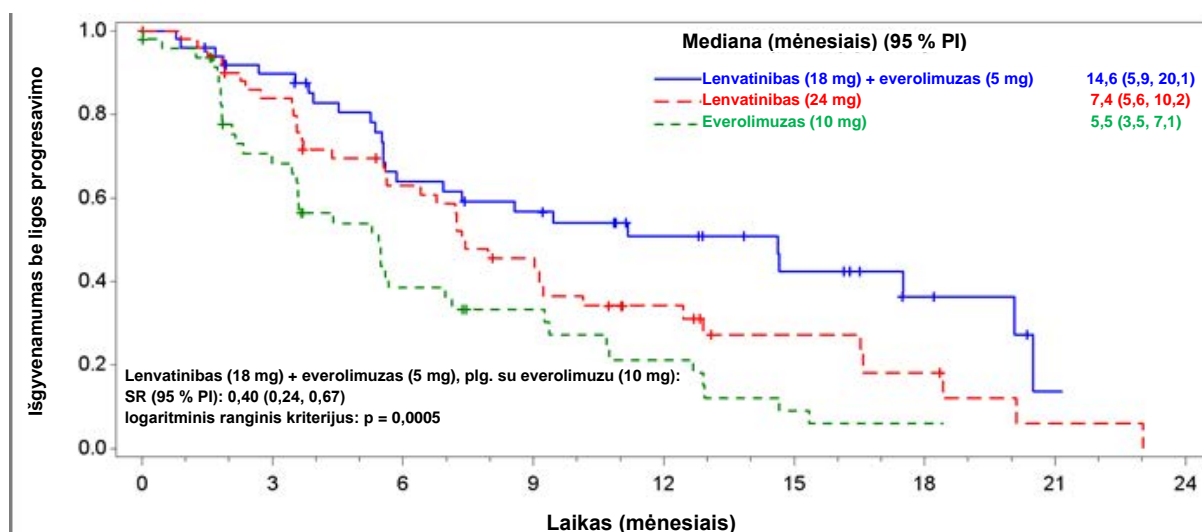
PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = negalima įvertinti

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

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

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

3 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimografikas (tyrėjo vertinimas)

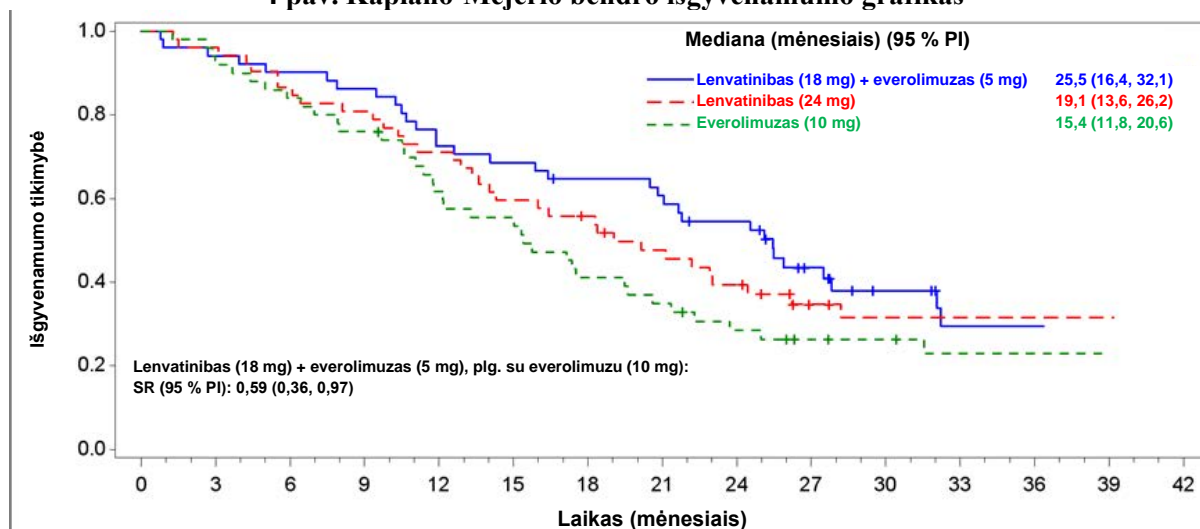


Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

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

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

4 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo grafikas



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius:

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

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

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti lenvatinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant inkstų ląstelių karcinomą (ILK) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Pediatriniai tyrimai

Lenvatinibo veiksmingumas buvo įvertintas, bet nenustatytas dviejuose atviruosiuose klinikiniuose tyrimuose (daugiau informacijos apie vaikų populiaciją taip pat žr. Lenvima PCS 5.1 skyriuje).

