

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kisplyx 4 mg твърди капсули  
Kisplyx 10 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Kisplyx 4 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиниб (lenvatinib) (под формата на мезилат).

### Kisplyx 10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (lenvatinib) (под формата на мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

### Kisplyx 4 mg твърди капсули

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

### Kisplyx 10 mg твърди капсули

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

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Kisplyx е показан за лечение на възрастни с напреднал бъбречноклетъчен карцином (БКК):

- в комбинация с пембролизумаб като лечение от първа линия (вж. точка 5.1).
- в комбинация с еверолимус след една предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

#### Дозировка

#### Kisplyx в комбинация с пембролизумаб като първа линия на лечение

Препоръчителната доза ленватиниб е 20 mg (две капсули от 10 mg) перорално веднъж дневно в комбинация с пембролизумаб или 200 mg на всеки 3 седмици, или 400 mg на всеки 6 седмици, приложен като интравенозна инфузия за 30 минути. Дневната доза ленватиниб трябва да се модифицира според нуждите съгласно плана за управление на съотношението доза/токсичност. Лечението с ленватиниб трябва да продължи до прогресиране на заболяването или

неприемлива токсичност. Пембролизумаб трябва да бъде продължен до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максималната продължителност на терапията, както е определено за пембролизумаб.

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

#### Kisplyx в комбинация с еверолимус като втора линия на лечение

Препоръчителната дневна доза леватиниб е 18 mg (една капсула от 10 mg и две капсули от 4 mg) перорално веднъж дневно в комбинация с 5 mg еверолимус веднъж дневно. Дневната доза леватиниб и, ако е необходимо, еверолимус трябва да се модифицира според нуждите съгласно плана за управление на съотношението доза/токсичност.

Вижте КХП за еверолимус за подробна информация относно дозирането на еверолимус.

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

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

#### Корекция на дозата и спиране на леватиниб

Лечението на нежелани реакции може да налага прекъсване на приема, корекция на дозата или спиране на терапията с леватиниб (вж. точка 4.4). Леките до умерено тежки нежелани реакции (напр. степен 1 или 2) по правило не налагат прекъсване на приема на леватиниб, освен при непоносимост на пациента въпреки оптималното лечение.

Тежките (напр. степен 3) или непоносими нежелани реакции налагат прекъсване на приема на леватиниб до подобрене на реакцията от степен 0 до -1 или до изходното ниво.

Трябва да се започне оптимално медикаментозно лечение на гаденето, повръщането и диарията преди каквото и да е прекъсване на терапията или понижаване на дозата леватиниб; стомашно-чревната токсичност обаче трябва да се лекува активно, за да се намали рискът от развитие на бърбечно увреждане или бърбечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

При прояви на токсичност, за които се смята, че са свързани с леватиниб (вж. Таблица 2), при отшумяване/подобрене на нежеланата реакция от степен 0 до -1 или до изходното ниво, лечението трябва да се възобнови с понижена доза леватиниб, както се предлага в Таблица 1.

**Таблица 1 Модификации на дозата от препоръчителната дневна доза леватиниб<sup>a</sup>**

	Доза на леватиниб в комбинация с пембролизумаб	Доза на леватиниб в комбинация с еверолимус
Препоръчителна дневна доза	20 mg перорално веднъж дневно (две капсули от 10 mg)	18 mg перорално веднъж дневно (една капсула от 10 mg плюс две капсули от 4 mg)
Първо понижаване на дозата	14 mg перорално веднъж дневно (една капсула от 10 mg плюс една капсула от 4 mg)	14 mg перорално веднъж дневно (една капсула от 10 mg плюс една капсула от 4 mg)
Второ понижаване на дозата	10 mg перорално веднъж дневно (една капсула от 10 mg)	10 mg перорално веднъж дневно (една капсула от 10 mg)
Трето понижаване на дозата	8 mg перорално веднъж дневно (две капсули от 4 mg)	8 mg перорално веднъж дневно (две капсули от 4 mg)

<sup>a</sup> Има ограничени данни за дози под 8 mg

Когато се използва в комбинация с пембролизумаб, приложението на едното или и на двете лекарства трябва да се спре според случая. Приложението на ленватиниб трябва да се спре, да се намали дозата или да се преустанови според случая. Приложението на пембролизумаб трябва да се спре или преустанови в съответствие с инструкциите в КХП за пембролизумаб. Не се препоръчва намаляване на дозата за пембролизумаб.

При прояви на токсичност, за които се смята, че са свързани с еверолимус, лечението трябва да се прекрати, дозата да се понижи до приложение през ден или да се спре (вж. КХП за еверолимус за препоръки относно коригиране на дозата при конкретни нежелани реакции).

При прояви на токсичност, за които се смята, че са свързани и с ленватиниб, и с еверолимус, дозата ленватиниб трябва да се понижи (вж. Таблица 1) преди да се понижи дозата еверолимус.

Всички лечения трябва да се прекратят в случай на животозастрашаващи реакции (напр. степен 4) с изключение на лабораторни отклонения, за които се смята, че не са животозастрашаващи, в който случай те трябва да се лекуват като тежки реакции (напр. степен 3).

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

**Таблица 2 Нежелани реакции, изискващи модификации на дозата ленватиниб**

Нежелана реакция	Тежест	Действие	Понижаване на дозата и повторно започване на ленватиниб
Хипертония	Степен 3 (въпреки оптималната антихипертензивна терапия)	Прекъсване	Отшумява до степен 0,1 или 2. Вижте подробните указания в Таблица 3 в точка 4.4
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Протеинурия	$\geq 2$ g/24 часа	Прекъсване	Отшумява до под 2 g/24 часа
Нефрозен синдром	-----	Спиране	Не започвайте отново
Бъбречно увреждане или недостатъчност	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4*	Спиране	Не започвайте отново
Сърдечна дисфункция	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
PRES/RPLS	Всяка степен	Прекъсване	Помислете за повторно започване при понижена доза, ако отшуми до степен 0-1
Хепатотоксичност	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4*	Спиране	Не започвайте отново
Артериална тромбоемболия	Всяка степен	Спиране	Не започвайте отново
Хеморагия	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Стомашно-чревна перфорация или фистула	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Фистула, различна от стомашно-чревна	Степен 4	Спиране	Не започвайте отново
Удължаване на QT интервала	>500 ms	Прекъсване	Отшумява до <480 ms или изходното ниво

Нежелана реакция	Тежест	Действие	Понижаване на дозата и повторно започване на левватиниб
Диария	Степен 3	Прекъсване	Отшумява до степен 0-1 или до изходното ниво
	Степен 4 (въпреки медикаментозното лечение)	Спиране	Не започвайте отново

\*Степен 4 лабораторни отклонения, за които се смята, че не са животозастрашаващи, могат да се контролират като тежки реакции (напр. степен 3)

### Специални популации

За информация относно клиничния опит с комбинирано лечение с левватиниб и пембролизумаб вижте точка 4.8.

Пациенти на възраст  $\geq 65$  години с хипертония на изходно ниво или тези с бъбречно увреждане изглежда, че имат намалена поносимост към левватиниб (вж. точка 4.8)

Липсват данни за комбинацията на левватиниб и еверолимус при повечето от специалните популации. Следната информация е получена от клиничния опит с левватиниб като самостоятелно средство при пациенти с диференциран тироиден карцином (ДТК; вж. КХП на Lenvima).

Всички пациенти освен тези с тежко чернодробно или бъбречно увреждане (вж. по-долу) трябва да започнат лечението с препоръчителната доза 20 mg левватиниб веднъж дневно с пембролизумаб или 18 mg левватиниб с 5 mg еверолимус, приемана веднъж дневно, както е показано, след което дозата трябва допълнително да се коригира въз основа на индивидуалната поносимост.

### Пациенти с хипертония

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

### Пациенти с чернодробно увреждане

Налични са ограничени данни за комбинацията от левватиниб с пембролизумаб при пациенти с чернодробно увреждане. Не се налага коригиране на началната доза на комбинацията въз основа на чернодробната функция при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) препоръчителната начална доза левватиниб е 10 mg, приемана веднъж дневно. Вижте КХП за пембролизумаб за дозиране при пациенти с чернодробно увреждане. Възможно е да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Комбинацията трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако очакваната полза надвишава риска (вж. точка 4.8).

Липсват данни за комбинацията на левватиниб и еверолимус при пациенти с чернодробно увреждане. Не са необходими корекции на началната доза от комбинацията въз основа на чернодробната функция при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено тежко (Child-Pugh B) чернодробно увреждане. При пациенти с тежко (Child-Pugh C) чернодробно увреждане препоръчителната начална доза левватиниб е 10 mg, приемана веднъж дневно в комбинация с дозата еверолимус, препоръчана за пациенти с тежко чернодробно увреждане в КХП на еверолимус. Може да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Комбинацията трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако очакваната полза надвишава риска (вж. точка 4.8).

### Пациенти с бъбречно увреждане

Не са необходими корекции на началната доза въз основа на бъбречната функция при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане препоръчителната начална доза е 10 mg ленватиниб, приемана веднъж дневно. Направете справка с КХП за пембролизумаб или еверолимус за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане. Може да са необходими допълнителни корекции на дозата въз основа на индивидуалната поносимост. Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност не са проучвани и затова не се препоръчва употребата на ленватиниб при тези пациенти (вж. точка 4.8).

### Пациенти в старческа възраст

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

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ленватиниб при деца на възраст от 2 до <18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Ленватиниб не трябва да се използва при деца под 2-годишна възраст поради съображения за безопасност, установени в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

### Етнически произход

Не е необходима корекция на началната доза въз основа на расата (вж. точка 5.2). Наличните към момента данни са описани в точка 4.8.

### Телесно тегло под 60 kg

Не са необходими корекции на началната доза въз основа на телесното тегло. Има ограничени данни за лечението с ленватиниб в комбинация с еверолимус при пациенти с телесно тегло под 60 kg с БКК (вж. точка 4.8).

### Функционален статус

Пациенти с функционален статус по ECOG (Източна кооперативна група по онкология, Eastern Cooperative Oncology Group) 2 или по-висок са изключени от проучването 205 при БКК (вж. точка 5.1). Пациенти с ФСК (функционален статус по Karnofsky) <70 са изключени от проучване 307 (CLEAR). При тези пациенти не е правена оценка на съотношението полза/риск.

### Начин на приложение

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

Капсулите ленватиниб могат да се гълтат цели с вода или да се прилагат като суспензия, приготвена чрез диспергиране на цялата(лите) капсула(и) във вода, ябълков сок или мляко. Суспензията може да се прилага перорално или чрез сонда за хранене. Ако се прилага чрез сонда за хранене, тогава суспензията трябва да се приготви с вода (вж. точка 6.6 за приготвяне и приложение на суспензията).

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

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1  
Кърмене (вж. точка 4.6)

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Хипертония

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщава за хипертония, настъпваща обикновено рано в хода на лечението (вж. точка 4.8). Кръвното налягане (КН) трябва да бъде добре контролирано преди лечение с ленватиниб и ако е известно, че пациентите са хипертоници, те трябва да бъдат на стабилна доза антихипертензивна терапия за най-малко една седмица преди лечението с ленватиниб. Съобщава се за сериозни усложнения, свързани с лошо контролиране на хипертонията, включително аортна дисекация. Ранното откриване и ефективното лечение на хипертонията са важни за свеждане до минимум на необходимостта от прекъсване и понижаване на дозата ленватиниб. Приложение на антихипертензивни средства трябва да се започне веднага, щом се потвърди повишено КН. КН трябва да се проследява след 1 седмица лечение с ленватиниб, после на всеки 2 седмици през първите 2 месеца, а след това ежесечно. Изборът на антихипертензивно лечение трябва да бъде индивидуализиран спрямо клиничните обстоятелства при пациента и да следва стандартната медицинска практика. При пациенти, които преди това са били нормотензивни, трябва да се започне монотерапия с един от класовете антихипертензивни средства, когато се констатира повишено КН. При пациентите, които вече са на антихипертензивен лекарствен продукт, дозата на прилаганото средство може да бъде повишена, ако е уместно, или трябва да се добави едно или повече средства от друг клас антихипертензивни лекарства. Когато е необходимо, хипертонията трябва да се лекува както е препоръчано в Таблица 3.

**Таблица 3 Препоръчително лечение на хипертонията**

Ниво на кръвното налягане (КН)	Препоръчително действие
Систолно КН $\geq 140$ mmHg до $< 160$ mmHg или диастолно КН $\geq 90$ mmHg до $< 100$ mmHg	Да се продължи ленватиниб и да се започне антихипертензивна терапия, ако все още не се приема.  ИЛИ Да се продължи ленватиниб и да се повиши дозата на текущата антихипертензивна терапия или да се започне допълнителна антихипертензивна терапия.
Систолно КН $\geq 160$ mmHg или диастолно КН $\geq 100$ mmHg, независимо от оптималната антихипертензивна терапия	1. Да се спре временно ленватиниб. 2. Когато систолното КН $\leq 150$ mmHg, диастолното КН $\leq 95$ mmHg и пациентът е бил на стабилна доза антихипертензивна терапия за поне 48 часа, да се започне отново ленватиниб с понижена доза (вж. точка 4.2).
Животозастрашаващи последствия (малигнена хипертония, неврологичен дефицит или хипертонична криза)	Показана е спешна интервенция. Да се спре ленватиниб и да се започне подходящо медикаментозно лечение.

