

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde
Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg lenwatinibu (w postaci mezylanu).

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg lenwatinibu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde

Żółtawo-czerwona część dolna z żółtawo-czerwonym wieczkiem, o długości około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol „C” na wieczku oraz symbol „LENV 4 mg” na części dolnej.

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

Żółta część dolna z żółtawo-czerwonym wieczkiem, o długości około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol „C” na wieczku oraz symbol „LENV 10 mg” na części dolnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Kisplyx jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*):

- w skojarzeniu z pembrolizumabem jako leczenie pierwszego rzutu (patrz punkt 5.1).
- w skojarzeniu z ewerolimusem po zastosowaniu jednego rzutu terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez pracownika fachowego personelu medycznego z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobą nowotworową.

Dawkowanie

Produkt Kisplyx w skojarzeniu z pembrolizumabem jako leczenie pierwszego rzutu

Zalecana dawka lenwatinibu to 20 mg (dwie kapsułki 10 mg) doustnie raz na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg podawanej co 6 tygodni we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W razie potrzeby dawkę dobową lenwatinibu należy modyfikować

zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności. Leczenie lenwatynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie pembrolizumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych objawów toksyczności lub osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia określonego dla pembrolizumabu.

Pełne informacje na temat dawkowania pembrolizumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla pembrolizumabu.

Kisplyx w skojarzeniu z ewerolimusem jako leczenie drugiego rzutu

Zalecana dawka lenwatynibu to 18 mg (jedna kapsułka 10 mg oraz dwie kapsułki 4 mg) doustnie raz na dobę, w skojarzeniu z 5 mg ewerolimusu raz na dobę. Dawka dobową lenwatynibu, a jeżeli konieczne również ewerolimusu, powinna być zmodyfikowana w razie konieczności, zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności.

Pełne informacje na temat dawkowania ewerolimusu, patrz ChPL ewerolimusu.

W przypadku pominięcia dawki lenwatynibu przez pacjenta i braku możliwości przyjęcia jej w ciągu 12 godzin, dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną w prawidłowym czasie podania.

Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyść kliniczną lub do czasu, kiedy wystąpią nieakceptowalne objawy toksyczności.

Dostosowanie dawki i przerwanie podawania lenwatynibu

Kontrolowanie objawów niepożądanych może wymagać przerwania podania leku, dostosowania dawki lub zaprzestania leczenia lenwatynibem (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1 lub 2) w zasadzie nie musi prowadzić do przerwania leczenia lenwatynibem, chyba że są one nietolerowane przez pacjenta, niezależnie od zastosowanego kontrolowania toksyczności.

Wystąpienie ciężkich (np. stopnia 3) lub nietolerowanych przez pacjenta objawów niepożądanych wymaga przerwania leczenia lenwatynibem do czasu złagodzenia objawów reakcji niepożądanego do stopnia od 0 do 1 lub do stanu początkowego.

Przed przzerwaniem leczenia lenwatynibem lub zmniejszeniem dawki należy wdrożyć optymalną kontrolę nudności, wymiotów i biegunki (tj. podawanie leków lub terapia). Należy wdrożyć aktywne leczenie ograniczające toksyczny wpływ na układ pokarmowy w celu zminimalizowania ryzyka rozwoju zaburzeń ze strony nerek lub niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

W przypadku reakcji toksyczności (patrz Tabela 2), które uważa się za związane są z podawaniem lenwatynibu, po ustąpieniu objawów lub złagodzeniu objawów reakcji niepożądanego do stopnia od 0 do 1 lub do stanu początkowego, należy wznowić leczenie lenwatynibem w mniejszej dawce, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 1.

Tabela 1 Zmiana dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu^a

	Dawka lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem	Dawka lenwatynibu w skojarzeniu z ewerolimusem
Zalecana dawka dobową	20 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 10 mg)	18 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg oraz dwie kapsułki 4 mg)
Pierwsze zmniejszenie dawki	14 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg)	14 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg)
Drugie zmniejszenie dawki	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)
Trzecie zmniejszenie dawki	8 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 4 mg)	8 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 4 mg)

^a: Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dawek poniżej 8 mg.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem należy odpowiednio przerwać stosowanie jednego lub obu leków. W razie konieczności należy wstrzymać stosowanie lenwatynibu, zmniejszyć jego dawkę lub przerwać stosowanie. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać lub przerwać zgodnie z instrukcjami zawartymi w ChPL pembrolizumabu. Nie zaleca się zmniejszania dawki pembrolizumabu.

W przypadku reakcji toksyczności, które uważa się za związane są z podawaniem ewerolimusu, leczenie należy przerwać, zmniejszyć dawkę poprzez podawanie produktu co drugi dzień lub zakończyć leczenie (w celu uzyskania dalszych informacji na temat zaleceń dotyczących dostosowywania dawki i charakterystycznych objawów niepożądanych należy zapoznać się z ChPL ewerolimusu).

W przypadku reakcji toksyczności, które prawdopodobnie związane są z podawaniem lenwatynibu oraz ewerolimusu, dawkę lenwatynibu należy zmniejszyć (patrz Tabela 1) przed zmniejszeniem dawki ewerolimusu.

Należy przerwać stosowanie wszystkich leków w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu (np. stopnia 4), z wyłączeniem sytuacji, w których występują uznane za niezagrożające życiu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Działania takie powinny być traktowane podobnie jak ciężkie objawy niepożądane (np. stopnia 3).

Stopień ciężkości na podstawie kryteriów opisujących działania niepożądane CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) Narodowego Instytutu Raka.

Tabela 2 Objawy niepożądane wymagające zmiany dawki lenwatynibu

Objaw niepożądany	Stopień ciężkości	Działanie	Zmniejszanie dawki i ponowne rozpoczęcie stosowania lenwatynibu
Nadciśnienie	Stopnia 3 (pomimo optymalnego leczenia nadciśnienia)	Wstrzymanie leczenia	Złagodzenie objawów do stopnia 0, 1 lub 2 Szczegółowe wskazówki zamieszczono w Tabeli 3 w punkcie 4.4.
	Stopnia 4	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Proteinuria	≥2 g / 24 godziny	Wstrzymanie leczenia	Redukcja do wartości mniejszej niż 2 g/24 godziny
Zespół nerczycowy	-----	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Zaburzenie czynności nerek lub niewydolność nerek	Stopnia 3	Wstrzymanie leczenia	Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego
	Stopnia 4*	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Zaburzenia czynności serca	Stopnia 3	Wstrzymanie leczenia	Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego
	Stopnia 4	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Wszystkie stopnie	Wstrzymanie leczenia	Należy rozważyć wznowienie leczenia w niższej dawce, jeżeli nastąpi złagodzenie objawów do Stopnia 0-1.
Hepatotoksyczność	Stopnia 3	Wstrzymanie leczenia	Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego
	Stopnia 4*	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać

Objaw niepożądany	Stopień ciężkości	Działanie	Zmniejszanie dawki i ponowne rozpoczęcie stosowania lenwatinibu
Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa	Którykolwiek stopień	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Krwotoki	Stopnia 3	Wstrzymanie leczenia	Złagodzenie objawów do stopnia 0-1
	Stopnia 4	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki	Stopnia 3	Wstrzymanie leczenia	Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego
	Stopnia 4	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Przetoka poza układem pokarmowym	Stopnia 4.	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać
Wydłużenie odstępu QT	>500 ms	Wstrzymanie leczenia	Redukcja długości odstępu QT <480 ms lub powrót do stanu początkowego
Biegunka	Stopnia 3	Wstrzymanie leczenia	Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego
	Stopnia 4 (pomimo leczenia)	Zaprzestanie leczenia	Nie wznawiać

*Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4, które zostały uznane za niezagrożające życiu można traktować jak objawy ciężkie (np. stopnia 3)

Szczególne grupy pacjentów

Informacje dotyczące doświadczenia klinicznego związanego z terapią skojarzoną z zastosowaniem lenwatinibu i pembrolizumabu, patrz punkt 4.8.