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/m^2 lenvatinibo ir 3 mg/m^2 everolimuzo), 18 – dozės lygis 1 (11 mg/m^2 lenvatinibo ir 3 mg/m^2 everolimuzo). Rekomenduojama kombinuoto gydymo dozė (RD) buvo 11 mg/m^2 lenvatinibo ir 3 mg/m^2 everolimuzo kartą per parą. 2 fazėje (kombinuoto gydymo išplėtimo) buvo įtrauktas ir RD gydytas 41 pacientas šiomis grupėmis: Evingo (*Ewing*) sarkoma (EWS, $n = 10$), rabdomyosarkoma (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 Nr. 231 yra daugiacentris, atvirasis, 2 fazės kaupinis tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti lenvatinibo priešnavikinį aktyvumą ir saugumą vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiesiems (nuo 2 iki ≤ 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/m^2) 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 apimtį, tačiau lėtina absorbcijos greitį. Vartojant kartu su maistu sveikiems tiriamiesiems, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 2 valandomis vėliau. Absoliutus biologinis prieinamumas žmonėms nenustatytas, tačiau masių balanso tyrimo duomenys rodo, kad jis sudaro maždaug 85 %.

Pasiskirstymas

Lenvatinibas *in vitro* gerai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, prisijungė nuo 98 % iki 99 % vaisto ($0,3\text{--}30 \text{ }\mu\text{g/ml}$, mesilatas). Daugiausiai vaistinio preparato prisijungė prie albumino, šiek tiek prisijungė prie $\alpha 1$ -rūgšties glikoproteino ir γ -globulino. Panašus jungimasis su plazmos baltymais (nuo 97 % iki 99 %), nepriklausantis nuo lenvatinibo koncentracijos ($0,2\text{--}1,2 \text{ }\mu\text{g/ml}$), stebėtas kepenų funkcijos sutrikimų turinčių, inkstų funkcijos sutrikimų turinčių ir sveikų asmenų plazmoje.

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

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

Pacientams pirmosios dozės tariamojo pasiskirstymo tūrio mediana (Vz/F) svyravo nuo 50,5 l iki 92 l ir paprastai buvo pastovi nuo 3,2 mg iki 32 mg dozių grupėse. Analogiška tariamojo pasiskirstymo tūrio mediana esant pusiausvyrinei koncentracijai (Vz/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–inf), lenvatinibas sudarė atitinkamai 60 % ir 64 % viso radioaktyvumo plazmoje ir kraujyje.

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

In vitro nešiklių tyrimai

Žr. skyrių „Pasiskirstymas“.

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Proporcingumas dozei ir kaupimasis

Pacientams, kuriems buvo solidinių navikų, vartojusiems vienkartinės ir daugkartines 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).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

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

Lenvatinibo ekspozicija, remiantis pagal dozę koreguotos $AUC_{(0-t)}$, ir $AUC_{(0-inf)}$ duomenimis, sudarė atitinkamai 119 %, 107 % ir 180 % normalios ekspozicijos tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. 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.

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, etninė kilmė

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

Vaikų populiacija

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

Genotoksiškumas

Lenvatinibas nebuvo genotoksiškas.

Lenvatinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

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

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

Lenvatinibas ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną.

Toksinio poveikio gyvūnų jaunikliams tyrimai

Mirtingumas buvo dozė ribojantis toksinis poveikis žiurkių jaunikliams, kuriems vaistinio preparato buvo pradėta duoti 7-ąją postnatalinę dieną (PND7) arba PND21, jis buvo nustatytas ekspozicijai esant atitinkamai 125 kartus arba 12 kartų mažesnei už ekspoziciją, kuriai esant nustatytas mirtingumas suaugusioms žiurkėms; tai rodo 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).