### Аневризми и артериални дисекации

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

### Жени с детероден потенциал

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

### Протеинурия

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщава за протеинурия, обикновено настъпваща рано в хода на лечението (вж. точка 4.8). Белтъкът в урината трябва да се проследява редовно. Ако чрез лентовия тест се открие протеинурия  $\geq 2+$ , може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2). При пациенти, използващи ленватиниб, се съобщават случаи на нефрозен синдром. Ленватиниб трябва да се спре в случай на нефрозен синдром.

### Бъбречна недостатъчност и увреждане

При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщават случаи на бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Определеният основен рисков фактор е дехидратацията и/или хиповолемията поради стомашно-чревна токсичност. Стомашно-чревната токсичност трябва да се лекува активно, за да се понижи рискът от развитие на бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност. Трябва да се подхожда предпазливо при пациенти, получаващи средства, които действат върху ренин-ангиотензин алдостероновата система, като се има предвид потенциално по-високия риск от остра бъбречна недостатъчност при лечение с комбинацията. Може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

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

### Сърдечна дисфункция

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

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

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



## Хепатотоксичност

Най-често съобщаваните, свързани с черния дроб, нежелани реакции при пациенти, лекувани с ленватиниб, включват повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на аспартат аминотрансферазата и повишение на билирубина в кръвта. При пациенти, лекувани с ленватиниб, се съобщават чернодробна недостатъчност и остър хепатит (<1%; вж. точка 4.8). Случаите на чернодробна недостатъчност обикновено се съобщават при пациенти с прогресиращи чернодробни метастази. Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват преди започване на лечението, после на всеки 2 седмици през първите 2 месеца и след това ежемесечно по време на лечението. В случай на хепатотоксичност може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Ако пациентите имат тежко чернодробно увреждане, началната доза ленватиниб трябва да се коригира (вж. точки 4.2 и 5.2).

## Артериална тромбоемболия

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

## Хеморагия

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

В случай на кървене може да се наложи прекъсване, корекция на дозата или спиране на лечението (вж. точка 4.2, Таблица 2).

## Стомашно-чревна перфорация и образуване на фистула

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

## Фистула, различна от стомашно-чревна

Пациентите могат да са с повишен риск от развитие на фистули, когато се лекуват с ленватиниб. Случаи на образуване или уголемяване на фистули, които засягат други части на тялото, различни от стомаха или червата, се наблюдават в клиничните изпитвания и от постмаркетинговия опит (напр. фистули на трахеята, трахео-езофагеални фистули, на хранопровода, кожни фистули и фистули на женския генитален тракт). В допълнение се

съобщава за пневмоторакс със и без ясно доказателство за бронхоплеврална фистула. В някои случаи се съобщава за развитие на фистула и пневмоторакс във връзка с туморна регресия или некроза. Предхождащи хирургична намеса и лъчелечение може да бъдат допринасящи рискови фактори. Белодробните метастази могат също да увеличат риска от пневмоторакс. Ленватиниб не трябва да се започва при пациенти с фистула, за да се избегне влошаване, и ленватиниб трябва да се прекрати окончателно при пациенти със засягане на хранопровода или трахеобронхиалния тракт и при всякаква фистула степен 4 (вж. точка 4.2). Има ограничена информация за прилагането на прекъсване или намаляване на дозата при лечението на други събития, но в някои случаи се наблюдава влошаване и трябва да се подхожда предпазливо. Като други средства от същия клас, ленватиниб може да повлияе негативно процеса на заздравяване на рани.

#### Удължаване на QT интервала

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

Електролитните нарушения като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия увеличават риска от удължаване на QT интервала, следователно електролитните нарушения трябва да се проследяват и коригират при всички пациенти преди започване на лечението. По време на лечението трябва да се помисли за периодично проследяване на ЕКГ и електролитите (магнезий, калий и калций). Нивата на калций в кръвта трябва да се наблюдават най-малко всеки месец и, когато е необходимо, трябва да се набавя калций по време на лечението с ленватиниб. Приложението на ленватиниб трябва да бъде прекъснато или дозата да се коригира според нуждите в зависимост от тежестта, наличието на изменения в ЕКГ и персистирането на хипокалиемията.

#### Нарушение на супресията на тиреостимулиращия хормон/Тиреоидна дисфункция

При пациентите, лекувани с ленватиниб, се съобщава хипотиреозидизъм (вж. точка 4.8). Тиреоидната функция трябва да се наблюдава преди започване на лечението и периодично през цялото лечение с ленватиниб. Хипотиреозидизмът трябва да се лекува в съответствие със стандартната медицинска практика, за да се запази еутиреоидно състояние.

Ленватиниб нарушава екзогенната супресия на щитовидната жлеза (вж. точка 4.8). Нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH) трябва да се проследяват редовно и приложението на тиреоиден хормон трябва да се коригира, за да се достигнат подходящите нива на TSH според терапевтичната цел за пациента.

#### Диария

При пациенти, лекувани с ленватиниб, често се съобщава за диария, обикновено възникваща рано в хода на лечение (вж. точка 4.8). Трябва да се приложи незабавно медикаментозно лечение на диарията, за да се предотврати дехидратация. Ленватиниб трябва да се спре в случай на персистиране на диария степен 4 въпреки медикаментозното лечение.

#### Усложнения при заздравяване на рани

Не са провеждани официални проучвания за ефекта на ленватиниб върху заздравяването на рани. При пациенти, получаващи ленватиниб, се съобщава за нарушено заздравяване на рани.

Трябва да се обмисли временно прекъсване на приема на ленватиниб при пациенти, които са подложени на големи хирургични операции. Клиничният опит относно времето за възобновяване на приема на ленватиниб след голяма хирургична операция е ограничен. Затова решението за възобновяване на приема на ленватиниб след голяма хирургична операция трябва да се основава на клиничната преценка за това дали раната зараства достатъчно добре.

#### Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

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

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

#### Специални популации

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

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на други лекарствени продукти върху ленватиниб

##### Химиотерапевтични средства

Едновременното приложение на ленватиниб, карбоплатин и паклитаксел няма значимо въздействие върху фармакокинетиката на което и да е от тези 3 вещества. Също така при пациенти с БКК фармакокинетиката на ленватиниб не се е повлияла значително от съпътстващо приложение на еверолимус.

#### Ефект на ленватиниб върху други лекарствени продукти

##### Субстрати на CYP3A4

Клинично проучване за лекарствени взаимодействия (ЛВ) при пациенти с ракови заболявания показва, че плазмените концентрации на мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4 и P-gp) не се променят в присъствието на ленватиниб. Също така при пациенти с БКК фармакокинетиката на еверолимус не се е повлияла значително от съпътстващо приложение на ленватиниб. Следователно не се очаква да има значими лекарствени взаимодействия между ленватиниб и други субстрати на CYP3A4/P-gp.

### Перорални контрацептиви

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

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жените

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

### Бременност

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

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

### Кърмене

Не е известно дали ленватиниб се екскретира в кърмата. Ленватиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените или кърмачетата и затова ленватиниб е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

### Фертилитет

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

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на ленватиниб се основава на сборни данни от 497 пациенти с БКК, лекувани с ленватиниб в комбинация с пембролизумаб, включително проучване 307 (CLEAR); сборни данни от 623 пациенти с БКК, лекувани с ленватиниб в комбинация с еверолимус: 458 пациенти с ДТК и 496 пациенти с ХЦК, лекувани с ленватиниб като монотерапия.

### Ленватиниб в комбинация с пембролизумаб при БКК

Профилът на безопасност на ленватиниб в комбинация с пембролизумаб се основава на данни от 497 пациенти с БКК. Най-често съобщаваните нежелани реакции (възникващи при  $\geq 30\%$  от пациентите) са диария (61,8%), хипертония (51,5%), умора (47,1%), хипотиреоидизъм (45,1%),

намален апетит (42,1%), гадене (39,6%), стоматит (36,6%), протеинурия (33,0%), дисфония (32,8%) и артралгия (32,4%).

Най-честите тежки (степен  $\geq 3$ ) нежелани реакции ( $\geq 5\%$ ) са хипертония (26,2%), повишена липаза (12,9%), диария (9,5%), протеинурия (8,0%), повишена амилаза (7,6%), намалено тегло (7,2%) и умора (5,2%).

Спирането на ленватиниб, пембролизумаб или и двете поради нежелана реакция е настъпило при 33,4% от пациентите; 23,7% ленватиниб и 12,9% и двете лекарства. Най-честите нежелани реакции ( $\geq 1\%$ ), водещи до прекратяване на ленватиниб, пембролизумаб или и двете, са инфаркт на миокарда (2,4%), диария (2,0%), протеинурия (1,8%) и обрив (1,4%). Нежеланите реакции, които най-често водят до прекратяване на ленватиниб ( $\geq 1\%$ ), са инфаркт на миокарда (2,2%), протеинурия (1,8%) и диария (1,0%).

Прекъсване на приложението на ленватиниб, пембролизумаб или и двете поради нежелана реакция са настъпили при 80,1% от пациентите; ленватиниб е прекъснат при 75,3% и двете лекарства при 38,6% от пациентите. Дозата на ленватиниб е намалена при 68,4% от пациентите. Най-честите нежелани реакции ( $\geq 5\%$ ), водещи до намаляване на дозата или прекъсване на ленватиниб, са диария (25,6%), хипертония (16,1%), протеинурия (13,7%), умора (13,1%), намален апетит (10,9%), синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (ППЕ) (10,7%), гадене (9,7%), астения (6,6%), стоматит (6,2%), повишена липаза (5,6%) и повръщане (5,6%).

#### Ленватиниб в комбинация с еверолимус при БКК

Профилът на безопасност на ленватиниб в комбинация с еверолимус се основава на данни от 623 пациенти

Най-често съобщаваните нежелани реакции (настъпващи при  $\geq 30\%$  от пациентите), са диария (69,0%), умора (41,9%), хипертония (41,7%), понижен апетит (41,6%), стоматит (40,6%), гадене (38,8%), протеинурия (34,2%), повръщане (32,7%) и загуба на тегло (31,3%).

Най-честите тежки (степен  $\geq 3$ ) нежелани реакции ( $\geq 5\%$ ) са хипертония (19,3%), диария (13,8%), протеинурия (8,8%), умора (7,1%), понижен апетит (6,3%) и загуба на тегло (5,8%).

Прекратяване на ленватиниб, еверолимус или и двете лекарства поради нежелана реакция настъпва при 27,0% от пациентите; 21,7% ленватиниб и 18,7% и двете лекарства. Най-честите нежелани реакции ( $\geq 1\%$ ), водещи до прекратяване на ленватиниб, еверолимус или и двете лекарства, са протеинурия (2,7%), диария (1,0%) и понижен апетит (1,0%). Нежеланата реакция, която най-често води до прекратяване на ленватиниб ( $\geq 1\%$ ), е протеинурия (2,1%).

Прекъсване на приема на ленватиниб, еверолимус или и двете лекарства поради нежелана реакция се наблюдава при 82,2% от пациентите; при пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, ленватиниб е прекъснат при 74,3%, а двете лекарства – при 71,9% от пациентите. Най-честите нежелани реакции ( $\geq 5\%$ ), водещи до намаляване на дозата или прекъсване на приема на ленватиниб, са диария (30,4%), умора (15,3%), протеинурия (14,7%), понижен апетит (13,4%), стоматит (13,2%), гадене (10,9%), повръщане (10,2%), хипертония (9,2%), астения (7,9%), понижен брой на тромбоцитите (5,7%) и загуба на тегло (5,1%).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани при клиничните изпитвания и съобщени от постмаркетинговата употреба на ленватиниб, са изброени в Таблица 4. Нежеланите реакции, за които е известно, че настъпват при ленватиниб или компонентите на комбинираната терапия, приложени самостоятелно, може да настъпят по време на лечение с тези лекарствени продукти в комбинация дори ако тези реакции не са съобщени при клинични проучвания с комбинирана терапия.

За допълнителна информация за безопасност, когато ленватиниб се прилага в комбинация, направете справка с КХП на съответните компоненти на комбинираната терапия.