Wydaje się, że u pacjentów w wieku ≥ 65 lat z nadciśnieniem oraz pacjentów z niewydolnością nerek tolerancja lenwatinibu jest obniżona (patrz punkt 4.8).

Dla terapii skojarzonej z zastosowaniem lenwatinibu i ewerolimusu brak danych dotyczących większości szczególnych grup pacjentów. Poniższe informacje pozyskane zostały w warunkach klinicznych dla lenwatinibu podawanego osobno u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL produktu Lenvima).

U wszystkich pacjentów, poza pacjentami z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek (patrz poniżej) leczenie należy rozpocząć w zalecanej dawce 20 mg lenwatinibu z pembrolizumabem raz na dobę albo 18 mg lenwatinibu oraz 5 mg ewerolimusu raz na dobę, zgodnie ze wskazaniami. Następnie dawka powinna zostać dostosowana, w zależności od indywidualnej tolerancji.

Pacjenci z nadciśnieniem

Cięśnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatinibem i powinno być regularnie monitorowane w czasie leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatinibu z pembrolizumabem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi (Child-Pugh A) lub umiarkowanymi (Child-Pugh B) zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej produktów w terapii skojarzonej w zależności od czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C) zalecana dawka początkowa lenwatinibu to 10 mg raz na dobę. W przypadku dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zapoznać się z ChPL pembrolizumabu. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze

dostosowanie dawki w zależności od tolerancji na leczenie. Terapia skojarzona powinna być stosowana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści wynikające ze stosowania przewyższają związane z tym ryzyko (patrz punkt 4.8).

Dla terapii skojarzonej z zastosowaniem lenwatinibu i ewerolimusu brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej produktów w terapii skojarzonej z powodu zaburzenia czynności wątroby u dzieci z łagodnym (Child-Pugh A) lub umiarkowanym (Child-Pugh B) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C), zalecana dawka początkowa lenwatinibu to 10 mg raz na dobę w skojarzeniu z ewerolimusem w dawce zalecanej w ChPL ewerolimusu dla pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki w zależności od tolerancji na leczenie. Terapia skojarzona powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści wynikające ze stosowania są większe niż związane z tym ryzyko (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od poziomu czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa to 10 mg lenwatinibu raz na dobę. W przypadku dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zapoznać się z ChPL ewerolimusu. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki w zależności od tolerancji na leczenie. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w krańcowym stadium choroby nerek i w związku z tym nie zaleca się stosowania lenwatinibu u pacjentów należących do tej grupy (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatinibu u dzieci w wieku od 2 do <18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Lenwatinibu nie należy stosować u dzieci w wieku do 2 lat, ze względu na problemy z bezpieczeństwem w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

Pochodzenie etniczne

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy (patrz punkt 5.2). Obecnie dostępne dane opisano w punkcie 4.8.

Masa ciała poniżej 60 kg

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od masy ciała. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatinibu w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym o masie ciała poniżej 60 kg (patrz punkt 4.8).

Ocena sprawności

Pacjenci, którzy uzyskali w skali sprawności ECOG ocenę 2 lub wyższą zostali wyłączeni z badania 205 dotyczącego raka nerkowokomórkowego (patrz punkt 5.1). Pacjenci z oceną w skali Karnofsky'ego <70 zostali wyłączeni z badania 307 (CLEAR). Stosunek korzyści do ryzyka nie został oznaczony dla tej grupy pacjentów.

Sposób podawania

Lenwatynib przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2). Opiekun nie powinien otwierać kapsułki, aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek.

Kapsułki lenwatynibu można połykać w całości, popijając wodą, albo podawać w postaci zawiesiny przygotowanej przez rozpuszczenie całej kapsułki (lub kapsułek) w wodzie, soku jabłkowym lub mleku. Zawiesinę można podawać doustnie lub przez rurkę do karmienia. Przy podawaniu przez rurkę do karmienia zawiesina powinna być przygotowana przy użyciu wody (przygotowanie i podawanie zawiesiny — patrz punkt 6.6).

Jeśli zawiesina lenwatynibu nie zostanie zużyta tuż po przygotowaniu, można ją przechowywać w zamkniętym pojemniku w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny. Po wyjęciu z lodówki zawiesinę należy wstrząsać przez około 30 sekund przed użyciem. Jeśli zawiesina nie zostanie zużyta w ciągu 24 godzin, należy ją wyrzucić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie nadciśnienia, pojawiającego się zazwyczaj w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem należy dokładnie sprawdzić ciśnienie krwi u pacjenta. Pacjenci ze stwierdzonym nadciśnieniem, przez przynajmniej jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem powinni przyjmować ustaloną dawkę leków na nadciśnienie. Zgłaszano występowanie ciężkich powikłań źle kontrolowanego nadciśnienia, w tym rozwarstwienie aorty. Wczesne wykrycie i skuteczna kontrola nadciśnienia są ważne dla minimalizacji ryzyka konieczności przerywania leczenia lub zmniejszenia dawki lenwatynibu. Podawanie leków na nadciśnienie należy rozpocząć natychmiast po stwierdzeniu nadciśnienia. Ciśnienie krwi należy monitorować po 1 tygodniu leczenia lenwatynibem, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. Dobór leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia powinien być dostosowany do uwarunkowań klinicznych pacjenta i powinien być zgodny ze standardową praktyką medyczną. W przypadku pacjentów, u których nie obserwowano wcześniej nadciśnienia, po stwierdzeniu nadciśnienia należy rozpocząć monoterapię z zastosowaniem leków z jednej z grup leków na nadciśnienie. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej na nadciśnienie dawkę stosowanego leku można zwiększyć lub można rozpocząć leczenie jednym lekiem lub kilkoma lekami należącymi do innej klasy leków na nadciśnienie. Jeżeli jest to konieczne, nadciśnienie należy kontrolować zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane leczenie nadciśnienia

Ciśnienie krwi	Zalecane działanie
Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg	Kontynuować leczenie lenwatynibem i rozpocząć leczenie nadciśnienia, jeżeli jeszcze nie zostało włączone LUB Kontynuować leczenie lenwatynibem i zwiększyć dawkę obecnie stosowanych leków na nadciśnienie lub włączyć dodatkowe leczenie nadciśnienia

Ciśnienie krwi	Zalecane działanie
Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg, niezależnie od stosowanego leczenia nadciśnienia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wstrzymać leczenie lenwatynibem 2. Jeżeli przez co najmniej 48 godzin skurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤ 150 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤ 95 mmHg, przy leczeniu pacjenta ustaloną dawką leków na nadciśnienie, należy ponownie rozpocząć leczenie lenwatynibem w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2)
Skutki zagrażające życiu (nadciśnienie złośliwe, deficyty neurologiczne lub przełom nadciśnieniowy)	Wskazane jest jak najszybsze działanie. Należy zaprzestać podawania lenwatynibu i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania lenwatynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6). Obecnie nie wiadomo czy lenwatynib zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej przy równoczesnym podawaniu doustnych środków antykoncepcyjnych.