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 vaistinis 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 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 naudojate geriamojo tirpalo švirkštą, uždenkite jį, ištraukite stūmoklį ir antru švirkštu arba sukalibruota pipete įpilkite skysčio į pirmąjį švirkštą. Tada prieš maišydami pakeiskite stūmoklį.
- Suvartokite visą talpyklės ar geriamojo tirpalo švirkšto turinį. Suspensiją galima vartoti tiesiai iš talpyklės į burną, tiesiai iš geriamojo tirpalo švirkšto į burną arba per maitinimo vamzdelį.
- Tada antru švirkštu ar pipete įpilkite dar 2 ml skysčio į talpyklę ar geriamojo tirpalo švirkštą, 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 švirkštais 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)

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės

EU/1/16/1128/001
 EU/1/16/1128/003
 EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės

EU/1/16/1128/002
 EU/1/16/1128/005
 EU/1/16/1128/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. rugpjūčio 25
 Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. birželio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

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

m
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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
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/1/16/1128/001 (30 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/16/1128/003 (60 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/16/1128/004 (90 kietųjų kapsulių pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kisplyx 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Eisai

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 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/1/16/1128/002 (30 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/16/1128/005 (60 kietųjų kapsulių pakuotė)
EU/1/16/1128/006 (90 kietųjų kapsulių pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kisplyx 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kisplyx 10 mg kietosios kapsulės
lenvatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Eisai

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kisplyx 4 mg kietosios kapsulės Kisplyx 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 Kisplyx ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kisplyx
3. Kaip vartoti Kisplyx
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kisplyx
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kisplyx ir kam jis vartojamas

Kas yra Kisplyx

Kisplyx yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lenvatinibo. Jis vartojamas derinant su pembrolizumabu kaip pirmas gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusiu inkstų vėžiu (pažengusia inkstų ląstelių karcinoma). Jis taip pat vartojamas derinant su everolimuzu suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusiu inkstų vėžiu, gydyti tais atvejais, kai kitas gydymas (vadinamas „VEGF veikiančiu gydymu“) nepadėjo sustabdyti ligos progresavimo.

Kaip Kisplyx veikia

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Kisplyx

Kisplyx 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 Kisplyx, jeigu:

- Jums yra padidėjęs kraujospūdis;
- esate moteris, galinti pastoti (žr. skyrių „Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis“ toliau);
- Jums yra buvę širdies sutrikimų ar širdies priepuolis;
- Jums yra kepenų ar inkstų sutrikimų;

- Jums neseniai buvo atlikta operacija arba radioterapija;
- reikia atlikti chirurginę procedūrą. Jūsų gydytojas gali nurodyti nutraukti Kisplyx vartojimą, jei jums reikėtų atlikti sunkią chirurginę procedūrą, nes Kisplyx gali turėti įtakos žaizdų gijimui. Po to, kai nustatoma, kad žaizda sugijo tinkamai, Kisplyx vartojimą galima pratęsti.
- Jums yra daugiau nei 75 metai;
- priklausote ne baltaodžių ar azijiečių, o kitai etninei grupei;
- sveriate mažiau nei 60 kg;
- yra buvę nenormalių kanalų (vadinamų fistule) tarp skirtingų kūno organų arba tarp organo ir odos;
- Jums šiuo metu arba praityje 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 Kisplyx atlikti odontologinę patikrą, nes buvo pranešta, kad Kisplyx gydytiems pacientams pasireiškė žandikaulio kaulo pažeidimas (osteonekrozė). Jeigu Jums turi būti atliekama invazinė odontologinė procedūra arba odontologinė operacija, pasakykite odontologui, kad esate gydomas Kisplyx, 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 Kisplyx gydytojas gali atlikti kai kuriuos kraujo tyrimus, pvz., patikrinti Jūsų kraujospūdį ir inkstų ar kepenų funkciją bei iširti, ar nėra mažas druskų bei didelis skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje. Gydytojas su Jumis aptars šių tyrimų rezultatus ir nuspręs, ar Jums galima skirti Kisplyx. Jums gali reikėti skirti papildomą gydymą kitais vaistais, vartoti mažesnę Kisplyx dozę arba būti ypač atsargiems dėl padidėjusios šalutinio poveikio rizikos.

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

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams šiuo metu Kisplyx vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Kisplyx

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

Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartoti Kisplyx

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

Kiek vaisto vartoti

- Rekomenduojama kasdienė Kisplyx dozė yra 20 mg (dvi 10 mg kapsulės) vieną kartą per parą derinant su pembrolizumabu 200 mg kas 3 savaites arba 400 mg kas 6 savaites, skiriamu 30 minučių trukmės intravenine infuzija.
- Rekomenduojama Kisplyx paros dozė yra 18 mg kartą per parą (viena 10 mg kapsulė ir dvi 4 mg kapsulės), vartojama kartu su viena 5 mg everolimuzo tablete kartą per parą.
- Jeigu Jums yra sunkių kepenų ar inkstų sutrikimų, rekomenduojama kasdienė Kisplyx dozė yra 10 mg kartą per parą (1 kapsulė po 10 mg), vartojama kartu su viena 5 mg everolimuzo tablete kartą per parą. Jei lenvatinią vartojate derinant su pembrolizumabu, gydytojas arba vaistininkas patikrins ir nustatys, kiek pembrolizumabo turėtumėte vartoti.
- Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, 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 švirkštu ar pipete įpilkite dar 2 ml skysčio į talpyklę ar geriamojo tirpalo švirkštą, 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 Kisplyx