Честотите се дефинират като:

- Много чести  $(\geq 1/10)$
- Чести  $(\geq 1/100$  до  $< 1/10)$
- Нечести  $(\geq 1/1000$  до  $< 1/100)$
- Редки  $(\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000)$
- Много редки  $(< 1/10\ 000)$
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

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

**Таблица 4 Нежелани реакции, съобщавани при пациентите, лекувани с ленватиниб**

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Ленватиниб монотерапия	Комбинация с еверолимус	Комбинация с пембролизумаб
<b>Инфекции и инфестации</b>			
Много чести	Инфекция на пикочните пътища		
Чести		Инфекция на пикочните пътища	Инфекция на пикочните пътища
Нечести	Перинеален абсцес	Перинеален абсцес	Перинеален абсцес
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
Много чести	Тромбоцитопения <sup>‡</sup> Лимфопения <sup>‡</sup> Левкопения <sup>‡</sup> Неутропения <sup>‡</sup>	Тромбоцитопения <sup>‡</sup> Лимфопения <sup>‡</sup> Левкопения <sup>‡</sup> Неутропения <sup>‡</sup>	Тромбоцитопения <sup>‡</sup> Лимфопения <sup>‡</sup> Левкопения <sup>‡</sup> Неутропения <sup>‡</sup>
Нечести	Инфаркт на далака		
<b>Нарушения на ендокринната система</b>			
Много чести	Хипотиреоидизъм* Повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта* <sup>‡</sup>	Хипотиреоидизъм* Повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта* <sup>‡</sup>	Хипотиреоидизъм* Повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта* <sup>‡</sup>
Чести			Надбъбречна недостатъчност
Нечести	Надбъбречна недостатъчност	Надбъбречна недостатъчност	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
Много чести	Хипокалциемия* <sup>‡</sup> Хипокалиемия <sup>‡</sup> Хипомагниемия <sup>‡</sup> Хиперхолестеролемия <sup>‡</sup> Понижаване на теглото Понижен апетит	Хипокалциемия <sup>‡</sup> Хипокалиемия <sup>‡</sup> Хипомагниемия <sup>‡</sup> Хиперхолестеролемия* <sup>‡</sup> Понижаване на теглото Понижен апетит	Хипокалциемия <sup>‡</sup> Хипокалиемия <sup>‡</sup> Хипомагниемия <sup>‡</sup> Хиперхолестеролемия* <sup>‡</sup> Понижаване на теглото Понижен апетит
Чести	Дехидратация	Дехидратация	Дехидратация
<b>Психични нарушения</b>			
Много чести	Безсъние	Безсъние	Безсъние

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Леватиниб монотерапия	Комбинация с еверолимус	Комбинация с пембролизумаб
<b>Нарушения на нервната система</b>			
Много чести	Замайване Главоболие Дисгеузия	Главоболие Дисгеузия	Замаяност Главоболие Дисгеузия
Чести	Мозъчно-съдов инцидент <sup>†</sup>	Замаяност	
Нечести	Синдром на постериорна обратима енцефалопатия Монопареза Транзиторна исхемична атака	Мозъчно-съдов инцидент <sup>†</sup> Транзиторна исхемична атака	Мозъчно-съдов инцидент Синдром на постериорна обратима енцефалопатия Транзиторна исхемична атака
<b>Сърдечни нарушения</b>			
Чести	Миокарден инфаркт <sup>a,†</sup> Сърдечна недостатъчност Удължен QT интервал на електрокардиограмата Понижена фракция на изтласкване	Миокарден инфаркт <sup>a,†</sup> Сърдечна недостатъчност <sup>†</sup> Удължен QT интервал на електрокардиограмата	Миокарден инфаркт <sup>a</sup> Удължен QT интервал на електрокардиограмата
Нечести		Понижена фракция на изтласкване	Сърдечна недостатъчност <sup>†</sup> Понижена фракция на изтласкване
<b>Съдови нарушения</b>			
Много чести	Хеморагия <sup>b, *, †</sup> Хипертония <sup>b, *</sup> Хипотония	Хеморагия <sup>b, *, †</sup> Хипертония <sup>b, *</sup>	Хеморагия <sup>b, *, †</sup> Хипертония <sup>b, *</sup>
Чести		Хипотония	Хипотония
С неизвестна честота	Аневризми и артериални дисекации	Аневризми и артериални дисекации	Аневризми и артериални дисекации
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>			
Много чести	Дисфония	Дисфония	Дисфония
Чести	Белодробен емболизъм <sup>†</sup>	Белодробен емболизъм Пневмоторакс	Белодробен емболизъм
Нечести	Пневмоторакс		Пневмоторакс
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>			
Много чести	Диария* Стомашно-чревни и коремни болки <sup>Г</sup> Повръщане Гадене Възпаление на устата <sup>с</sup> Болка в устата <sup>ж</sup> Запек Диспепсия Сухота в устата Повишена липаза <sup>‡</sup> Повишена амилаза <sup>‡</sup>	Диария* Стомашно-чревни и коремни болки <sup>Г</sup> Повръщане Гадене Възпаление на устата <sup>с</sup> Болка в устата <sup>ж</sup> Запек Диспепсия Повишена липаза <sup>‡</sup> Повишена амилаза <sup>‡</sup>	Диария* Стомашно-чревни и коремни болки <sup>Г</sup> Повръщане Гадене Възпаление на устата <sup>с</sup> Болка в устата <sup>ж</sup> Запек Диспепсия Сухота в устата Повишена липаза <sup>‡</sup> Повишена амилаза <sup>‡</sup>

Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Леватиниб монотерапия	Комбинация с еверолимус	Комбинация с пембролизумаб
Чести	Анална фистула Флатуленция Стомашно-чревна перфорация	Сухота в устата Флатуленция Стомашно-чревна перфорация	Панкреатит* Колит Флатуленция Стомашно-чревна перфорация
Нечести	Панкреатит* Колит	Панкреатит* Анална фистула Колит	Анална фистула
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
Много чести	Повишен билирубин в кръвта*. <sup>‡</sup> Хипоалбуминемия*. <sup>‡</sup> Повишена аланин аминотрасфераза*. <sup>‡</sup> Повишена аспартат аминотрасфераза*. <sup>‡</sup> Повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>‡</sup> Повишена гама-глутамилтрансфераза <sup>‡</sup>	Хипоалбуминемия*. <sup>‡</sup> Повишена аланин-аминотрасфераза <sup>‡</sup> Повишена аспартат-аминотрасфераза <sup>‡</sup> Повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>‡</sup>	Повишен билирубин в кръвта <sup>‡</sup> Хипоалбуминемия <sup>‡</sup> Повишена аланин-аминотрасфераза <sup>‡</sup> Повишена аспартат-аминотрасфераза <sup>‡</sup> Повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>‡</sup>
Чести	Чернодробна недостатъчност <sup>3,†</sup> Чернодробна енцефалопатия <sup>ii, †</sup> Холецистит Абнормна чернодробна функция	Холецистит Абнормна чернодробна функция Повишена гама-глутамилтрансфераза Повишен билирубин в кръвта*. <sup>‡</sup>	Холецистит Абнормна чернодробна функция Повишена гама-глутамилтрансфераза
Нечести	Хепатоцелуларно увреждане/хепатит <sup>ii</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>3, †</sup> Чернодробна енцефалопатия <sup>ii</sup>	Чернодробна недостатъчност <sup>3,†</sup> Чернодробна енцефалопатия <sup>ii</sup> Хепатоцелуларно увреждане/хепатит <sup>ii</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
Много чести	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия Обрив Алопеция	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия Обрив	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия Обрив
Чести	Хиперкератоза	Алопеция	Хиперкератоза Алопеция
Нечести		Хиперкератоза	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
Много чести	Болка в гърба Артралгия Миалгия Болка в крайниците Мускулно-скелетна болка	Болка в гърба Артралгия	Болка в гърба Артралгия Миалгия Болка в крайниците Мускулно-скелетна болка
Чести		Миалгия Болка в крайник Мускуло-скелетна болка	
Нечести	Остеонекроза на челюстта	Остеонекроза на челюстта	



Системо-органен клас (MedDRA терминология)	Ленватиниб монотерапия	Комбинация с еверолимус	Комбинация с пембролизумаб
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
Много чести	Протеинурия* Повишен креатинин в кръвта <sup>‡</sup>	Протеинурия* Повишен креатинин в кръвта <sup>‡</sup>	Протеинурия* Повишен креатинин в кръвта <sup>‡</sup>
Чести	Бъбречна недостатъчност <sup>к, *, †</sup> Бъбречно увреждане* Повишен креатинин в кръвта	Бъбречна недостатъчност <sup>к, *, †</sup> Бъбречно увреждане* Повишен креатинин в кръвта	Бъбречна недостатъчност <sup>к, *</sup> Повишен креатинин в кръвта
Нечести	Нефротичен синдром		Нефротичен синдром Бъбречно увреждане*
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
Много чести	Умора Астения Периферен оток	Умора Астения Периферен оток	Умора Астения Периферен оток
Чести	Отпадналост	Отпадналост	Отпадналост
Нечести	Нарушено зарастване	Нарушено зарастване Фистула, различна от стомашно-чревна <sup>1</sup>	Нарушено зарастване Фистула, различна от стомашно-чревна <sup>1</sup>
С неизвестна честота	Фистула, различна от стомашно-чревна <sup>1</sup>		

§: Честотата на нежеланите реакции, представени в Таблица 4, може да не се дължи изцяло на ленватиниб, а може да има принос на подлежащите заболявания или други лекарствени продукти, използвани в комбинация.

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

†: Включва случаи с летален изход.

‡: Честота, базирана на лабораторни данни.

Следните термини са комбинирани:

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

б: Включва всички термини за хеморагия:

Термините за хеморагия, която е настъпила при 5 или повече пациенти с БКК при ленватиниб плюс пембролизумаб са: епистаксис, хематурия, контузия, кръвене от венците, ректална хеморагия, хемоптиза, екхимози и хематохезия.

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

г: Стомашно-чревна и коремна болка включват: коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, болезненост на корема, епигастрален дискомфорт и стомашно-чревна болка.

д: Възпалението на устата включва: афтозен стоматит, афтозна язва, гингивална ерозия, гингивална язва, образуване на мехури по лигавицата на устната кухина, стоматит, глосит, язви в устата и възпаление на лигавицата.

е: Болка в устата включва: болка в устата, глосодиния, гингивална болка, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка и дискомфорт на езика.

ж: Панкреатит включва: панкреатит и остър панкреатит.

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

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

й: Хепатоцелуларно увреждане и хепатит включват: лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, чернодробна стеатоза и холестатично чернодробно увреждане.

к: Бъбречна недостатъчност включва: остра преренална недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, остро бъбречно увреждане и бъбречна тубулна некроза.

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

## Описание на подбрани нежелани реакции

### Хипертония (вж. точка 4.4)

В CLEAR (вж. точка 5.1) хипертония се съобщава при 56,3% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 42,6% от пациентите в групата, лекувана със сунитиниб. Честотата на хипертония, коригирана спрямо експозицията, е била 0,65 епизода на пациентогодина в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 0,73 епизода на пациентогодина в групата, лекувана със сунитиниб. Средното време до началото при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, е 0,7 месеца. Реакции степен 3 или по-висока са настъпили при 28,7% от групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, в сравнение с 19,4% от групата, лекувана със сунитиниб. При 16,8% от пациентите с хипертония са извършени промени на дозата ленватиниб (9,1% прекъсване на приложението и 11,9% намаляване на дозата). При 0,9% от пациентите хипертонията е довела до окончателно прекратяване на лечението с ленватиниб.

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, хипертония се съобщава при 42,5% от пациентите (честотата на хипертония степен 3 или степен 4 е 19,7%). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 9,8% от пациентите с хипертония са с корекции на дозата ленватиниб (5,3% понижаване на дозата и 6,2% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 0,9% от пациентите. Медианата на времето до появата на събития на хипертония при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 0,5 месеца.

### Протеинурия (вж. точка 4.4)

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, протеинурия се съобщава при 34,8% от пациентите (9,0% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 15,1% от пациентите с протеинурия са с корекции на дозата ленватиниб (9,6% понижаване на дозата и 9,8% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 2,1% от пациентите. Медианата на времето до появата на събития на протеинурия при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 1,4 месеца.

### Бъбречна недостатъчност и увреждане (вж. точка 4.4)

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, 1,3% от пациентите развиват бъбречна недостатъчност (0,6% степен  $\geq 3$ ) и 5,3% развиват остро бъбречно увреждане (2,7% степен  $\geq 3$ ). Бъбречни събития се съобщават при 17,2% от пациентите (4,3% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 5,5% от пациентите с бъбречни събития са с корекции на дозата ленватиниб (2,3% понижаване на дозата и 4,0% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 1,9% от пациентите. Медианата на времето до появата на бъбречни събития при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 3,5 месеца.

### Сърдечна дисфункция (вж. точка 4.4)

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, сърдечна дисфункция се съобщава при 3,5% от пациентите (1,8% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 0,9% от пациентите със сърдечна дисфункция са с корекции на дозата ленватиниб (0,4% понижаване на дозата и 0,8% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 0,6% от пациентите. Медианата на времето до появата на събития на сърдечна дисфункция при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 3,6 месеца.

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

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, е наблюдавано 1 събитие на 1 PRES (степен 2), възникнало след 1,3 месеца лечение, за което не са били необходими корекции на дозата или прекратяване на приема.

Хепатотоксичност (вж. точка 4.4)

При CLEAR (вж. точка 5.1) най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с черния дроб, в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, са повишаване на нивата на чернодробните ензими, включително повишаване на аланин аминотрансферазата (11,9%), аспартат аминотрансферазата (11,1%) и кръвния билирубин (4,0%). Подобни събития се наблюдават в групата, лекувана със сунитиниб, съответно при 10,3%, 10,9% и 4,4%. Средното време до началото на чернодробните събития е 3,0 месеца (всяка степен) в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 0,7 месеца в групата, лекувана със сунитиниб. Честотата на хепатотоксичните събития, коригирана спрямо експозицията, е 0,39 епизода на пациентогодина в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 0,46 епизода на пациентогодина в групата, лекувана със сунитиниб. Чернодробни реакции степен 3 се наблюдават при 9,9% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 5,3% от пациентите, лекувани със сунитиниб. Свързаните с черния дроб реакции са довели до прекъсване на приложението и намаляване на дозата ленватиниб съответно при 8,5% и 4,3% от пациентите и до окончателно прекъсване на ленватиниб при 1,1% от пациентите.

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с черния дроб, са повишени нива на чернодробните ензими, включително повишена аланин аминотрансфераза (11,9%), аспартат аминотрансфераза (11,4%) и повишена гама-глутамилтрансфераза (2,7%). Свързани с черния дроб реакции степен 3 възникват при 6,1% от пациентите лекувани с ленватиниб плюс еверолимус. При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 6,0% от пациентите с хепатотоксичност са с корекции на дозата ленватиниб (2,8% понижаване на дозата и 4,2% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 0,9% от пациентите. Медианата на времето до появата на реакции, свързани с черния дроб, при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 1,8 месеца.