Proteinuria

Przypadki proteinurii zgłaszano u pacjentów leczonych lenwatynibem zazwyczaj na początku leczenia (patrz punkt 4.8). Należy regularnie kontrolować stężenie białka w moczu. Jeżeli test paskowy wykaże proteinurię $\geq 2+$, konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.2). U pacjentów przyjmujących lenwatynib zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu nerczycowego. W przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego należy przerwać leczenie lenwatynibem.

Niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek

Zgłaszano występowanie niewydolności nerek oraz zaburzenia czynności nerek u pacjentów leczonych lenwatynibem (patrz punkt 4.8). Głównym rozpoznanym czynnikiem ryzyka było odwodnienie i (lub) hipowolemia związana z toksycznością dla układu pokarmowego. Należy monitorować toksyczność dla układu pokarmowego, w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności nerek lub niewydolności nerek. W przypadku pacjentów otrzymujących produkty wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy zachować ostrożność, ponieważ w leczeniu skojarzonym istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Jeżeli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek, należy dostosować dawkę początkową lenwatynibu (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności serca

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie niewydolności serca (<1%) oraz zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych niewyrównanej niewydolności serca, ponieważ konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii, znanego również jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (<1%; patrz punkt 4.8). Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii jest zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się bólem głowy, drgawkami, letargiem, splątaniem, zmienioną aktywnością umysłową, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi. Może pojawić się nadciśnienie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W celu potwierdzenia rozpoznania zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii konieczne jest obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki w celu kontroli ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4 Nadciśnienie). U pacjentów z zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych lenwatynibem najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym były objawy niepożądane ze strony wątroby, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie niewydolności wątroby oraz ostrego zapalenia wątroby (<1%; patrz punkt 4.8). Przypadki niewydolności wątroby zgłaszano zazwyczaj u pacjentów z postępującym, przerzutowym nowotworem wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia należy kontrolować wyniki testów czynności wątroby. Czynność wątroby należy kontrolować co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. W przypadku wystąpienia hepatotoksyczności konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby konieczne może być dostosowanie dawki początkowej lenwatynibu (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (epizod mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny oraz zawał mięśnia sercowego) (patrz punkt 4.8). Nie prowadzono badań lenwatynibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiła tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów należących do tej grupy. Decyzję dotyczącą leczenia należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka. W przypadku wystąpienia incydentu zakrzepowego należy przerwać leczenie lenwatynibem.

Krwotoki

W czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich krwotoków związanych z guzem, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W czasie monitorowania produktu po wprowadzeniu go do obrotu ciężkie i śmiertelne przypadki krwotoków z tętnicy szyjnej występowały częściej u pacjentów z anaplastycznym rakiem tarczycy, niż u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy lub z innymi rodzajami nowotworów. Należy wziąć pod uwagę inwazję nowotworu/naciek guza na główne naczynia (np. tętnica szyjna), w związku z możliwym ryzykiem ciężkiego krwotoku związanego z kurczeniem się/nekrozą guza po leczeniu lenwatynibem. W niektórych przypadkach krwawienie występowało wtórnie do kurczenia się nowotworu i tworzenia

się przetok, np. przetoki między tchawicą o przełykiem. Zgłaszano przypadki krwotoków wewnątrzczaszkowych, które doprowadziły do śmierci u pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu. Zgłaszano również przypadki krwawienia do miejsc innych niż mózg (np. tchawica, jama brzuszna, płuca).

W przypadku krwawienia konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2, Tabela 2).

Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego oraz tworzenie się przetoki (patrz punkt 4.8). W większości przypadków perforacja przewodu pokarmowego oraz tworzenie się przetoki występowało u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy zabieg chirurgiczny lub radioterapia. W przypadku wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego lub utworzenia się przetoki konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Przetoka poza układem pokarmowym

W czasie leczenia lenwatynibem u pacjentów ryzyko utworzenia się przetoki może być zwiększone. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki tworzenia się przetoki lub jej powiększania w miejscach w organizmie innych niż żołądek lub jelita (np. przetoka w obrębie tchawicy, przetoka między tchawicą a przełykiem, przetoka w obrębie przełyku, przetoka skórna, przetoka w obrębie żeńskich narządów rozrodczych). Ponadto zgłaszano występowanie odmy opłucnowej zarówno z widocznymi oznakami przetoki oskrzelowo-opłucnowej, jak i bez nich. Niektóre zgłoszenia przetoki i odmy opłucnowej występowały w skojarzeniu z regresją guza lub martwicą. Wcześniejszy zabieg chirurgiczny i radioterapia może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Przerzuty do płuc mogą również zwiększać ryzyko odmy opłucnowej. Nie należy rozpoczynać leczenia lenwatynibem u pacjentów z przetoką, aby uniknąć nasilenia się objawów. Leczenie lenwatynibem należy całkowicie zakończyć u pacjentów z przetoką w obrębie przełyku, tchawicy i oskrzeli, jak również w przypadku przetoki stopnia 4. (patrz punkt 4.2). Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące znaczenia wstrzymania lub zmniejszenia dawki w leczeniu innych przypadków. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ w niektórych przypadkach obserwowano pogorszenie się stanu pacjenta. Leczenie lenwatynibem, podobnie jak innymi produktami z tej grupy, może negatywnie wpływać na proces gojenia ran.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano częstsze występowanie wydłużenia odstępu QT/QTc w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów należy kontrolować wyniki EKG, szczególnie u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, w tym leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III. W przypadku wystąpienia wydłużenia odstępu QT o więcej niż 500 ms należy wstrzymać stosowanie lenwatynibu. Należy ponownie rozpocząć leczenie lenwatynibem w zmniejszonej dawce po skróceniu odstępu QT do <480 ms lub do stanu początkowego.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej, takie jak hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia prowadzą do wydłużenia odstępu QT, w związku z czym należy monitorować te parametry u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Podczas leczenia należy rozważyć okresowe monitorowanie wyników EKG oraz badanie poziomu elektrolitów (magnezu, potasu i wapnia). W czasie leczenia lenwatynibem należy kontrolować przynajmniej raz w miesiącu poziom wapnia i jeżeli jest to konieczne uzupełniać jego niedobory. W zależności od ciężkości objawów, występowania zmian w EKG oraz utrzymywania się hipokalcemii należy przerwać stosowanie lenwatynibu lub dostosować jego dawkę.

Zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego / dysfunkcja tarczycy

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Czynność tarczycy była kontrolowana przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w czasie leczenia lenwatynibem. Niedoczynność tarczycy powinna być leczona zgodnie ze standardową praktyką medyczną, aby utrzymać eutyreozę.