Šį vaistą paprastai vartosite tol, kol bus nauda.

Ką daryti pavartojus per didelę Kisplyx dozę?

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

Pamiršus pavartoti Kisplyx

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

Vartojant šį vaistą vieną, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis:

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

- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje, dėl to gali atsirasti kraujosruvos ir pasunkėti žaizdų gijimas;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas;
- susilpnėjusi skydliaukės veikla (nuovargis, svorio priaugis, vidurių užkietėjimas, šalčio pojūtis, sausa oda) ir pakitę kraujo tyrimų rezultatai, rodantys (padidėjusį) skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumą;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) kalio kiekis ir (sumažėjęs) kalcio kiekis;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) magnio kiekis ir (padidėjęs) cholesterolio kiekis;
- apetito praradimas arba svorio kritimas;
- sutrikęs miegas;
- svaigulio pojūtis;
- galvos skausmas;
- kraujavimas (daugiausia iš nosies, tačiau taip pat kitų tipų kraujavimas, pvz., kraujas šlapime, kraujosruvos, kraujavimas iš dantenuų ar žarnos sienelės);
- aukštas arba žemas kraujospūdis;
- užkimęs balsas;
- pykinimas ir vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nevirškinimas;
- sausa, perštinti ar uždegimo paveikta burna, keistas skonio jutimas;
- padidėjęs lipazės ir amilazės (virškinime dalyvaujančių fermentų) aktyvumas;

- kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų pokyčiai;
- plaštakų ir pėdų odos paraudimas, skausmingumas ir patinimas (delnų-pačių eritrodizestezija);
- išbėrimas;
- plaukų slinkimas;
- nugaros skausmas;
- sąnarių arba raumenų skausmas;
- pakitę šlapimo tyrimų rezultatai, rodantys (padidėjusį) baltymo kiekį, ir šlapimo infekcijos (padažnėjęs ir skausmingas šlapinimasis);
- pakitę inkstų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai ir inkstų nepakankamumas;
- didelio nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- kojų patinimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kūno skysčių netekimas (dehidratacija);
- insulto požymiai, įskaitant vienos kūno pusės nutirpimą ar silpnumą, stiprų galvos skausmą, traukulius, sumišimą, sunkumą kalbėti, regėjimo pokyčius ar galvos svaigimą;
- smarkus širdies plakimas;
- širdies sutrikimai arba kraujo krešuliai plaučiuose (pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas) ar kituose organuose, kurie gali pasireikšti krūtinės skausmu ar spaudimu, rankų, nugaros, kaklo ar žandikaulio skausmu, dusuliu, greitu ar nereguliariu širdies ritmu, kosuliu, melsva lūpų ar pirštų spalva ir dideliu nuovargiu;
- išangės fistulė (kanalėlis, susidarantis tarp išangės ir aplink esančios odos);
- pilvo pūtimas arba dujų šalinimasis iš žarnyno;
- kepenų nepakankamumas;
- mieguistumas, sumišimas, sutrikusi koncentracija, sąmonės praradimas, kurie gali būti kepenų nepakankamumo požymiai;
- tulžies pūslės uždegimas;
- sausa oda, odos sustorėjimas ir niežulys;
- bloga savijauta;
- skylė (perforacija) skrandyje ar žarnyne.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- skausminga infekcija arba dirginimas greta išangės;
- stiprus skausmas viršutinėje kairiojoje pilvo dalyje, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, šaltkrėčiu, pykinimu ir vėmimu (blužnies infarktas);
- mikroinsultas;
- smarkus kvėpavimo pasunkėjimas ir krūtinės skausmas, kurį sukelia oro nutekėjimas iš plaučio į krūtinę, todėl plautis negali išsipūsti;
- kasos uždegimas;
- gaubtinės žarnos uždegimas (kolitas);
- kepenų pažeidimas;
- žandikaulio kaulo pažeidimas (osteonekrozė);
- žaizdų gijimo problemos;
- sumažėjusi antinksčių liaukų gaminamų hormonų sekrecija.