Артериална тромбоемболия (вж. точка 4.4)

В CLEAR (вж. точка 5.1) 5,4% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, съобщават за артериални тромбоемболични събития (от които 3,7% са били степен  $\geq 3$ ) в сравнение с 2,1% от пациентите в групата, лекувана със сунитиниб (от които 0,6% са били степен  $\geq 3$ ). Никое от събитията не е било летално. Коригираната спрямо експозицията честота на епизодите на артериални тромбоемболични събития е била 0,04 епизода на пациентогодина в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 0,02 епизода на пациентогодина в групата, лекувана със сунитиниб. Най-често съобщаваното артериално тромбоемболично събитие в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, е бил миокарден инфаркт (3,4%). Един случай на миокарден инфаркт (0,3%) е настъпил в групата, лекувана със сунитиниб. Средното време до началото на артериалните тромбоемболични събития е 10,4 месеца в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб.

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, сърдечни тромбоемболични събития се съобщават при 2,7% от пациентите (2,2% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 0,6% от пациентите с артериални тромбоемболични събития са с корекции на дозата ленватиниб (0,6% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 1,5% от пациентите. Най-често съобщаваните артериални тромбоемболични събития в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, е инфаркт на миокарда (1,3%). Медианата на времето до появата на артериални

тромбоемболични събития при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 6,8 месеца.

#### Хеморагия (вж. точка 4.4)

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, събития на хеморагия се съобщават при 28,6% от пациентите (3,2% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 4,9% от пациентите с хеморагични събития са с корекции на дозата ленватиниб (4,2% понижаване на дозата и 0,8% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 0,6% от пациентите. Най-често съобщаваните хеморагични събития в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус, са епистаксис (19,4%) и хематурия (4,2%). Медианата на времето до появата на събития на хеморагия при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 1,9 месеца.

#### Хипокалциемия (вж. точка 4.4, Удължаване на QT интервала)

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, хипокалциемия се съобщава при 4,8% от пациентите (1,1% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 0,8% от пациентите с хипокалциемия са с корекции на дозата ленватиниб (0,6% прекъсване на приема и 0,4% понижаване на дозата) и това не води до окончателно прекратяване на лечението при никой от пациентите. Медианата на времето до появата на събития на хипокалциемия при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 2,9 месеца.

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

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, събития на СЧ перфорация се съобщават при 3,7% от пациентите (2,9% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 2,1% от пациентите със събития на СЧ перфорация са с корекции на дозата ленватиниб (1,5% прекъсване на приема и 0,6% понижаване на дозата) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 1,1% от пациентите. Медианата на времето до появата на събития на СЧ перфорация при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 3,6 месеца.

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, събития на развиване на фистула се съобщават при 1,0% от пациентите (0,5% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 0,8% от пациентите със събития на СЧ перфорация са с корекции на дозата ленватиниб (0,8% прекъсване на приема) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 0,4% от пациентите. Медианата на времето до появата на събития на образуване на фистула при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 3,7 месеца.

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

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

#### Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4)

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, повишаване на QTcF интервала над 60 ms се съобщава при 9,8% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Честотата на QTc интервал над 500 ms е 3,3% в групата, лекувана с ленватиниб плюс еверолимус. Медианата на времето до появата на събития на удължаване на QT интервала при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 3,0 месеца.

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

При CLEAR (вж. точка 5.1) хипотиреоидизъм се наблюдава при 47,2% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 26,5% от пациентите в групата, лекувана със сунитиниб. Честотата на хипотиреоидизъм, коригирана спрямо експозицията, е 0,39 епизода на пациентогодина в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 0,33 епизода на пациентогодина в групата, лекувана със сунитиниб. Като цяло повечето случаи на хипотиреоидизъм в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, са степен 1 или 2. Хипотиреоидизъм степен 3 е докладван при 1,4% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, спрямо нито един в групата, лекувана със сунитиниб. На изходно ниво 90% от пациентите в групата, лекувана с ленватиниб плюс пембролизумаб, и 93,1% от пациентите в групата, лекувана със сунитиниб, са имали изходни нива на TSH  $\leq$  горната граница на нормата. Повишения на TSH  $>$  горната граница на нормата са били наблюдавани след изходното ниво при 85,0% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, спрямо 65,6% от пациентите, лекувани със сунитиниб. При пациенти, лекувани с ленватиниб плюс пембролизумаб, събитията с хипотиреоидизъм са довели до промяна на дозата на ленватиниб (намаляване или прекъсване) при 2,6% от пациентите и прекратяване на ленватиниб при 1 пациент.

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, хипотиреоидизъм се съобщава при 24,1% от пациентите. Като цяло по-голямата част от събитията на хипотиреоидизъм са степен 1 или 2. Хипотиреоидизъм степен 3 се съобщава при 0,3% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус. Медианата на времето до появата на събития на хипотиреоидизъм при пациенти, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, е 2,7 месеца. На изходното ниво 83,0% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус, са с нива на TSH  $\leq$  горната граница на нормата. Повишения на TSH  $>$  горната граница на нормата се наблюдават след изходното ниво при 71,3% от пациентите, лекувани с ленватиниб плюс еверолимус. При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, събитията на хипотиреоидизъм водят до корекции на дозата ленватиниб (0,4% понижаване на дозата и 0,9% прекъсване на приема) при 1,3% от пациентите. Не се съобщава за прекратяване.

#### Диария (вж. точка 4.4)

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, диария се съобщава при 69,0% от пациентите (13,8% степен  $\geq 3$ ). При пациентите, при които са събрани данни за корекции на отделните лекарства, 30,4% от пациентите са с корекции на дозата ленватиниб (17,7% прекъсване на приема и 19,6% понижаване на дозата) и това води до окончателно прекратяване на лечението при 0,6% от пациентите.

#### Педиатрична популация

В педиатричните проучвания 216 и 231 (вж. точка 5.1) общият профил на безопасност на ленватиниб като самостоятелно средство или в комбинация с еверолимус е в съответствие с профила, наблюдаван при възрастни, лекувани с ленватиниб.

В проучване 216 пневмоторакс се съобщава при 3 пациенти (4,7%) със сарком на Ewing, рабдомиосарком (РМС) и тумор на Wilms; всичките 3 пациенти са с белодробни метастази на изходното ниво. В проучване 231 пневмоторакс се съобщава при 7 пациенти (5,5%) с вретеновидно-клетъчен сарком, недиференциран сарком, РМС, злокачествен тумор на обвивката на периферните нерви, синовиален сарком, вретеновидно-клетъчен карцином и злокачествен фибромиксоиден осифициращ тумор; всичките 7 пациенти са с белодробни метастази или първично заболяване в стената на гръдния кош или плевралната кухина на изходното ниво. В проучвания 216 и 231 никой от пациентите не прекратява лечението по проучването поради пневмоторакс (за допълнителна педиатрична информация вижте също точка 4.8 на КХП на Lenvima).

Във фаза 1 (в кохортата за установяване на комбинираната доза) на проучване 216 най-често ( $\geq 40\%$ ) съобщаваните нежелани лекарствени реакции са хипертония, хипотиреоидизъм, хипертриглицеридемия, коремна болка и диария; а във фаза 2 (в кохортата за разширяване на комбинацията) най-често съобщаваните ( $\geq 35\%$ ) нежелани лекарствени реакции са хипертриглицеридемия, протеинурия, диария, понижен брой на лимфоцитите, понижен брой на белите кръвни клетки, повишен холестерол в кръвта, умора и понижен брой на тромбоцитите.

В проучване 231 най-често съобщаваните ( $\geq 15\%$ ) нежелани лекарствени реакции са хипотиреоидизъм, хипертония, протеинурия, понижен апетит, диария и понижен брой на тромбоцитите.

#### Други специални популации

##### Старческа възраст

При CLEAR пациентите в старческа възраст ( $\geq 75$  години) са имали по-висока ( $\geq 10\%$  разлика) честота на протеинурия от по-младите пациенти ( $< 65$  години).

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, пациенти в старческа възраст ( $\geq 75$  години) са с по-висока честота ( $\geq 10\%$  разлика) на понижаване на броя на тромбоцитите, загуба на тегло, протеинурия, отколкото по-млади пациенти ( $< 65$  години).

##### Пол

При CLEAR мъжете са имали по-висока ( $\geq 10\%$  разлика) честота на диария в сравнение с жените.

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, при жени се наблюдава по-висока честота ( $\geq 10\%$  разлика), отколкото при мъже на гадене, повръщане, астения и хипертония.

##### Етнически произход

При CLEAR пациентите от азиатски произход са имали по-висока ( $\geq 10\%$  разлика) честота на синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, протеинурия и хипотиреоидизъм (включително повишен тиреоиден хормон) в сравнение с пациенти от европейската раса, докато пациентите от европейска раса са имали по-висока честота на умора, гадене, артралгия, повръщане и астения.

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, при пациентите от азиатски произход са с по-висока честота ( $\geq 10\%$  разлика), отколкото тези от европейски произход на хипотиреоидизъм, стоматит, понижен брой на тромбоцитите, протеинурия, дисфония, PPE и хипертония, докато пациентите от европейски произход са с по-висока честота на гадене, астения, умора и хиперхолестеролия.

##### Хипертония на изходно ниво

При CLEAR пациентите с хипертония на изходно ниво са имали по-висока честота на протеинурия от пациентите без хипертония на изходно ниво.

##### Диабет на изходно ниво

В сборната БКК популация, лекувана с ленватиниб и еверолимус, пациентите с диабет на изходното ниво са с по-висока честота ( $\geq 10\%$  разлика) на протеинурия, отколкото пациентите, които нямат диабет на изходното ниво.

### Чернодробно увреждане

Има ограничени данни за пациентите с чернодробно увреждане при БКК.

### Бъбречно увреждане

При пациентите с RCC, лекувани с ленватиниб и еверолимус, пациентите с бъбречно увреждане на изходното ниво са с по-висока честота на тромбоцитопения или понижен брой на тромбоцитите в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция.

### Пациенти с телесно тегло <60 kg

При пациентите с RCC, лекувани с ленватиниб и еверолимус, тези с ниско телесно тегло (<60 kg) са с по-висока честота ( $\geq 10\%$  разлика) на понижен брой на тромбоцитите и хипертония.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

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

Няма специален антидот при предозиране на ленватиниб. При съмнение за предозиране ленватиниб трябва временно да се спре и да се оказат подходящи поддържащи грижи според нуждите.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX08

### Механизъм на действие

Ленватиниб е инхибитор на рецепторните тирозинкинази (РТК), който селективно инхибира киназната активност на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) - VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4), както и на останалите проангиогенни и свързани с онкогенни пътища РТК, включително рецепторите на фибробластния растежен фактор (FGF) – FGFR1, 2, 3 и 4 и рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGF) – PDGFR $\alpha$ , KIT и RET. При туморни модели при сингенни мишки ленватиниб намалява свързаните с тумора макрофаги, увеличава активираните цитотоксични Т-клетки и демонстрира по-голямо

антитуморно действие в комбинация с анти-PD-1 моноклонално антитяло в сравнение с всяко едно от двете лечения самостоятелно.

Комбинацията на ленватиниб и еверолимус показва повишена антиангиогенна и антитуморна активност, както се доказва от понижената пролиферация на човешки ендотелни клетки, образуването на съдове и VEGF сигнализирането *in vitro* и туморния обем при миши ксенографтски модели на бъбречноклетъчен карцином при хора, по-голяма, отколкото при всяко от веществата поотделно.

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

Механизмът на действие при хипотиреоидизъм не е напълно изяснен.

Механизмът на действие при влошаване на хиперхолестеролемията с комбинацията на ленватиниб и еверолимус не е проучван пряко и не е изяснен напълно.

Въпреки че механизмът на действие при влошаване на диарията с комбинацията на ленватиниб и еверолимус не е проучван пряко, се смята, че е медиран от нарушението на чревната функция, свързано с механизма на действие на отделните средства – инхибиране на VEGF/VEGFR и c-KIT от ленватиниб съчетано с инхибиране на mTOR/NHE3 от еверолимус.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Лечение от първа линия при пациенти с БКК (в комбинация с пембролизумаб)

Ефикасността на ленватиниб в комбинация с пембролизумаб е изследвана в проучване 307 (CLEAR), многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване, което включва 1069 пациенти с напреднал БКК с ясноклетъчен компонент, включително други хистологични характеристики, като саркоматоидни и папиларни, в условията на лечение от първа линия. Пациентите са включени независимо от статуса на PD-L1 експресия на тумора. Пациенти с активно аутоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, са неподходящи. Рандомизацията е стратифицирана по географски регион (Северна Америка и Западна Европа спрямо „Останалия свят“) и прогностична група съгласно Мемориал Слоун Кетъринг Онкологичен център (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) (с ниска степен на риск, с интермедиерен риск, с висока степен на риск).

Пациентите са рандомизирани на ленватиниб 20 mg перорално веднъж дневно в комбинация с 200 mg пембролизумаб интравенозно на всеки 3 седмици (n=355) или ленватиниб 18 mg перорално веднъж дневно в комбинация с еверолимус 5 mg перорално веднъж дневно (n=357) или сунитиниб 50 mg перорално веднъж дневно в продължение на 4 седмици, след което се прекратява лечението за 2 седмици (n = 357). Всички пациенти от рамото с ленватиниб плюс пембролизумаб са започнали лечението с ленватиниб 20 mg перорално веднъж дневно. Средното време до намаляване на първата доза за ленватиниб е 1,9 месеца. Средната дневна доза за ленватиниб е 14 mg. Лечението продължава до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването, както е определено от изследователя и потвърдено от Независима комисия за преглед на данните (IRC), като се използват критериите за оценка на отговора при солидни тумори, версия 1.1 (RECIST 1.1). Прилагането на ленватиниб с пембролизумаб е разрешено и след прогресия на заболяването, определена по RECIST, ако пациентът е клинично стабилен и според изследователя има клинична полза. Пембролизумаб е продължен максимум 24 месеца; лечението с ленватиниб обаче може да продължи повече от 24 месеца. Оценката на туморния статус се извършва на изходно ниво и след това на всеки 8 седмици.