Lenwatynib zaburza egzogenną supresję tarczycy (patrz punkt 4.8). Stężenie hormonu tyreotropowego powinno być regularnie monitorowane i należy dostosować podawanie hormonu tarczycowego w celu uzyskania odpowiedniego stężenia hormonu tyreotropowego, zgodnie z celem leczenia pacjenta.

Biegunka

U pacjentów leczonych lenwatynibem często zgłaszano występowanie biegunki, zazwyczaj na początku leczenia (patrz punkt 4.8). Aby zapobiec odwodnieniu, należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 4 pomimo zastosowanego leczenia, należy przerwać stosowanie lenwatynibu.

Powikłania gojenia ran

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ lenwatynibu na gojenie ran. U pacjentów otrzymujących lenwatynib zgłaszano zaburzenia gojenia ran. W przypadku pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym należy rozważyć tymczasowe przerwanie podawania lenwatynibu. Doświadczenie kliniczne dotyczące czasu wznowienia podawania lenwatynibu po dużym zabiegu chirurgicznym jest niewielkie. Decyzja dotycząca wznowienia podawania lenwatynibu po dużym zabiegu chirurgicznym powinna zatem zależeć od oceny klinicznej odpowiedniego gojenia ran.

Martwica kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Zgłaszano przypadki ONJ występujące u pacjentów leczonych lenwatynibem. Niektóre przypadki wystąpiły u pacjentów, u których uprzednio lub jednocześnie stosowano leczenie produktami o działaniu hamującym resorpcję kości i/lub innymi inhibitorami angiogenezy, takimi jak bewacyzumab, inhibitory kinaz tyrozynowych czy inhibitory mTOR. W związku z tym należy zachować ostrożność w razie stosowania lenwatynibu w przypadku jednoczesnej lub uprzedniej terapii produktami o działaniu hamującym resorpcję kości i/lub innymi inhibitorami angiogenezy.

Inwazyjne zabiegi dentystryczne stanowią potwierdzony czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania dentystrycznego i odpowiednich profilaktycznych zabiegów dentystrycznych. W przypadku pacjentów otrzymujących w przeszłości lub obecnie podawane dożylnie bisfosfoniany należy w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów dentystrycznych (patrz punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska lub azjatycka oraz u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu lenwatynibu u pacjentów należących do tych grup, biorąc pod uwagę obniżoną tolerancję na lenwatynib u Azjatów oraz osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Brak danych dotyczących stosowania lenwatynibu natychmiast po podaniu sorafenibu lub innego produktu stosowanego w leczeniu nowotworów. Istnieje ryzyko wystąpienia addytywnej toksyczności, chyba że pomiędzy podaniem produktów zachowany zostanie odpowiedni okres pozwalający na eliminację pierwszego produktu z organizmu. W badaniach klinicznych minimalny okres pozwalający na usunięcie produktu z organizmu wynosił 4 tygodnie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lenwatynib

Chemioterapeutyki

Równoczesne podawanie lenwatynibu, karboplatyny i paklitakselu nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych trzech substancji. Dodatkowo u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym równoczesne stosowanie ewerolimusu nie wpłynęło znacznie na farmakokinetykę lenwatynibu.

Wpływ lenwatynibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

Badanie interakcji lek-lek (ang. drug-drug interaction, DDI) u pacjentów onkologicznych wykazało, że stężenia midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A i glikoproteiny P) w osoczu nie zmieniły się pod wpływem lenwatynibu. Dodatkowo u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym równoczesne stosowanie lenwatynibu nie wpłynęło znacznie na farmakokinetykę ewerolimusu. W związku z tym nie oczekuje się znaczących interakcji lek-lek pomiędzy lenwatynibem a innymi substratami CYP3A4/glikoproteiny P.

Doustne środki antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo czy lenwatynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny rozpocząć stosowanie mechanicznej metody antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę i stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy lenwatynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny rozpocząć stosowanie mechanicznej metody antykoncepcyjnej.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatynibu u kobiet w okresie ciąży. Lenwatynib miał działanie toksyczne dla zarodka i teratogenne po podaniu szczurom i królikom (patrz punkt 5.3).

Lenwatynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jego podawanie jest zdecydowanie konieczne, wyłącznie po szczegółowym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lenwatynib przenika do mleka ludzkiego. Lenwatynib i jego metabolity przenikają do mleka szczurów (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/ dzieci. W związku z tym lenwatynib jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ u ludzi jest nieznan. Jednakże, u szczurów, psów i małp obserwowano szkodliwy wpływ na jądra i jajniki (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lenwatynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w związku z działaniami niepożądanymi, takimi jak zmęczenie oraz zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy, powinni zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa lenwatynibu został ustalony na podstawie zbiorczych danych pochodzących od 497 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z pembrolizumabem, z uwzględnieniem badania 307 (CLEAR); zbiorczych danych pochodzących od 623 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem: 458 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym leczonym lenwatynibem w monoterapii.

Lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem w przypadku raka nerkowokomórkowego

Profil bezpieczeństwa lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem został ustalony na podstawie danych pochodzących od 497 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występowały u $\geq 30\%$ pacjentów) są biegunka (61,8%), nadciśnienie (51,5%), zmęczenie (47,1%), niedoczynność tarczycy (45,1%), zmniejszony apetyt (42,1%), nudności (39,6%), zapalenie jamy ustnej (36,6%), proteinuria (33,0%), dysfonia (32,8%) i ból stawu (32,4%).

Najczęstszymi ciężkimi (stopnia ≥ 3) działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) są nadciśnienie (26,2%), zwiększenie aktywności lipazy (12,9%), biegunka (9,5%), proteinuria (8,0%), zwiększenie aktywności amylazy (7,6%), zmniejszenie masy ciała (7,2%) i zmęczenie (5,2%).

Stosowanie lenwatynibu, pembrolizumabu albo obu przerwano z powodu działań niepożądanych u 33,4% pacjentów; 23,7% u pacjentów przyjmujących lenwatynib i 12,9% u pacjentów przyjmujących oba leki. Najczęstsze działania niepożądane (≥ 1) prowadzące do przerwania stosowania lenwatynibu, pembrolizumabu albo obu to zawał mięśnia sercowego (2,4%), biegunka (2,0%), proteinuria (1,8%) i wysypka (1,4%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania stosowania lenwatynibu ($\geq 1\%$) to zawał mięśnia sercowego (2,2%), proteinuria (1,8%) i biegunka (1,0%).

Przerwy w podawaniu lenwatynibu, pembrolizumabu albo obu z powodu działania niepożądanego wystąpiły u 80,1% pacjentów; stosowanie lenwatynibu przerwano u 75,3%, a obu leków u 38,6% pacjentów. Dawkę lenwatynibu zmniejszono u 68,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) powodującymi zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lenwatynibem były biegunka (25,6%), nadciśnienie (16,1%), proteinuria (13,7%), zmęczenie (13,1%), zmniejszenie apetytu (10,9%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (10,7%), nudności (9,7%), osłabienie (6,6%), zapalenie jamy ustnej (6,2%), zwiększenie aktywności lipazy (5,6%) i wymioty (5,6%).

Lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem w przypadku raka nerkowokomórkowego

Profil bezpieczeństwa dla lenwatynibu w terapii skojarzonej z ewerolimusem został ustalony w oparciu o dane dotyczące 623 pacjentów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym oraz ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (wstępowały u $\geq 30\%$ pacjentów) w badaniu 205 są biegunka

(69,0%), zmęczenie (41,9%), nadciśnienie (41,7%), zmniejszony apetyt (41,6%), zapalenie jamy ustnej (40,6%), nudności (38,8%), proteinuria (34,2%), wymioty (32,7%) i zmniejszenie masy ciała (31,3%).

Najczęstszymi ciężkimi (stopnia ≥ 3) działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były nadciśnienie (19,3%), biegunka (13,8%), proteinuria (8,8%), zmęczenie (7,1%), zmniejszony apetyt (6,3%) i zmniejszenia masy ciała (5,8%).

Przerwanie stosowania lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków z powodu wystąpienia działania niepożądanego wystąpiło u 27,0% pacjentów; 21,7% w przypadku lenwatynibu i 18,7% w przypadku obu leków. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$) prowadzącymi do przerwania stosowania lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków były: proteinuria (2,7%), biegunka (1,0%) i zmniejszony apetyt (1,0%). Działaniem niepożądanym, które najczęściej prowadziło do przerwania stosowania lenwatynibu ($\geq 1\%$) była proteinuria (2,1%).

Przerwanie podawania dawki lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków z powodu wystąpienia działania niepożądanego wystąpiło u 82,2% pacjentów; u pacjentów, u których zebrano dane dotyczące modyfikacji poszczególnych leków, stosowanie lenwatynibu przerwano u 74,3%, a obu leków u 71,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) skutkującymi zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania dawki lenwatynibu były: biegunka (30,4%), zmęczenie (15,3%), proteinuria (14,7%), zmniejszony apetyt (13,4%), zapalenie jamy ustnej (13,2%), nudności (10,9%), wymioty (10,2%), nadciśnienie (9,2%), astenia (7,9%), zmniejszenie liczby płytek krwi (5,7%) i zmniejszenie masy ciała (5,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu. Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują podczas stosowania lenwatynibu lub produktów terapii skojarzonej podawanych w monoterapii, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi w skojarzeniu, nawet jeśli działania te nie były zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących terapii skojarzonej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu w skojarzeniu, patrz ChPL odpowiednich produktów podawanych w ramach terapii skojarzonej.

Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej z kategorii częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Monoterapia lenwatynibu	Terapia skojarzona z ewerolimusem	Terapia skojarzona z pembrolizumabem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zakażenia układu moczowego		
Często		Zakażenia układu moczowego	Zakażenia układu moczowego

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Monoterapia lenwatynibu	Terapia skojarzona z ewerolimusem	Terapia skojarzona z pembrolizumabem
Niezbyt często	Ropień krocza	Ropień krocza	Ropień krocza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	Trombocytopenia [†] Limfopenia [†] Leukopenia [†] Neutropenia [†]	Trombocytopenia [†] Limfopenia [†] Leukopenia [†] Neutropenia [†]	Trombocytopenia [†] Limfopenia [†] Leukopenia [†] Neutropenia [†]
Niezbyt często	Zawał śledziony		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy* Zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi*. [‡]	Niedoczynność tarczycy* Zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi*. [‡]	Niedoczynność tarczycy* Zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi*. [‡]
Często			Niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	Niewydolność nadnerczy	Niewydolność nadnerczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Hipokalcemia*. [‡] Hipokaliemia [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemia [‡] Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia [‡] Hipokaliemia [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemia*. [‡] Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia [‡] Hipokaliemia [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemia*. [‡] Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu
Często	Odwodnienie	Odwodnienie	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często	Bezsenna	Bezsenna	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku
Często	Udar mózgu [†]	Zawroty głowy	
Niezbyt często	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Osłabienie lub niedowład jednej kończyny Przemijający napad niedokrwienny	Udar mózgu [†] Przemijający napad niedokrwienny	Udar mózgu Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Przemijający napad niedokrwienny
Zaburzenia serca			
Często	Zawał mięśnia sercowego ^{a, †} Niewydolność serca Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Zawał mięśnia sercowego ^{a, †} Niewydolność serca [†] Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	Zawał mięśnia sercowego ^a Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG
Niezbyt często		Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Niewydolność serca [†] Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często	Krwotok ^{b, *, †} Nadciśnienie ^{c, *} Niedociśnienie	Krwotok ^{b, *, †} Nadciśnienie ^{c, *}	Krwotok ^{b, *, †} Nadciśnienie ^{c, *}
Często		Niedociśnienie	Niedociśnienie
Częstość nieznana	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Dysfonia	Dysfonia	Dysfonia

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Monoterapia lenwatynibu	Terapia skojarzona z ewerolimusem	Terapia skojarzona z pembrolizumabem
Często	Zatorowość płucna [†]	Zatorowość płucna Odma opłucnowa	Zatorowość płucna
Niezbyt często	Odma opłucnowa		Odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka* Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^d Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^c Ból w obrębie jamy ustnej ^f Zaparcie Niestrawność Suchość w ustach Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]	Biegunka* Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^d Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^c Ból w obrębie jamy ustnej ^f Zaparcie Niestrawność Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]	Biegunka* Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^d Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^c Ból w obrębie jamy ustnej ^f Zaparcie Niestrawność Suchość w ustach Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]
Często	Przetoka odbytu Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego	Suchość w ustach Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki [§] Zapalenie jelita grubego Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego
Niezbyt często	Zapalenie trzustki [§] Zapalenie jelita grubego	Zapalenie trzustki [§] Przetoka odbytu Zapalenie jelita grubego	Przetoka odbytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{*, ‡} Niedobór albumin we krwi ^{*, ‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^{*, ‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy aspraginianowej ^{*, ‡} Zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi [‡] Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy [‡]	Niedobór albumin we krwi ^{*, ‡} ‡ Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy aspraginianowej [‡] Zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi [‡]	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi [‡] Niedobór albumin we krwi [‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy aspraginianowej [‡] Zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi [‡]
Często	Niewydolność wątroby ^{h, †, ‡} Encefalopatia wątrobowa ^{i, †} Zapalenie pęcherzyka żółciowego Nieprawidłowa czynność wątroby	Zapalenie pęcherzyka żółciowego Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{*, ‡}	Zapalenie pęcherzyka żółciowego Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często	Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^j	Niewydolność wątroby ^{h, †} Encefalopatia wątrobowa ⁱ	Niewydolność wątroby ^{h, †} Encefalopatia wątrobowa ⁱ Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^j

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Monoterapia lenwatynibu	Terapia skojarzona z ewerolimusem	Terapia skojarzona z pembrolizumabem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Rumień dłoni Wysypka Łysienie	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka
Często	Hiperkeratoza	Łysienie	Hiperkeratoza Łysienie
Niezbyt często		Hiperkeratoza	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy	Ból pleców Ból stawów	Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy
Często		Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy	
Niezbyt często	Martwica kości szczęki	Martwica kości szczęki	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często	Proteinuria* Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi‡	Proteinuria* Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi‡	Proteinuria* Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi‡
Często	Niewydolność nerek ^{k, *, †} Zaburzenie czynności nerek* Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Niewydolność nerek ^{k, *, †} Zaburzenie czynności nerek* Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Niewydolność nerek ^{k, *} Zwiększone stężenie mocznika we krwi
Niezbyt często	Zespół nerczycowy		Zespół nerczycowy Zaburzenie czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy
Często	Złe samopoczucie	Złe samopoczucie	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Zaburzenia gojenia	Zaburzenia gojenia Przetoka poza układem pokarmowym ¹	Zaburzenia gojenia Przetoka poza układem pokarmowym ¹
Częstość nieznana	Przetoka poza układem pokarmowym ¹		

§: Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w Tabeli 4 może nie być w pełni związana z samym lenwatynibem, ale może wynikać z choroby podstawowej lub innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu.