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

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

Vartojant šį vaistą kartu su everolimuzu, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis:

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

- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje, dėl to gali atsirasti kraujosruvos ir pasunkėti žaizdų gijimas;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas; susilpnėjusi skydliaukės veikla (nuovargis, svorio prieaugis, vidurių užkietėjimas, šalčio pojūtis, sausa oda) ir pakitę kraujo tyrimų rezultatai, rodantys (padidėjusį) skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumą;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) kalio kiekis ir (sumažėjęs) kalcio kiekis;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) magnio kiekis ir (padidėjęs) cholesterolio kiekis;
- apetito praradimas arba svorio kritimas;
- sutrikęs miegas;
- galvos skausmas; kraujavimas (daugiausia iš nosies, tačiau taip pat kitų tipų kraujavimas, pvz., kraujas šlapime, kraujosruvos, kraujavimas iš dantenu ar žarnos sienelės);
- aukštas kraujospūdis;
- užkimęs balsas;
- pykinimas ir vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nevirškinimas;
- perštinti ar uždegimo paveikta burna, keistas skonio jutimas;
- padidėjęs lipazės ir amilazės (virškinime dalyvaujančių fermentų) aktyvumas;
- kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų pokyčiai; plaštakų ir pėdų odos paraudimas, skausmingumas ir patinimas (delnų-padų eritrodizestezija);
- išbėrimas;
- nugaros skausmas;
- sąnarių arba raumenų skausmas;
- pakitę šlapimo tyrimų rezultatai, rodantys (padidėjusį) baltymo kiekį;
- pakitę inkstų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai ir inkstų nepakankamumas;
- didelio nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- kojų patinimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- šlapimo takų infekcijos (dažnesnis šlapinimasis ir skausmas šlapinantis);
- kūno skysčių netekimas (dehidratacija);
- svaigulio pojūtis;
- smarkus širdies plakimas;
- širdies sutrikimai arba kraujo krešuliai plaučiuose (pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas) ar kituose organuose, kurie gali pasireikšti krūtinės skausmu ar spaudimu, rankų, nugaros, kaklo ar žandikaulio skausmu, dusuliu, greitu ar nereguliaru širdies ritmu, kosuliu, melsva lūpų ar pirštų spalva ir dideliu nuovargiu;
- žemas kraujospūdis;
- smarkus kvėpavimo pasunkėjimas ir krūtinės skausmas, kurį sukelia oro nutekėjimas iš plaučio į krūtinę, todėl plautis negali išsipūsti;
- burnos sausumas;
- pilvo pūtimas arba dujų šalinimasis iš žarnyno;
- tulžies pūslės uždegimas;
- plaukų slinkimas;
- bloga savijauta;
- skylė (perforacija) skrandyje ar žarnyne.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- skausminga infekcija arba dirginimas greta išangės;
- insulto požymiai, įskaitant vienos kūno pusės nutirpimą ar silpnumą, stiprų galvos skausmą, traukulius, sumišimą, sunkumą kalbėti, regėjimo pokyčius ar galvos svaigimą;
- mikroinsultas;

- kasos uždegimas;
- išangės fistulė (kanalėlis, susidarantis tarp išangės ir aplink esančios odos);
- gaubtinės žarnos uždegimas (kolitas);
- kepenų nepakankamumas arba kepenų pažeidimo požymiai, įskaitant pageltusią odą arba akių baltymų pageltimą (gelta), mieguistumą, sumišimą, prastą koncentraciją;
- žandikaulio kaulo pažeidimas (osteonekrozė);
- sausa oda, odos sustorėjimas ir niežulys;
- žaizdų gijimo problemos.
- kitų tipų fistulės (nenormalūs kanalai tarp skirtingų kūno organų arba tarp odos bei po ja esančios struktūros, pvz., gerklės ir kvėpuojamojo vamzdelio [trachėjos]). Simptomai priklauso nuo fistulės vietos. Jeigu Jums pasireiškė naujų ar neįprastų simptomų, pvz., kosulys ryjant, kreipkitės į gydytoją;
- sumažėjusi antinksčių liaukų gaminamų hormonų sekrecija.