Проучваната популация (355 пациенти в рамото на ленватиниб с пембролизумаб и 357 в рамото на сунитиниб) е била: средна възраст 62 години (диапазон: 29 до 88 години); 41% на възраст 65 или повече години, 74% мъже; 75% европейска раса, 21% азиатци, 1% чернокожи и 2%



други раси; 17% и 83% от пациентите са имали изходен KPS съответно от 70 до 80 и 90 до 100; разпределението на пациентите по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международен консорциум за база данни относно метастатичен БКК) рисковите категории са 33% нисък риск, 56% интермедиерен риск и 10% висок риск, а прогностичните групи на MSKCC са 27% с нисък риск, 64% с интермедиерен риск и 9% с висок риск. Метастатично заболяване е налице при 99% от пациентите, а локално напреднало заболяване – при 1%. Обичайната локализация на метастази при пациентите са белите дробове (69%), лимфните възли (46%) и костите (26%).

Първичният измерител на резултата за ефикасност е преживяемостта без прогресия (ПБП) въз основа на RECIST 1.1 според IRC. Основните вторични измерители на резултата за ефикасност включват обща преживяемост (ОП) и честота на обективен отговор (ЧОО). Ленватиниб в комбинация с пембролизумаб демонстрира статистически значими подобрения в ПБП, ОП и ЧОО в сравнение със сунитиниб в предварително зададения междинен анализ (окончателен анализ за ПБП). Медианата на ПБП за ленватиниб в комбинация с пембролизумаб е била 23,9 месеца (95% CI: 20,8, 27,7) в сравнение с 9,2 месеца (95% CI: 6,0, 11,0) за сунитиниб с HR 0,39 (95% CI: 0,32, 0,49; *P*-стойност < 0,0001). За ОП HR е била 0,66 (95% CI: 0,49, 0,88; *P*-стойност 0,0049) с медиана на проследяване на ОП 26,5 месеца и медиана на продължителност на лечението с ленватиниб плюс пембролизумаб 17,0 месеца. ЧОО за ленватиниб в комбинация с пембролизумаб е била 71% (95% CI: 66, 76) спрямо 36% (95% CI: 31, 41) *P*-стойност < 0,0001 за сунитиниб. Резултатите за ефикасност за ПБП, ОП и ЧОО в посочения в протокола окончателен анализ (медиана на времето на проследяване 49,4 месеца) са обобщени в Таблица 5, Фигура 1 и Фигура 2. Резултатите за ПБП са консистентни в предварително определените подгрупи, MSKCC прогностични групи и статуса на PD-L1 експресия на тумора. Резултатите за ефикасност по MSKCC прогностична група са обобщени в Таблица 6.

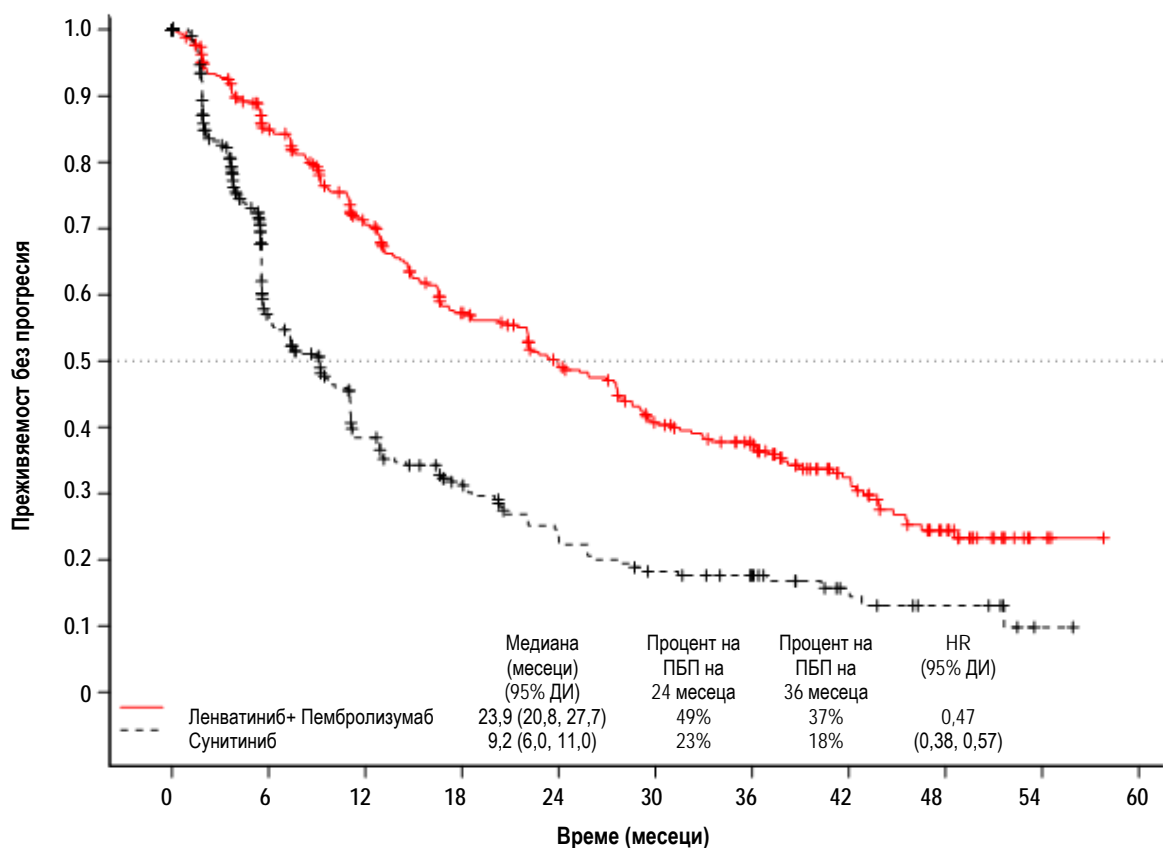
Окончателният анализ на ОП не е коригиран, за да вземе предвид последващи терапии, като 195/357 (54,6) пациенти в рамото със сунитиниб и 56/355 (15,8) пациенти в рамото с ленватиниб плюс пембролизумаб са приемали последваща анти-PD-1/PD-L1 терапия.

**Таблица 5 Резултати за ефикасност при бъбречноклетъчен карцином според IRC в CLEAR**

	ленватиниб 20 mg с пембролизумаб 200 mg N=355	сунитиниб 50 mg N=357
<b>Преживяемост без прогресия (ПБП)*</b>		
Брой случаи, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ) <sup>a</sup>	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Коефициент на риск (95% ДИ) <sup>b, в</sup>	0,47 (0,38, 0,57)	
<i>p</i> -стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Обща преживяемост (ОП)</b>		
Брой смъртни случаи, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Медиана на ОП в месеци (95% ДИ) <sup>a</sup>	53,7 (48,7, НИ)	54,3 (40,9, НИ)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>b, c</sup>	0,79 (0,63, 0,99)	
<i>p</i> -стойност <sup>b</sup>	0,0424	
<b>Честота на обективния отговор (потвърден)</b>		
Честота на обективен отговор, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(95% ДИ)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Брой пълни отговори (ОП), n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Брой частични отговори (ЧО), n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
<i>p</i> -стойност <sup>f</sup>	<0,0001	

	ленватиниб 20 mg с пембролизумаб 200 mg N=355	сунитиниб 50 mg N=357
<b>Продължителност на отговора<sup>a</sup></b>		
Медиана в месеци (обхват)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
Оценките на тумора се основават на критериите RECIST 1.1; включени са само потвърдени отговори за ЧОО. Дата на заключване на данните (ДЗД) = 31 юли 2022 г. ДИ = доверителен интервал, НИ = не може да бъде изчислено		
* Първичният анализ на ПБП включва цензуриране за ново противотуморно лечение. Резултатите за ПБП със и без цензуриране за ново противотуморно лечение са консистентни.		
a Квartilите са изчислени по метода на Kaplan Meier.		
b Коефициентът на риск се основава на модел на Cox за пропорционалност на риска, включващ групата на лечение като фактор; методът на Efron е използван за връзките.		
c Стратифициран по географски регион (Регион 1: Западна Европа и Северна Америка, Регион 2: Останалият свят) и MSKCC прогностични групи (с ниска степен на риск, с интермедиерен риск и с висока степен на риск) в IxRS. Номинална двустранна P-стойност, базирана на стратифициран логаритмичен рангов тест.		
d Номинална двустранна P-стойност въз основа на стратифицирания тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). При по-ранния предварително определен окончателен анализ на ЧОО (медиана на време на проследяване 17,3 месеца) е постигнато статистически значимо превъзходство за ЧОО, сравняващо ленватиниб плюс пембролизумаб със сунитиниб, (съотношение на вероятностите: 3,84 (95% ДИ: 2,81, 5,26), P-стойност <0,0001).		

**Фигура 1 Криви на преживяемостта без прогресия по Kaplan-Meier в CLEAR\***



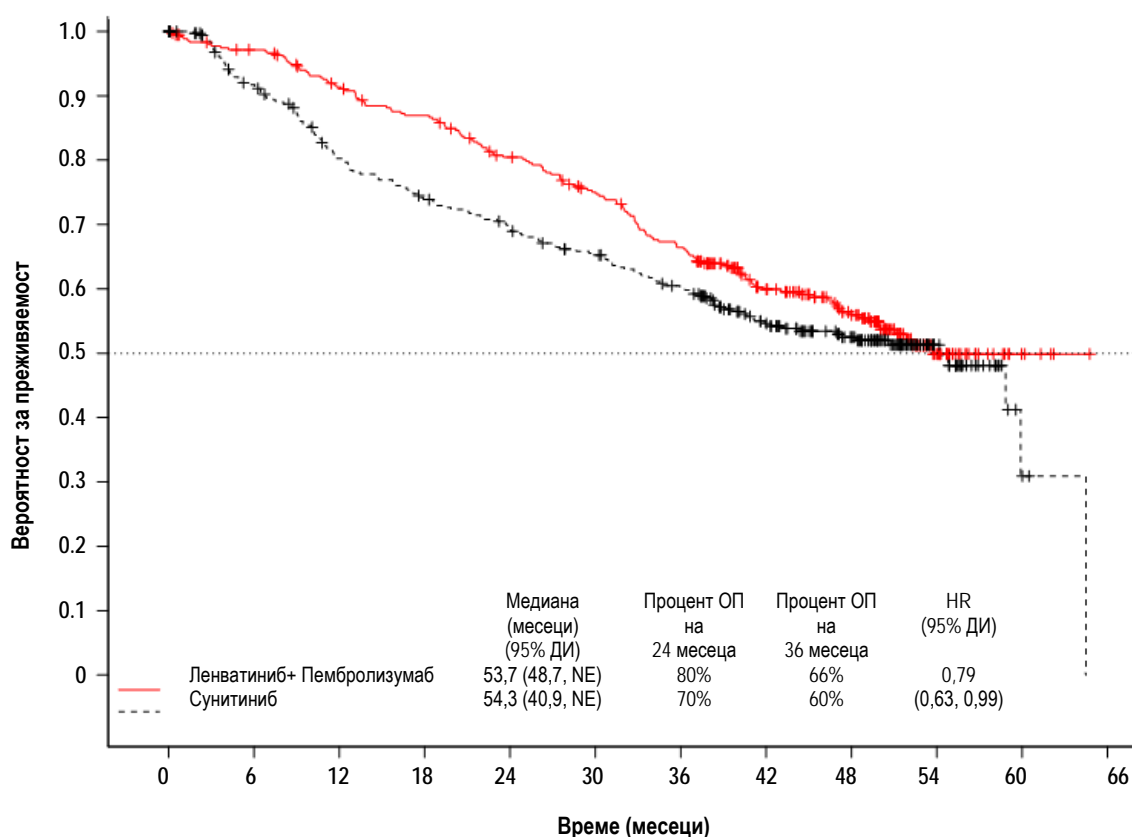
**Брой участници в риск:**

Ленватиниб+ Пембролизумаб	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Сунитиниб	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

ДЗД: 31 юли 2022 г.

\*На базата на актуализиран анализ на ПБП, извършен по времето на посочения в протокола окончателен анализ на ОП.

Фигура 2 Криви на общата преживяемост по Kaplan-Meier в CLEAR\*



**Брой участници в риск:**

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

НИ = не може да бъде изчислено

ДЗД: 31 юли 2022 г.

\*На базата на посочения в протокола финален анализ на ОП

Проучването CLEAR няма мощност да оцени ефикасността при отделните подгрупи. Таблица 6 обобщава измерителите за ефикасност по MSKCC прогностична група на базата на финалния анализ на ОП при медиана на проследяването 49,4 месеца.