*: W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

†: Włączając przypadki śmiertelne.

‡: Częstość w oparciu o dane laboratoryjne.

Następujące objawy zostały przedstawione pod wspólną nazwą:

a: Zawał mięśnia sercowego obejmuje zawał mięśnia sercowego oraz ostry zawał mięśnia sercowego.

b: Obejmuje wszystkie rodzaje krwotoku:

Rodzaje krwotoku, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem oraz pembrolizumabem, to: krwawienie z nosa, krwimocz, stłuczenie, krwawienie dziąseł, krwotok z odbytu, krwioplucie, wybroczyny i krwiaki.

c: Nadciśnienie obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie ortostatyczne i podwyższone ciśnienie krwi.

d: Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.

- e: Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: aftowe zapalenie jamy ustnej, wrzód aftowy, nadżerka dziąseł, owrzodzenie dziąseł, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.
- f: Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, zespół piekących ust (glossodynia), ból dziąseł, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła oraz dyskomfort języka.
- g: Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- h: Niewydolność wątroby obejmuje: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność wątroby i przewlekłą niewydolność wątroby.
- i: Encefalopatia wątrobowa obejmuje: encefalopatię wątrobową, śpiączkę wątrobową, encefalopatię metaboliczną i encefalopatię.
- j: Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby obejmuje: indukowane lekami uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne uszkodzenie wątroby.
- k: Niewydolność nerek obejmuje: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę kanalików nerkowych.
- l: Do przetok poza układem pokarmowym zalicza się przetoki występujące poza żołądkiem i jelitami, takie jak przetoki w obrębie tchawicy, przetoki między tchawicą a przełykiem, przetoki w obrębie przełyku, przetoki skórne oraz przetoki w obrębie żeńskich narządów rozrodczych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadciśnienie (patrz punkt 4.4)

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) nadciśnienie zgłoszono u 56,3% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i u 42,6% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem. Częstość występowania nadciśnienia skorygowana o ekspozycję wyniosła 0,65 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,73 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Mediana czasu do wystąpienia u pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem wyniosła 0,7 miesiąca. Reakcje stopnia 3 lub wyższego wystąpiły u 28,7% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu z 19,4% w grupie leczonej sunitynibem. U 16,8% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (przerwanie podawania dawek u 9,1% i zmniejszenie dawki u 11,9%). U 0,9% pacjentów nadciśnienie tętnicze doprowadziło do trwałego przerwania leczenia lenwatynibem.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem nadciśnienie zgłoszono u 42,5% pacjentów (częstość występowania nadciśnienia stopnia 3 lub stopnia 4 wynosiła 19,7%). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 9,8% pacjentów z nadciśnieniem dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (5,3% zmniejszenie dawki i 6,2% przerwanie podawania dawki), a nadciśnienie doprowadziło do trwałego zaprzestania leczenia u 0,9% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń nadciśnienia u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 0,5 miesiąca.

Proteinuria (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, proteinurię zgłoszono u 34,8% pacjentów (9,0% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 15,1% pacjentów z proteinurią dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (9,6% zmniejszenie dawki i 9,8% przerwanie podawania dawki), a proteinuria doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 2,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń proteinurii u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 1,4 miesiąca.

Niewydolność oraz zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem niewydolność nerek wystąpiła u 1,3% pacjentów (0,6% stopnia ≥ 3), natomiast ostre uszkodzenie nerek u 5,3% pacjentów (2,7% stopnia ≥ 3). Zdarzenia dotyczące nerek zgłoszono u 17,2% pacjentów (4,3% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 5,5% pacjentów ze zdarzeniami dotyczącymi nerek dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (2,3% zmniejszenie dawki i 4,0% przerwanie podawania dawki),

a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 1,9% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń dotyczących nerek u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,5 miesiąca.

Zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zaburzenia czynności serca zgłoszono u 3,5% pacjentów (1,8% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,9% pacjentów z zaburzeniami czynności serca dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (0,4% zmniejszenie dawki i 0,8% przerwanie podawania dawki), a zaburzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 0,6% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń dotyczących zaburzeń czynności serca u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,6 miesiąca.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zgłoszono 1 przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (stopnia 2), który wystąpił po upływie 1,3 miesiąca leczenia i nie wymagał modyfikacji ani zaprzestania leczenia.

Hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4)

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem było zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,9%), aminotransferazy asparaginianowej (11,1%) i stężenia bilirubiny we krwi (4,0%). Podobne zdarzenia wystąpiły w grupie leczonej sunitynibem z częstością odpowiednio 10,3%, 10,9% i 4,4%. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wątrobowych wyniosła 3,0 miesiąca (dowolnego stopnia) w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,7 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem. Częstość zdarzeń hepatotoksyczności skorygowana o ekspozycję wynosiła 0,39 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,46 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Działania stopnia 3 obejmujące wątrobę wystąpiły u 9,9% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem i u 5,3% pacjentów leczonych sunitynibem. Działania obejmujące wątrobę doprowadziły do przerwania podawania dawek i zmniejszenia dawki lenwatynibu odpowiednio u 8,5% i 4,3% pacjentów oraz do trwałego przerwania podawania lenwatynibu u 1,1% pacjentów.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby były zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,9%), aminotransferazy asparaginianowej (11,4%) i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (2,7%). Działania niepożądane dotyczące wątroby stopnia 3 wystąpiły u 6,1% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 6,0% pacjentów ze zdarzeniami hepatotoksyczności dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (2,8% zmniejszenie dawki i 4,2% przerwanie podawania dawki), a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 0,9% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 1,8 miesiąca.

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (patrz punkt 4.4)

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) 5,4% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem zgłosiło tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (u 3,7% był to stopień ≥ 3) w porównaniu z 2,1% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem (u 0,6% był to stopień ≥ 3). Żadne zdarzenia nie były śmiertelne. Częstość występowania tętnicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych

skorygowana o ekspozycję wyniosła 0,04 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,02 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Najczęściej zgłaszanym tętnicznym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem był zawał mięśnia sercowego (3,4%). W grupie leczonej sunitynibem wystąpił jeden przypadek zawału mięśnia sercowego (0,3%). Mediana czasu do wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wyniosła 10,4 miesiąca w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 2,7% pacjentów (2,2% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,9% pacjentów z tętnicznymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (0,6% przerwanie podawania dawki), a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 1,5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanym tętnicznym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem był zawał serca (1,3%). Mediana czasu do wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 6,8 miesiąca.