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

- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

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

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

- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje, dėl to gali atsirasti kraujosruvos ir pasunkėti žaizdų gijimas;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas; susilpnėjusi skydliaukės veikla (nuovargis, svorio priaugis, vidurių užkietėjimas, šalčio pojūtis, sausa oda) ir pakitę kraujo tyrimų rezultatai, rodantys (padidėjusį) skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumą;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) kalio kiekis ir (sumažėjęs) kalcio kiekis;
- pakitę kraujo tyrimų rezultatai: (sumažėjęs) magnio kiekis ir (padidėjęs) cholesterolio kiekis; apetito praradimas arba svorio kritimas;
- sutrikęs miegas;
- svaigulio pojūtis;
- galvos skausmas; kraujavimas (daugiausia iš nosies, tačiau taip pat kitų tipų kraujavimas, pvz., kraujas šlapime, kraujosruvos, kraujavimas iš dantenu ar žarnos sienelės);
- aukštas kraujospūdis;
- užkimęs balsas;
- pykinimas ir vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nevirškinimas;
- sausa, perštinti ar uždegimo paveikta burna, keistas skonio jutimas;
- padidėjęs lipazės ir amilazės (virškinime dalyvaujančių fermentų) aktyvumas;
- kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų pokyčiai; plaštakų ir pėdų odos paraudimas, skausmingumas ir patinimas (delnų-padų eritrodizestezijs);
- išbėrimas;
- nugaros skausmas;
- sąnarių arba raumenų skausmas; pakitę šlapimo tyrimų rezultatai, rodantys (padidėjusį) baltymo kiekį;
- pakitę inkstų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai ir inkstų nepakankamumas;
- didelio nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- kojų patinimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- šlapimo takų infekcijos (dažnesnis šlapinimasis ir skausmas šlapinantis);
- kūno skysčių netekimas (dehidratacija);
- smarkus širdies plakimas;
- širdies sutrikimai arba kraujo krešuliai plaučiuose (pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas) ar kituose organuose, kurie gali pasireikšti krūtinės skausmu ar spaudimu, rankų, nugaros, kaklo ar žandikaulio skausmu, dusuliu, greitu ar nereguliariu širdies ritmu, kosuliu, melsva lūpų ar pirštų spalva ir dideliu nuovargiu;
- žemas kraujospūdis;
- kasos uždegimas;
- gaubtinės žarnos uždegimas (kolitas);
- pilvo pūtimas arba dujų šalinimasis iš žarnyno;
- tulžies pūslės uždegimas;
- sausa oda, odos sustorėjimas ir niežulys;
- plaukų slinkimas;
- bloga savijauta;
- sumažėjusi antinksčių liaukų gaminamų hormonų sekrecija;
- skylė (perforacija) skrandyje ar žarnyne.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- skausminga infekcija arba dirginimas greta išangės;
- insulto požymiai, įskaitant vienos kūno pusės nutirpimą ar silpnumą, stiprų galvos skausmą, traukulius, sumišimą, sunkumą kalbėti, regėjimo pokyčius ar galvos svaigimą;
- mikroinsultas;
- smarkus kvėpavimo pasunkėjimas ir krūtinės skausmas, kurį sukelia oro nutekėjimas iš plaučio į krūtinę, todėl plautis negali išsipūsti;
- išangės fistulė (kanalėlis, susidarantis tarp išangės ir aplink esančios odos);
- kepenų nepakankamumas arba kepenų pažeidimo požymiai, įskaitant pageltusią odą arba akių baltymų pageltimą (gelta), mieguistumą, sumišimą, prastą koncentraciją;
- žaizdų gijimo problemos.
- kitų tipų fistulės (nenormalūs kanalai tarp skirtingų kūno organų arba tarp odos bei po ja esančios struktūros, pvz., gerklės ir kvėpuojamojo vamzdelio [trachėjos]). Simptomai priklausytų nuo fistulės vietos. Jeigu Jums pasireiškė naujų ar neišprastų simptomų, pvz., kosulys ryjant, kreipkitės į gydytoją.

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

- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Kisplyx

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad 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

Kisplyx sudėtis

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

Kisplyx išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Kisplyx 4 mg kietoji kapsulė: gelsvai raudonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 4 mg“.
- Kisplyx 10 mg kietoji kapsulė: geltonas korpusas ir gelsvai raudonas dangtelis, maždaug 14,3 mm ilgio, ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C“, ant korpuso – „LENV 10 mg“.
- Kapsulės tiekiamos 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
 Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

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
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārštāvniecība
Tel: + 371 67450497

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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 {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

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