**Таблица 6 Резултати за ефикасност в CLEAR по MSKCC прогностична група**

	ленватиниб + пембролизумаб (N=355)		сунитиниб (N=357)		ленватиниб + пембролизумаб спр. сунитиниб
	Брой пациенти	Брой събития	Брой пациенти	Брой събития	
<b>Преживяемост без прогресия (ПБП) според IRC<sup>a</sup></b>					<b>ПБН КР (95% ДИ)</b>
Благоприятна	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Междинна	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Лоша	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)

	ленватиниб + пембролизумаб (N=355)		сунитиниб (N=357)		ленватиниб + пембролизумаб спр. сунитиниб
	Брой пациенти	Брой събития	Брой пациенти	Брой събития	
<b>Обща преживяемост<sup>a</sup></b>					<b>ОП КР (95% ДИ)</b>
Благоприятна	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Междинна	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Лоша	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

<sup>a</sup> Медиана на времето на проследяване 49,4 месеца (ДЗД – 31 юли 2022 г.)

### Открито проучване фаза 2 с едно рамо

Налични са допълнителни данни от откритото проучване фаза 2 с едно рамо KEYNOTE-B61 на ленватиниб (20 mg веднъж дневно) в комбинация с пембролизумаб (400 mg на всеки 6 седмици) като лечение от първа линия при пациенти с напреднал или метастатичен БКК с неясна клетъчна хистология (n = 158), включително 59% папиларен, 18% хромофобен, 4% транслокационен, 1% медуларен, 13% неклассифициран и 6% друг. ЧОО е 50,6% (95% ДИ (42,6; 58,7)), а медианата на продължителността на отговора е 19,5 месеца (95% ДИ 15,3; НД).

### Лечение от втора линия при пациенти с БКК (в комбинация с еверолимус)

Проведено е проучване 205, едно многоцентрово, рандомизирано, открито изпитване за определяне на безопасността и ефикасността на ленватиниб, прилаган самостоятелно или в комбинация с еверолимус, при пациенти с нерезектабилен напреднал или метастатичен БКК. Проучването се състои от две части - фаза 1b за определяне на дозата и фаза 2. Частта фаза 1b включва 11 пациенти, които получават комбинацията от 18 mg ленватиниб плюс 5 mg еверолимус. Частта фаза 2 включва общо 153 пациенти с нерезектабилен напреднал или метастатичен БКК след една предхождаща VEGF-таргетна терапия. Общо 62 пациенти получават комбинацията от ленватиниб и еверолимус в препоръчителната доза. При пациентите се изисква, между другото, да имат хистологично потвърждение за преобладаващ светлоклетъчен БКК, рентгенологични доказателства за прогресия на заболяването в съответствие с RECIST 1.1, една предхождаща VEGF-таргетна терапия и функционален статус (PS) по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 или 1.

Пациентите са рандомизирани в едно от 3 рамена: 18 mg ленватиниб плюс 5 mg еверолимус, 24 mg ленватиниб или 10 mg еверолимус, при съотношение 1:1:1. Пациентите са стратифицирани по ниво на хемоглобин ( $\leq 13$  g/dl спр.  $>13$  g/dl за мъже и  $\leq 11.5$  g/dl спр.  $>11.5$  g/dl за жени) и коригиран серумен калций ( $\geq 10$  mg/dl спр.  $<10$  mg/dl). Медианата на средната дневна доза в рамото на комбинацията за пациент е 13,5 mg ленватиниб (75,0% от предвидената доза от 18 mg) и 4,7 mg еверолимус (93,6% от предвидената доза от 5 mg). Окончателното дозово ниво в рамото на комбинацията е 18 mg за 29% от пациентите, 14 mg за 31% от пациентите, 10 mg за 23% от пациентите, 8 mg за 16% от пациентите и 4 mg за 2% от пациентите.

От всички 153 рандомизирани пациенти 73% са мъже, с медиана на възрастта 61 години, 37% са на 65 или повече години, 7% са на 75 или повече години, а 97% са от европейден произход. Метастази имат 95% от пациентите, а нерезектабилно авансирало заболяване имат 5%. Всички пациенти имат ECOG PS на изходно ниво или 0 (55%), или 1 (45%) с подобно разпределение в 3-те рамена за лечение. Риск за лоша прогноза според Мемориалния център за борба с рака „Слоун Кетъринг“ (Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)) се наблюдава при 39% от пациентите в рамото на ленватиниб плюс еверолимус, 44% в рамото на ленватиниб и 38% в рамото на еверолимус. Риск за лоша прогноза според International mRCC Database Consortium (IMDC) се наблюдава при 20% от пациентите в рамото на ленватиниб плюс еверолимус, 23% in в рамото на ленватиниб и 24% в рамото на еверолимус. Медианата на времето от диагнозата до първата доза е 32 месеца в рамото за лечение на ленватиниб плюс еверолимус, 33 месеца в рамото на ленватиниб и 26 месеца в рамото на еверолимус. Всички пациенти са лекувани с

1 предшествващ VEGF-инхибитор; 65% със сунитиниб, 23% с пазопаниб, 4% с тивозаниб, 3% с бевацизумаб и по 2% със сорафениб или акситиниб.

Първичният измерител на резултатите за ефикасност, основан върху оценен от изследователя туморен отговор, е ПБП в рамото на ленватиниб плюс еверолимус спр. рамото на еверолимус и рамото на ленватиниб спр. рамото на еверолимус. Другите измерители на резултатите за ефикасност включват ОП и СОО. Туморните оценки са направени в съответствие с RECIST 1.1.

Рамото на ленватиниб плюс еверолимус показва статистически и клинично значимо подобрене на ПБП в сравнение с рамото на еверолимус (вж. Таблица 7 и Фигура 3). Въз основа на резултатите от един *post hoc* експлораторен анализ при ограничен брой пациенти във всяка подгрупа се забелязва положителен ефект върху ПБП, независимо коя предшестваща VEGF-таргетна терапия е използвана: сунитиниб (коефициент на риск [КР] = 0,356 [95% ДИ: 0,188, 0,674] или други терапии (КР = 0,350 [95% ДИ: 0,148, 0,828])). Рамото на ленватиниб показва също подобрене на ПБП в сравнение с рамото на еверолимус. Общата преживяемост е по-продължителна в рамото на ленватиниб плюс еверолимус (вж. Таблица 7 и Фигура 4). Данните от проучването нямат статистическа значимост по отношение на анализа на ОП.

Терапевтичният ефект от комбинацията върху ПБП (преживяемост без прогресия) и СОО (степен на обективния отговор) се подкрепя също и от един *post hoc* ретроспективен независим заслепен преглед на скенерните изображения. Рамото на ленватиниб плюс еверолимус показва статистически и клинично значимо подобрене на ПБП в сравнение с рамото на еверолимус. Резултатите за СОО са съвместими с тези от изследователските оценки, 35,3% в рамото на ленватиниб плюс еверолимус, с един пълен отговор и 17 частични отговора; никой пациент не е имал обективен отговор в рамото на еверолимус ( $P < 0,0001$ ) в полза на рамото на ленватиниб плюс еверолимус.

**Таблица 7 Резултати за ефикасност след една предишна VEGF-таргетна терапия в проучване 205 при БКК**

	ленватиниб 18 mg + еверолимус 5 mg (N=51)	ленватиниб 24 mg (N=52)	еверолимус 10 mg (N=50)
<b>Преживяемост без прогресия (ПБП)<sup>a</sup> по оценка на изследователя</b>			
Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Коефициент на риск (95% ДИ) <sup>b</sup> ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>P</i> -стойност ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,0005	-	-
<b>Преживяемост без прогресия (ПБП)<sup>a</sup> според <i>post hoc</i> ретроспективен независим преглед</b>			
Медиана на ПБП в месеци (95% ДИ)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Коефициент на риск (95% ДИ) <sup>b</sup> ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> -стойност ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,003	-	-
<b>Обща преживяемост<sup>a</sup></b>			
Брой смъртни случаи, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Медиана на ОП в месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Коефициент на риск (95% ДИ) <sup>b</sup> ленватиниб + еверолимус спр. еверолимус	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

	ленватиниб 18 mg + еверолимус 5 mg (N=51)	ленватиниб 24 mg (N=52)	еверолимус 10 mg (N=50)
<b>Честота на обективния отговор n (%) по оценка на изследователя</b>			
Пълни отговори	1 (2)	0	0
Частични отговори	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Честота на обективния отговор	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Стабилно заболяване	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Продължителност на отговора, месеци, медиана (95% ДИ)	13,0 (3,7, НИ)	7,5 (3,8, НИ)	8,5 (7,5, 9,4)

Оценката на тумора се основава на критериите RECIST 1.1. Крайна дата за събиране на данни = 13 юни 2014 г. Прцентите се основават на общия брой пациенти в цялата анализирана популация в съответната група за лечение.

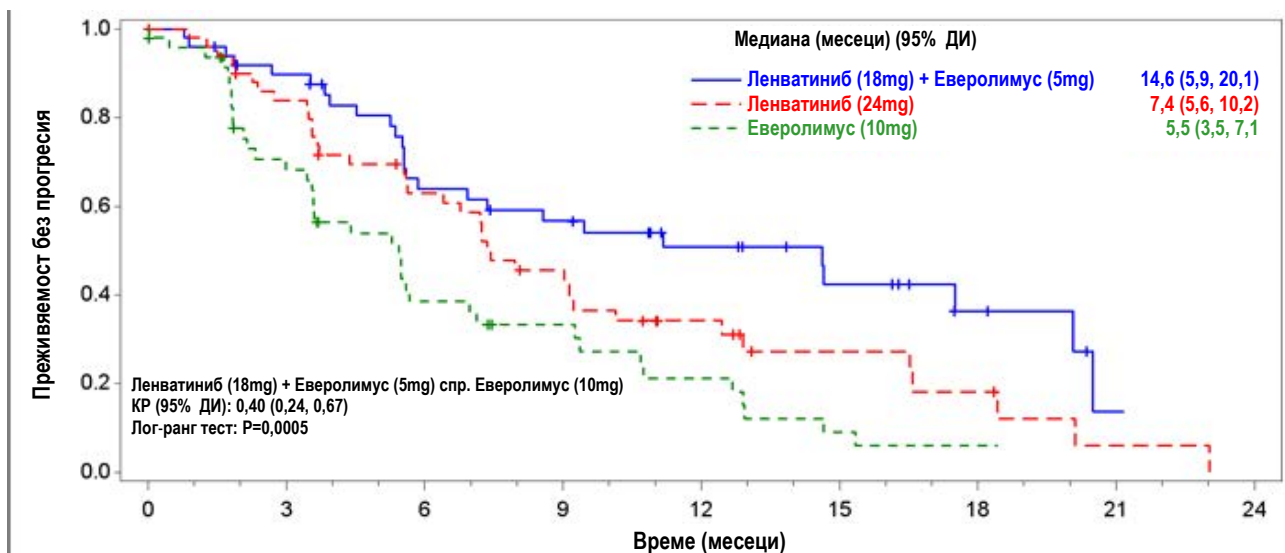
ДИ = доверителен интервал, НИ = неизчислимо

<sup>a</sup> Точковите оценки се основават на метода на Kaplan-Meier, а 95% ДИ се основават на формулата на Greenwood с използване на log-log трансформация.

<sup>b</sup> Стратифицираният коефициент на риск се основава на стратифициран регресионен модел на Cox, включително лечението като ковариатен фактор и хемоглобина и коригираният серумен калций като страти. Методът Efron се използва за коригиране за свързани събития.

<sup>c</sup> Крайна дата за събиране на данни = 31 юли 2015 г.

**Фигура 3 Графика на преживяемостта без прогресия по Kaplan-Meier (Оценка на изследователя)**



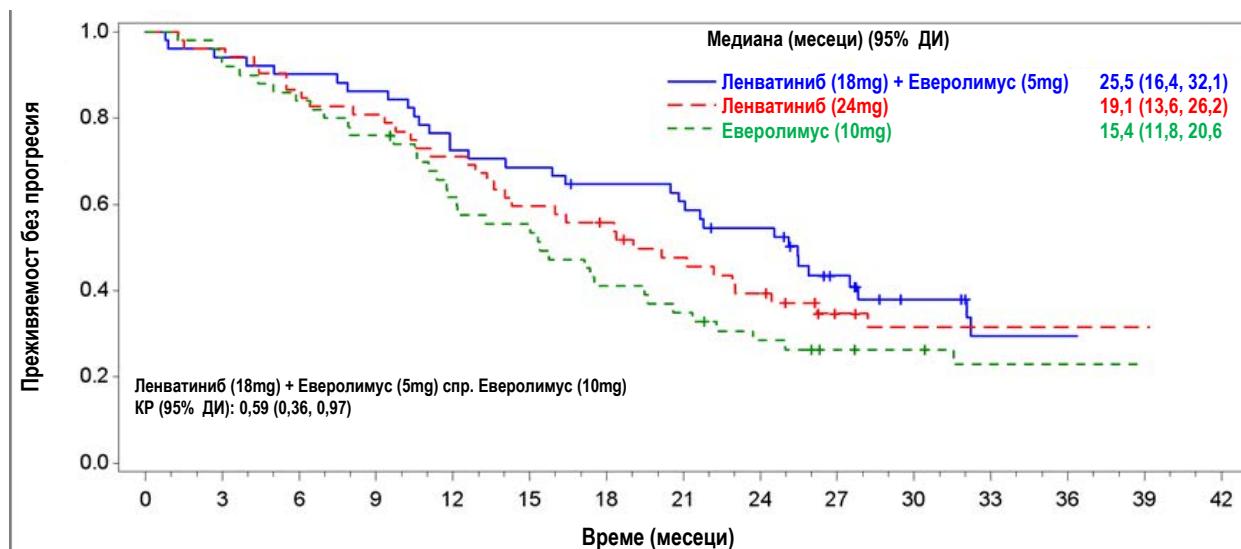
Брой пациенти в риск:

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

L(18mg) + E(5mg)=Ленватиниб 18mg + Еверолимус 5mg. L(24mg)=Ленватиниб 24 mg; E(10mg)=Еверолимус 10mg

Крайна дата за събиране на данни = 13 юни 2014 г.