Krwotoki (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, zdarzenia krwotoczne zgłoszono u 28,6% pacjentów (3,2% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 4,9% pacjentów z krwotokami dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (4,2% przerwanie podawania dawki i 0,8% zmniejszenie dawki), a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 0,6% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwotocznymi w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem były: krwotok z nosa (19,4%) i krwimocz (4,2%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 1,9 miesiąca.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem hipokalcemię zgłoszono u 4,8% pacjentów (1,1% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,8% pacjentów z hipokalcemią dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (0,6% przerwanie podawania dawki i 0,4% zmniejszenie dawki), a hipokalcemia nie doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u żadnego pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń hipokalcemii u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 2,9 miesiąca.

Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zdarzenia perforacji przewodu pokarmowego zgłoszono u 3,7% pacjentów (2,9% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 2,1% pacjentów z perforacją przewodu pokarmowego dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (1,5% przerwanie podawania dawki i 0,6% zmniejszenie dawki), a perforacja doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 1,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,6 miesiąca.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, zdarzenia utworzenia się przetoki zgłoszono u 1,0% pacjentów (0,5% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,8% pacjentów z perforacją przewodu pokarmowego dokonano modyfikacje dawki lenwatynibu (0,8% przerwanie podawania dawki), a perforacja ta doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 0,4%

pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń utworzenia się przetoki u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,7 miesiąca.

Przetoka poza układem pokarmowym (patrz punkt 4.4)

Podawanie lenwatynibu wiązano z przypadkami przetoki, w tym z przypadkami ze skutkiem śmiertelnym. Powstawanie przetok w miejscach w organizmie innych, niż żołądek i jelita zgłaszano po podawaniu produktu w różnych wskazaniach. Objawy zgłaszano w różnych punktach czasowych leczenia, od dwóch tygodni do ponad 1 roku od momentu rozpoczęcia leczenia lenwatynibem, z medianą czasu do wystąpienia objawu wynoszącą 3 miesiące.

Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, wydłużenie odstępu QTcF większe niż 60 ms zgłoszono u 9,8% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Częstość występowania odstępu QTc większego niż 500 ms wynosiła 3,3% w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wydłużenia odstępu QT u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,0 miesiąca.

Zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi / niedoczynność tarczycy (patrz punkt 4.4)

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) niedoczynność tarczycy wystąpiła u 47,2% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i u 26,5% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem. Częstość występowania niedoczynności tarczycy skorygowana o ekspozycję wyniosła 0,39 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,33 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Ogólnie, większość zdarzeń niedoczynności tarczycy w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem miała stopień 1 lub 2. Niedoczynność tarczycy stopnia 3 zgłoszono u 1,4% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu do żadnego w grupie leczonej sunitynibem. Wyjściowo u 90,0% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i u 93,1% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem wyjściowe stężenie TSH \leq górnej granicy normy. Zwiększenie stężenia TSH $>$ górnej granicy normy obserwowano po rozpoczęciu badania u 85,0% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu do 65,6% pacjentów leczonych sunitynibem. U pacjentów leczonych lenwatynibem z pembrolizumabem zdarzenia niedoczynności tarczycy spowodowały modyfikację dawki lenwatynibu (zmniejszenie lub przerwanie) u 2,6% pacjentów i przerwanie leczenia lenwatynibem u 1 pacjenta.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 24,1% pacjentów. Zasadniczo większość zdarzeń niedoczynności tarczycy była stopnia 1 lub 2. Niedoczynność tarczycy stopnia 3 zgłoszono u 0,3% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń niedoczynności tarczycy u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 2,7 miesiąca. Wyjściowo u 83,0% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem stężenie TSH \leq górnej granicy normy. Zwiększenie stężenia TSH $>$ górnej granicy normy obserwowano po rozpoczęciu badania u 71,3% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leku, zdarzenia niedoczynności tarczycy spowodowały modyfikację dawki lenwatynibu (0,4% zmniejszenie dawki lub 0,9% przerwanie podawania dawki) u 1,3% pacjentów. Nie odnotowano przypadków zaprzestania leczenia.

Biegunka (patrz punkt 4.4)

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem biegunkę zgłoszono u 69,0% pacjentów (13,8% stopnia ≥ 3). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 30,4% pacjentów dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (17,7% przerwanie podawania dawki i 19,6% zmniejszenie dawki), a biegunka doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 0,6% pacjentów.

Dzieci i młodzież

W badaniach 216 i 231 z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1) ogólny profil bezpieczeństwa lenwatynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z ewerolimusem był zgodny z profilem obserwowanym u osób dorosłych leczonych lenwatynibem.

W badaniu 216 odma opłucnowa została zgłoszona u 3 pacjentów (4,7%) z mięsakiem Ewinga, mięsakiem prążkowanokomórkowym (RMS) i nerczakiem zarodkowym; wszyscy 3 pacjenci mieli przerzuty do płuc na początku badania. W badaniu 231 odma opłucnowa została zgłoszona u 7 pacjentów (5,5%) z mięsakiem wrzecionowatokomórkowym, mięsakiem niezróżnicowanym, RMS, złośliwym guzem osłonki nerwu obwodowego, mięsakiem maziówkowym, rakiem wrzecionowatokomórkowym i złośliwym guzem kostniejącym włóknisto-mięśniowym; u wszystkich 7 pacjentów występowały przerzuty do płuc lub choroba pierwotna w ścianie klatki piersiowej lub jamie opłucnej na początku badania. W badaniach 216 i 231 żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu odmy opłucnowej (dodatkowe informacje dotyczące dzieci i młodzieży zamieszczono również w punkcie 4.8 ChPL produktu leczniczego Lenvima).

W fazie 1 (kohorta ustalania dawki leku stosowanego w skojarzeniu) badania 216 najczęściej zgłaszanymi ($\geq 40\%$) działaniami niepożądanymi leku były nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, hipertriglicydemia, ból brzucha i biegunka; a w fazie 2 (kohorta podtrzymania dawki leku stosowanego w skojarzeniu) najczęściej zgłaszanymi ($\geq 35\%$) działaniami niepożądanymi leku były hipertriglicydemia, białkomocz, biegunka, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmęczenie i zmniejszenie liczby płytek krwi.

W badaniu 231 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 15\%$) były niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zmniejszenie apetytu, biegunka i zmniejszenie liczby płytek krwi.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu CLEAR u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) częstość występowania proteinurii była większa (różnica $\geq 10\%$) niż u młodszych pacjentów (< 65 lat).

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) częstość występowania zmniejszonej liczby płytek krwi, zmniejszenia masy ciała, proteinurii i nadciśnienia (różnica $\geq 10\%$) była większa niż u młodszych pacjentów (< 65 lat).

Płeć

W badaniu CLEAR u mężczyzn częstość występowania biegunki była większa (różnica $\geq 10\%$) niż u kobiet.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem częstość występowania nudności, wymiotów, astenii i nadciśnienia była większa u kobiet niż u mężczyzn (różnica $\geq 10\%$).

Pochodzenie etniczne

W badaniu CLEAR u Azjatów częstość występowania zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, proteinurii i niedoczynności tarczycy [(w tym podwyższonego stężenia hormonu tarczycy we krwi) była większa (różnica $\geq 10\%$) niż u pacjentów rasy kaukaskiej], podczas gdy u pacjentów rasy kaukaskiej częściej występowało zmęczenie, nudności, bóle stawów, wymioty i astenia.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, u Azjatów częstość występowania niedoczynności tarczycy, zapalenia jamy ustnej, zmniejszenia liczby płytek krwi, proteinurii, dysfonii, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej i nadciśnienia była większa niż u pacjentów rasy kaukaskiej (różnica $\geq 10\%$), podczas gdy u pacjentów rasy kaukaskiej częściej występowały nudności, astenia, zmęczenie i hipercholesterolemia.