Фигура 4: Графика на общата преживяемост по Kaplan-Meier



**Брой пациенти в риск:**

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

L(18mg) + E(5mg)=Ленватиниб 18mg + Еверолимус 5mg, L(24mg)=Ленватиниб 24 mg; E(10mg)=Еверолимус 10mg

Крайна дата за събиране на данни: 31 юли 2015 г.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отхвърля задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ленватиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на бъбречноклетъчен карцином (БКК) (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

*Педиатрични проучвания*

Ефикасността на ленватиниб е оценена, но не е установена в две открити проучвания (за допълнителна педиатрична информация вижте също точка 5.1 в КХП на Lenvima):

Проучване 216 е многоцентрово, открито проучване фаза 1/2 с едно рамо за определяне на безопасността, поносимостта и анти туморната активност на ленватиниб, приложен в комбинация с еверолимус при педиатрични пациенти (и млади лица на възраст  $\leq 21$  години) с рецидивирани или рефрактерни солидни злокачествени заболявания, включително тумори на ЦНС. Общо 64 пациенти са включени и лекувани. Във фаза 1 (за установяване на комбинираната доза) 23 пациенти са включени и лекувани: 5 на дозово ниво –1 (ленватиниб  $8 \text{ mg/m}^2$  и еверолимус  $3 \text{ mg/m}^2$ ) и 18 на дозово ниво 1 (ленватиниб  $11 \text{ mg/m}^2$  и еверолимус  $3 \text{ mg/m}^2$ ). Препоръчителната доза (ПД) за комбинацията е ленватиниб  $11 \text{ mg/m}^2$  и еверолимус  $3 \text{ mg/m}^2$ , приемана перорално веднъж дневно. Във фаза 2 (разширяване на комбинацията) 41 пациенти са включени и лекувани с ПД в следните кохорти: сарком на Ewing (EWS, n = 10), рабдомиосарком (РМС, n = 20) и високостепенна глиома (ВСГ, n = 11). Измерването на резултата за първична ефикасност е честотата на обективен отговор (ЧОО) на седмица 16 при оценените пациенти въз основа на оценката на изследователя с използване на RECIST v1.1 или RANO (за пациентите с ВСГ). Не са наблюдавани обективни отговори в кохортите на EWS и ВСГ; 2 частични отговора (ЧО) са наблюдавани в кохортата на РМС за ЧОО на седмица 16 от 10% (95% ДИ: 1,2; 31,7).

Проучване 231 е многоцентрово, открито, пакетно (basket) проучване фаза 2 за оценка на анти туморната активност и безопасност на ленватиниб при деца, юноши и млади възрастни на възраст между 2 и  $\leq 21$  години с рецидивирани или рефрактерни солидни злокачествени заболявания, включително EWS, РМС и ВСГ. Общо 127 пациенти са включени и лекувани с ПД ленватиниб ( $14 \text{ mg/m}^2$ ) в следните кохорти: EWS (n = 9), РМС (n = 17), ВСГ (n = 8) и други

солидни тумори (n = 9 всеки за дифузна срединна глиома, медулобластома и епендимома; всички други солидни тумори n = 66). Измерването на резултата за първична ефикасност е ЧОО на седмица 16 при оценените пациенти въз основа на оценката на изследователя с използване на RECIST v1.1 или RANO (за пациентите с ВСГ). Не са наблюдавани обективни отговори при пациентите с ВСГ, дифузна срединна глиома, медулобластома или епендимома. Наблюдавани са два ЧО в кохортите на EWS и PMS за ЧОО на седмица 16 от 22,2% (95% ДИ: 2,8; 60,0) и 11,8% (95% ДИ: 1,5; 36,4). Пет ЧО (при пациенти със синовиален сарком [n = 2], хемангиоендотелиома Капоши-форма [n = 1], нефробластома тумор на Wilms [n = 1] и светлоклетъчен карцином [n = 1]) са наблюдавани при всички други солидни тумори за ЧОО на седмица 16 от 7,7% (95% ДИ: 2,5; 17,0).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

### Абсорбция

Ленватиниб се абсорбира бързо след перорално приложение, като  $t_{max}$  обикновено се наблюдава от 1 до 4 часа след прилагане. Храната не повлиява степента на абсорбция, но забавя скоростта ѝ. Когато се прилага с храна при здрави индивиди, пиковите плазмени концентрации се забавят с 2 часа. Абсолютната бионаличност не е определена при хора, но данни от едно проучване на баланса на масата предполагат, че е от порядъка на 85%.

### Разпределение

*In vitro* свързването на ленватиниб с човешките плазмени протеини е във висока степен и варира от 98% до 99% (0,3 – 30 µg/ml, мезилат). Това свързване е главно с албумина, с незначително свързване с  $\alpha$ 1-киселия гликопротеин и  $\gamma$ -глобулина. Сходно свързване с плазмените протеини (97% до 99%) без зависимост от концентрациите на ленватиниб (0,2 до 1,2 µg/ml) се наблюдава в плазмата от участници с чернодробно увреждане, с бъбречно увреждане и съответстващи здрави участници. *In vitro* съотношението на кръвната към плазмената концентрация на ленватиниб варира от 0,589 до 0,608 (0,1 – 10 µg/ml, мезилат).

Проучванията *in vitro* показват, че ленватиниб е субстрат за P-gp и BCRP. Ленватиниб демонстрира минимално или липса на инхибиторно действие по отношение на P-gp медираната и BCRP медираната транспортна активност. Не се наблюдава също така и индуциране на експресията на P-gp мРНК. Ленватиниб не е субстрат на OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 или BSEP. При човешки чернодробен цитозол ленватиниб не инхибира активността на алдехид оксидазата.

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

### Биотрансформация

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

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



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

Данните от проучване при хора на съотношението на баланса на масата/екскрецията показват, че леватиниб се метаболизира в значителна степен при хора. Основните установени метаболитни пътища при хора са определени като окисление чрез алдехидоксидазата, деметилиране чрез CYP3A4, конюгиране с глутатион с елиминиране на О-арилната група (хлорфенилова част) и комбинации от тези пътища, последвано от допълнителна биотрансформация (напр. глюкурониране, хидролиза на глутатионовата част, разграждане на цистеиновата част и вътремолекулно прегрупиране на цистеинилглициновите и цистеиновите конюгати с последваща димеризация). Тези *in vivo* метаболитни пътища съответстват на данните при *in vitro* проучванията, използващи човешки биоматериали.

#### In vitro проучвания за транспортери

Моля, вижте точката за разпределението.

#### Елиминиране

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

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

#### Линейност/нелинейност

#### Пропорционалност на дозата и кумулиране

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

Леватиниб показва минимално кумулиране в стационарно състояние. Извън тези граници медианата на индекса на кумулиране (Rac) варира от 0,96 (20 mg) до 1,54 (6,4 mg).

#### Специални популации

#### Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на леватиниб след единична доза от 10 mg е оценена при 6 участници, всеки от които с леко и умерено тежко чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh A и Child-Pugh B). Доза от 5 mg е оценена при 6 участници с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C). Осем здрави, съответстващи по демографски показатели индивиди служат за контроли и получават доза от 10 mg. Медианата на полуживот е сравнима при лицата с леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане, както и при тези с нормална чернодробна функция, и е в границите от 26 часа до 31 часа. Процентът от дозата леватиниб, екскретиран с урината, е нисък при всички кохорти (<2,16% за всички кохорти за лечение).

Експозицията на леватиниб въз основа на коригираната за дозата  $AUC_{0-t}$  и данни за  $AUC_{0-inf}$  е 119%, 107% и 180% от нормалната стойност за лица със съответно леко, умерено тежко и тежко чернодробно увреждане. Установено е, че свързането с плазмените протеини в плазма на

участници с чернодробно увреждане е подобно на това при съответстващите здрави участници, като не е наблюдавана зависимост от концентрацията. Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

#### Бъбречно увреждане

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

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

#### Възраст, пол, тегло, етнически произход

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

#### Педиатрична популация

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на педиатрични пациенти на възраст от 2 до 12 години, които включват данни от 3 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 3 години, 28 педиатрични пациенти на възраст от  $\geq 3$  до < 6 години и 89 педиатрични пациенти на възраст от 6 до  $\leq 12$  години в рамките на педиатричната програма за ленватиниб, пероралният клирънс на ленватиниб (CL/F) се повлиява от телесното тегло, но не и от възрастта. Предвижданите нива на експозиция по отношение на площта под кривата в стационарно състояние ( $AUC_{ss}$ ) при педиатрични пациенти, получаващи 14 mg/m<sup>2</sup>, са сравними с тези при възрастни пациенти, получаващи фиксирана доза 24 mg. В тези проучвания няма явни разлики във фармакокинетиката на активното вещество ленватиниб при деца (2 – 12 години), юноши и млади възрастни пациенти с изследваните видове тумори, но данните при деца са относително ограничени за достигане на окончателни заключения (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

#### Генотоксичност

Ленватиниб не е генотоксичен.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ленватиниб.

## Репродуктивна токсичност и токсичност върху развитието

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

Приложението на ленватиниб по време на органогенезата води до ембрионален леталитет и тератогенност при плъхове (фетални външни и скелетни аномалии), при експозиции под клиничната експозиция (въз основа на AUC) при максималната поносима доза при хора, и при зайци (фетални външни, висцерални или скелетни аномалии) въз основа на телесната повърхност mg/m<sup>2</sup> при максималната поносима доза при хора. Тези находки показват, че ленватиниб има тератогенен потенциал, който вероятно е свързан с фармакологичното действие на ленватиниб като антиангиогенно средство.

Ленватиниб и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове.

## Проучвания за токсичност при ювенилни животни

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Калциев карбонат  
Манитол  
Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Ниско заместена хидроксипропилцелулоза  
Талк

## Състав на капсулата

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

## Печатно мастило

Шеллак  
Черен железен оксид (E172)  
Калиев хидроксид  
Пропиленгликол

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от полиамид/алуминий/PVC/алуминий, съдържащи 10 капсули. Всяка кутия съдържа 30, 60 или 90 твърди капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

### *Приготвяне и приложение на суспензията:*

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

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

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Kisplyx 4 mg твърди капсули

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

### Kisplyx 10 mg твърди капсули

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

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

Дата на първо разрешаване: 25 август 2016 г.  
Дата на последно подновяване: 17 юни 2021 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

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

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kisplux 4 mg твърди капсули  
ленватиноб

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

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиноб (под формата на мезилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули  
60 твърди капсули  
90 твърди капсули

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

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1128/001 (вид опаковка 30 твърди капсули)  
EU/1/16/1128/003 (вид опаковка 60 твърди капсули)  
EU/1/16/1128/004 (вид опаковка 90 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kisplyx 4 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kisplux 4 mg твърди капсули  
ленватиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kisplyx 10 mg твърди капсули  
ленватиниб

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

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (под формата на мезилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули  
60 твърди капсули  
90 твърди капсули

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

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1128/002 (вид опаковка 30 твърди капсули)  
EU/1/16/1128/005 (вид опаковка 60 твърди капсули)  
EU/1/16/1128/006 (вид опаковка 90 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kisplyx 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kisplyx 10 mg твърди капсули  
ленватиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eisai

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за потребителя

### Kispplx 4 mg твърди капсули Kispplx 10 mg твърди капсули

ленватиниб (lenvatinib)

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

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

#### Какво съдържа тази листовка:

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

#### 1. Какво представлява Kispplx и за какво се използва

##### Какво представлява Kispplx

Kispplx е лекарство, което съдържа активното вещество ленватиниб. То се използва в комбинация с пембролизумаб за лечение от първа линия на пациенти с напреднал рак на бърбреците (напреднал бърбречноклетъчен карцином). Използва се също в комбинация с еверолимус за лечение на възрастни с напреднал рак на бърбреците, когато други лечения (така наречената „VEGF-таргетна терапия“) не са помогнали да се спре заболяването.

##### Как действа Kispplx

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

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kispplx

##### Не приемайте Kispplx, ако:

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

##### Предупреждения и предпазни мерки

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

- имате високо кръвно налягане
- сте жена, която е в състояние да забременее (вижте по-долу точката Контрацепция, бременност и кърмене)
- имате анамнеза за сърдечни проблеми или инсулт

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

Преди да приемете Kispplx, Вашият лекар може да извърши някои кръвни изследвания, например, да провери кръвното Ви налягане и Вашата чернодробна или бъбречна функция и да разбере, ако имате ниски нива на соли и високи нива на стимулиращия щитовидната жлеза хормон в кръвта. Вашият лекар ще обсъди резултатите от тези изследвания с Вас и ще реши дали може да Ви бъде даден Kispplx. Вие може да се нуждаете от допълнително лечение с други лекарства, да приемате по-ниска доза Kispplx или да е необходимо да бъдете особено предпазливи поради увеличен риск от нежелани реакции.

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

### **Деца и юноши**

Kispplx понастоящем не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

### **Други лекарства и Kispplx**

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

### **Контрацепция, бременност и кърмене**

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

- Използвайте високоефективна контрацепция, докато приемате това лекарство и в продължение на най-малко един месец след като завършите лечението.
- Не приемайте Kispplx, ако планирате бременност по време на лечението. Това се налага, защото лекарството може сериозно да увреди Вашето бебе.
- Ако забременеете, докато се лекувате с Kispplx, кажете незабавно на Вашия лекар. Той ще Ви помогне да решите дали лечението да бъде продължено.
- Не кърмете, ако приемате Kispplx. Това се налага, защото лекарството преминава в кърмата и може сериозно да увреди кърмачето.

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **3. Как да приемате Kisplyx**

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

#### **Какво количество да приемате**

- Препоръчителната дневна доза Kisplyx е 20 mg веднъж дневно (две капсули от 10 mg) в комбинация с пембролизумаб или 200 mg на всеки 3 седмици, или 400 mg на всеки 6 седмици, прилагани като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути
- Препоръчителната дневна доза Kisplyx е 18 mg веднъж дневно (една капсула от 10 mg и две капсули от 4 mg) в комбинация с една таблетка от 5 mg еверолимус веднъж дневно.
- Ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми, препоръчителната дневна доза Kisplyx е 10 mg веднъж дневно (1 капсула от 10 mg) в комбинация с една таблетка от 5 mg еверолимус веднъж дневно. Ако получавате ленватиниб в комбинация с пембролизумаб, Вашият лекар или фармацевт ще провери колко пембролизумаб трябва да получите.
- Вашият лекар може да намали дозата Ви, ако получите нежелани реакции.

#### **Приемане на това лекарство**

- Можете да приемате капсулите със или без храна.
- Не отваряйте капсулите, за да избегнете излагане на съдържанието на капсулата.
- Погълчайте капсулите цели с вода. Ако не можете да гълтате капсулите цели, може да се приготви течна смес с вода, ябълков сок или мляко. Течната смес може да се дава през устата или чрез сонда за хранене. Ако се дава през сонда за хранене, течната смес трябва да се приготви с вода. Ако не се използва непосредствено след приготвянето, течната смес може да се съхранява в покрит съд в хладилник при 2 °C до 8 °C за максимум 24 часа. Разклатете течната смес за 30 секунди, след като я извадите от хладилника. Ако течната смес не се използва в рамките на 24 часа след приготвянето, тя трябва да се изхвърли.

Приготвяне и приложение на течната смес:

- Поставете цялата(целите) капсула(и), съответстваща(и) на предписаната доза (до 5 капсули) в малък съд (местимост приблизително 20 ml (4 ч.л.)) или спринцовка за перорални форми (20 ml); не чупете и не смачквайте капсулите.
  - Добавете 3 ml течност в съда или спринцовката за перорални форми. Изчакайте 10 минути, докато капсулата се разтвори, след това разбъркайте или разклатете сместа в продължение на 3 минути, докато капсулите се разтворят напълно.
    - Ако течната смес се приготвя в спринцовка за перорални форми, затворете капачката на спринцовката, отстранете буталото и използвайте втора спринцовка или калибриран капкомер, за да добавите течността в първата спринцовка, след което сложете обратно буталото преди смесване.
  - Изпийте течната смес от съда или използвайте спринцовка за перорални форми, за да я приемете директно в устата или през сонда за хранене.
  - След това добавете допълнителни 2 ml течност в съда или спринцовката за перорални форми, като използвате втора спринцовка или капкомер, завъртете или разклатете и приложете. Повторете тази стъпка най-малко два пъти и докато няма видими остатъци, за да сте сигурни, че цялото количество от лекарството е прието.
- Приемайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.

### **Колко дълго да приемате Kisplyx**

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

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Kisplyx**

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

### **Ако сте пропуснали да приемете Kisplyx**

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

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

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да се проявят при това лекарство.

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

- усещане за изтръпване или слабост от едната страна на тялото, тежко главоболие, гърчове, обърканост, затруднен говор, промени в зрението или замайване – това може да са признаци на инсулт, кръвоизлив в мозъка или ефект върху мозъка от рязко повишение на кръвното налягане;
- болка или тежест в гърдите, болка в ръцете, гърба, врата или челюстта, задух, бърз или неравномерен сърдечен пулс, кашлица, синкав цвят на устните или пръстите, усещане на силна умора – това може да са признаци на сърдечен проблем, кръвен съсирек в белия дроб или изтичане на въздух от белия дроб в гръдния кош, което пречи белият дроб да се изпълва с въздух;
- силна болка в корема – това може да се дължи на пробив на червата или фистула (отвор в червото, който се свързва чрез подобен на тръбичка канал с друга част на тялото или кожата);
- черни, катранени или кървави изпражнения или изкашляне на кръв – това може да са признаци на вътрешен кръвоизлив;
- диария, гадене и повръщане – това са много чести нежелани реакции, които могат да станат сериозни, ако доведат до дехидратация, което може да причини бъбречна недостатъчност. Вашият лекар може да Ви даде лекарство за намаляване на тези нежелани реакции.
- болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или поява на язви в устата, скованост или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб – те може да са признаци на увреждане на челюстната кост (остеонекроза).

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

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

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

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

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- загуба на телесни течности (дехидратация)
- признаци на инсулт, включително усещане за изтръпване или слабост от едната страна на тялото, тежко главоболие, гърчове, обърканост, затруднен говор, промени в зрението или усещане за замаяване
- сърцебиене
- сърдечни проблеми или кръвни съсиреци в белите дробове (затруднено дишане, болка в гръдния кош) или други органи, които може да включват болка или тежест в гръдния кош, болка в ръцете, гърба, врата или челюстта, задъхване, бърз или неравномерен сърдечен пулс, кашлица, синкав цвят на устните или пръстите, усещане на силна умора
- анална фистула (малко каналче, което се образува между ануса и околната тъкан)
- усещане за подут корем или повишено образуване на газове
- чернодробна недостатъчност
- замаяване, обърканост, нарушена концентрация, загуба на съзнание, които може да са признаци на чернодробна недостатъчност
- възпаление на жлъчния мехур

- суха кожа, удебеляване и сърбеж по кожата
- неразположение
- разкъсване (перфорация) на стомаха или червата

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- болезнена инфекция или дразнене близо до ануса
- силна болка в горната лява част на корема, която може да е свързана с повишена температура, студени тръпки, гадене и повръщане (инфаркт на черния дроб)
- мини инсулт
- сериозно затруднено дишане и болка в гърдите, предизвикани от изтичане на въздух от белия дроб в гръдния кош, което пречи белият дроб да се изпълва с въздух
- възпаление на панкреаса
- възпаление на дебелото черво (колит)
- чернодробно увреждане
- костно увреждане на челюстта (остеонекроза)
- проблеми със зарастването на раните
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези

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

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

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

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

- ниски нива на тромбоцити в кръвта, което може да доведе до образуване на синини и трудно зарастване на рани
- намаляване на броя на левкоцитите
- недостатъчно активна щитовидна жлеза (умора, повишаване на теллото, запек, усещане за студ, суха кожа) и промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция (високи)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на калий (ниски), нивата на калций (ниски)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на магнезий (ниски) и холестерол (високи)
- загуба на апетит или загуба на тегло
- проблеми със съня
- главоболие
- кръвене (най-често кръвене от носа, но също и други видове кръвене като кръв в урината, образуване на синини, кръвене от венците или чревната стена)
- високо кръвно налягане
- дрезгав глас
- гадене и повръщане, запек, диария, коремна болка, нарушено храносмилане
- афти или възпаление в устата, усещане на странен вкус
- високи нива на липаза и амилаза (ензими, участващи в храносмилането)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция
- зачервяване, болезненост и отичане на кожата на дланите и стъпалата (палмарно-плантарна еритродисестезия)
- обрив

- болка в гърба
- болка в ставите или мускулите
- промени в резултатите от изследвания на урина за протеин (високи)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за бъбречната функция бъбречна недостатъчност
- усещане за силна умора или слабост
- отоци по краката

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- пикочни инфекции (по-често уриниране и болка при уриниране)
- загуба на телесни течности (дехидратация)
- чувство на замаяване
- сърцебиене
- сърдечни проблеми или кръвни съсиреци в белите дробове (затруднено дишане, болка в гръдния кош) или други органи, които може да включват болка или тежест в гръдния кош, болка в ръцете, гърба, врата или челюстта, задъхване, бърз или неравномерен сърдечен пулс, кашлица, синкав цвят на устните или пръстите, усещане на силна умора
- ниско кръвно налягане
- сериозно затруднено дишане и болка в гърдите, предизвикани от изтичане на въздух от белия дроб в гръдния кош, което пречи белият дроб да се изпълва с въздух
- сухота в устата
- усещане за подут корем или повишено образуване на газове
- възпаление на жлъчния мехур
- косопад
- неразположение
- разкъсване (перфорация) на стомаха или червата

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- болезнена инфекция или дразнене близо до ануса
- признаци на инсулт, включително усещане за изтръпване или слабост от едната страна на тялото, тежко главоболие, гърчове, обърканост, затруднен говор, промени в зрението или усещане за замаяване
- мини инсулт
- възпаление на панкреаса
- анална фистула (малко каналче, което се образува между ануса и околната тъкан)
- възпаление на дебелото черво (колит)
- чернодробна недостатъчност или признаци на чернодробно увреждане, включително пожълтяване на кожата или пожълтяване на бялото на очите (жълтеница) или сънливост, обърканост, слаба концентрация
- костно увреждане на челюстта (остеонекроза)
- суха кожа, удебеляване и сърбеж по кожата
- проблеми със зарастването на раните
- други видове фистули (неестествени каналчета между различни органи в тялото или от кожата към подлежаща структура, като например гърлото и трахеята). Симптомите зависят от това къде се намира фистулата. Информирайте Вашия лекар, ако почувствате нови или необичайни симптоми, като например кашляне при преглъщане.
- намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречните жлези

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

- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)

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

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

- ниски нива на тромбоцити в кръвта, което може да доведе до образуване на синини и трудно зарастване на рани
- намаляване на броя на левкоцитите
- недостатъчно активна щитовидна жлеза (умора, повишаване на теллото, запек, усещане за студ, суха кожа) и промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция (високи)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на калий (ниски), нивата на калций (ниски)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за нивата на магнезий (ниски) и холестерол (високи)
- загуба на апетит или загуба на телло
- проблеми със съня
- чувство на замаяване
- главоболие
- кървене (най-често кървене от носа, но също и други видове кървене като кръв в урината, образуване на синини, кървене от венците или чревната стена)
- високо кръвно налягане
- дрезгав глас
- гадене и повръщане, запек, диария, коремна болка, нарушено храносмилане
- сухота, афти или възпаление в устата, усещане на странен вкус
- високи нива на липаза и амилаза (ензими, участващи в храносмилането)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция
- зачервяване, болезненост и отичане на кожата на дланите и стъпалата (палмарно-плантарна еритродисестезия)
- обрив
- болка в гърба
- болка в ставите или мускулите
- промени в резултатите от изследвания на урина за протеин (високи)
- промени в резултатите от кръвните изследвания за бъбречната функция бъбречна недостатъчност
- усещане за силна умора или слабост
- отоци по краката

**Често** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- пикочни инфекции (по-често уриниране и болка при уриниране)
- загуба на телесни течности (дехидратация)
- сърцебиене
- сърдечни проблеми или кръвни съсиреци в белите дробове (затруднено дишане, болка в гръдния кош) или други органи, които може да включват болка или тежест в гръдния кош, болка в ръцете, гърба, врата или челюстта, задъхване, бърз или неравномерен сърдечен пулс, кашлица, синкав цвят на устните или пръстите, усещане на силна умора
- ниско кръвно налягане
- възпаление на панкреаса
- възпаление на дебелото черво (колит)
- усещане за подут корем или повишено образуване на газове
- възпаление на жлъчния мехур
- суха кожа, удебеляване и сърбеж по кожата
- косопад
- неразположение
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези
- разкъсване (перфорация) на стомаха или червата



**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- болезнена инфекция или дразнене близо до ануса
- признаци на инсулт, включително усещане за изтръпване или слабост от едната страна на тялото, тежко главоболие, гърчове, обърканост, затруднен говор, промени в зрението или усещане за замайване
- мини инсулт
- сериозно затруднено дишане и болка в гърдите, предизвикани от изтичане на въздух от белия дроб в гръдния кош, което пречи белият дроб да се изпълва с въздух
- анална фистула (малко каналче, което се образува между ануса и околната тъкан)
- чернодробна недостатъчност или признаци на чернодробно увреждане, включително пожълтяване на кожата или пожълтяване на бялото на очите (жълтеница) или сънливост, обърканост, слаба концентрация
- проблеми със зарастването на раните
- други видове фистули (неестествени каналчета между различни органи в тялото или от кожата към подлежаща структура, като например гърлото и трахеята). Симптомите зависят от това къде се намира фистулата. Информирайте Вашия лекар, ако почувствате нови или необичайни симптоми, като например кашляне при преглъщане.

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

- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекации)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## **5. Как да съхранявате Kisplyx**

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

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Kisplyx**

- Активно вещество: ленватиниб.
  - Kisplyx 4 mg твърди капсули: всяка твърда капсула съдържа 4 mg ленватиниб (под формата на мезилат).
  - Kisplyx 10 mg твърди капсули: всяка твърда капсула съдържа 10 mg ленватиниб (под формата на мезилат).

- Други съставки: калциев карбонат, манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, ниско заместена хидроксипропилцелулоза, талк. Капсулата съдържа хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172). Печатното мастило съдържа шеллак, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид, пропиленгликол.

#### **Как изглежда Kisplux и какво съдържа опаковката**

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

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Ewopharma AG atstovybė  
Tel: + 370 5 2430444

#### **България**

Евофарма ЕООД  
Тел.: + 359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Cherubino LTD  
Tel.: + 356 21343270

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6015540

**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 Pārstāvniecība  
Tel: + 371 67450497

**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)

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}

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