Nadciśnienie w punkcie początkowym

W badaniu CLEAR u pacjentów z nadciśnieniem w punkcie początkowym częstość występowania proteinurii była większa niż u pacjentów bez nadciśnienia w punkcie początkowym.

Cukrzyca w punkcie początkowym

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, u pacjentów z cukrzycą w punkcie początkowym częstość występowania proteinurii była większa niż u pacjentów bez cukrzycy w punkcie początkowym (różnica $\geq 10\%$).

Zaburzenie czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby z rakiem nerkowokomórkowym.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w punkcie początkowym częstość występowania trombocytopenii lub zmniejszenia liczby płytek krwi była większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci o masie ciała < 60 kg

W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi i nadciśnienia była większa ($o \geq 10\%$) u pacjentów o małej masie ciała (< 60 kg).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największe dawki dobowe, które były badane w warunkach klinicznych to 32 mg oraz 40 mg. W czasie badań klinicznych wystąpiły również przypadkowe błędy medyczne, na skutek których podano pacjentom pojedyncze dawki 40 mg do 48 mg. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku w takich dawkach były: nadciśnienie, nudności, biegunka, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, proteinuria, ból głowy oraz zaostrzenie zespołu erytrodyzestezji dłoniowo – podeszwowej. Zgłaszano również przypadki przedawkowania lenwatynibu, kiedy podano pojedynczą dawkę 6 do 10 razy większą niż zalecana dawka dobowa. W tych przypadkach wystąpiły działania niepożądane spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla lenwatynibu (tj. niewydolność nerek i serca) lub nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

Nie istnieje specyficzne antidotum do zastosowania po przedawkowaniu lenwatinibu. W przypadku podejrzenia przedawkowania podawanie lenwatinibu powinno zostać wstrzymane i należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające, jeżeli jest to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX08

Mechanizm działania

Lenwatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. *platelet derived growth factor*) PDGFR α , KIT oraz RET. W syngenicznych mysich modelach nowotworów lenwatinib zmniejszał liczbę makrofagów związanych z nowotworem, zwiększał liczbę aktywowanych cytotoksycznych limfocytów T i wykazywał większą aktywność przeciwnowotworową w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-PD-1 w porównaniu z każdym z tych leków osobno.

Poprzez wykazanie *in vitro* zmniejszonej proliferacji, zdolności do formowania naczyń oraz słabszego przekazu sygnału ścieżką VEGF dla ludzkich komórek endotelialnych oraz w modelach ksengraftów z komórek nowotworu nerki u myszy wykazano, że skojarzone podawanie lenwatinibu z ewerolimusem ma silniejsze działanie antyangiogenne i antynowotworowe, niż podawanie każdej z tych substancji osobno.

Mimo że nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatinibu, postuluje się, że mechanizm działania w leczeniu nadciśnienia opiera się na hamowaniu VEGFR2 w komórkach śródbłonna naczyń. Podobnie, chociaż nie przeprowadzono bezpośrednich badań, postuluje się, że mechanizm działania w przypadku proteinurii opiera się na zmniejszeniu aktywności VEGFR1 i VEGFR2 w podocytach kłębuszkowych.

Mechanizm działania w przypadku niedoczynności tarczycy nie został w pełni wyjaśniony.

Mechanizm działania w przypadku nasilenia hipercholesterolemii w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem lenwatinibu i ewerolimusu nie był badany i nie został w pełni wyjaśniony.

Chociaż nie zostały przeprowadzone badania mające na celu ustalenie mechanizmu, postuluje się, że nasilenie biegunki przy leczeniu skojarzonym z zastosowaniem lenwatinibu i ewerolimusu wynika z zaburzenia czynności jelit związanego z mechanizmem działania każdego z produktów – hamowania VEGF/VEGFR oraz c-KIT przez lenwatinib w skojarzeniu z hamowaniem mTOR/NHE3 przez ewerolimus.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (w skojarzeniu z pembrolizumabem)

Skuteczność lenwatinibu w skojarzeniu z pembrolizumabem jako leczenia pierwszego rzutu badano w badaniu 307 (CLEAR), wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu, w którym wzięło udział 1069 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w tym innymi cechami histologicznymi, takimi jak sarkomatoidalne i brodawkowate. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 nowotworu.

Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniem wymagającym immunosupresji nie kwalifikowali się. Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego. (Ameryka Północna i Europa Zachodnia vs. „reszta świata”) oraz grupy prognostyczne Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (ryzyko korzystne, pośrednie i niekorzystne).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej lenwatynib 20 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem dożylnie 200 mg co 3 tygodnie (n=355) lub lenwatynib 18 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z ewerolimusem 5 mg doustnie raz na dobę (n=357), lub sam sunitynib 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 2 tygodnie bez leczenia (n=357). Wszyscy pacjenci w grupie otrzymującej lenwatynib z pembrolizumabem rozpoczęli leczenie lenwatynibem w dawce 20 mg doustnie raz na dobę. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki lenwatynibu wyniosła 1,9 miesiąca. Mediana średniej dawki dobowej lenwatynibu wynosiła 14 mg. Leczenie kontynuowano do nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, co zostało określone przez badacza i potwierdzone przez niezależną komisję radiologiczną przy użyciu kryteriów oceny RECIST w wersji 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Podawanie lenwatynibu z pembrolizumabem było dozwolone po progresji choroby określonej przez RECIST, jeśli pacjent był klinicznie stabilny i badacz uznał, że odnosi on korzyść kliniczną. Podawanie pembrolizumabu kontynuowano maksymalnie przez 24 miesiące; jednak leczenie lenwatynibem można było kontynuować dłużej niż 24 miesiące. Ocenę stanu guza przeprowadzano na początku badania, a następnie co 8 tygodni.

Populacja badana (355 pacjentów w grupie przyjmującej lenwatynib z pembrolizumabem i 357 pacjentów w grupie przyjmującej sunitynib) to: mediana wieku to 62 lata (zakres: od 29 do 88 lat); 41% w wieku 65 lat lub starszych, 74% to mężczyźni; 75% to rasa biała, 21% to Azjaci, 1% to rasa czarna i 2% to inne rasy; u 17% i 83% pacjentów początkowy wskaźnik KPS wynosił odpowiednio od 70 do 80 i od 90 do 100; rozkład pacjentów według kategorii ryzyka IMDC (ang. International Metastatic RCC Database Consortium) wyniósł 33% dla ryzyka korzystnego, 56% dla ryzyka pośredniego i 10% dla ryzyka niekorzystnego, a rozkład kategorii prognostycznych w skali MSKCC wynosił 27% dla ryzyka korzystnego, 64% dla ryzyka pośredniego i 9% dla ryzyka niekorzystnego. Przerzuty występowały u 99% pacjentów, a miejscowo zaawansowana choroba u 1%. Częstymi miejscami przerzutów u pacjentów były płuca (69%), węzły chłonne (46%) i kości (26%).

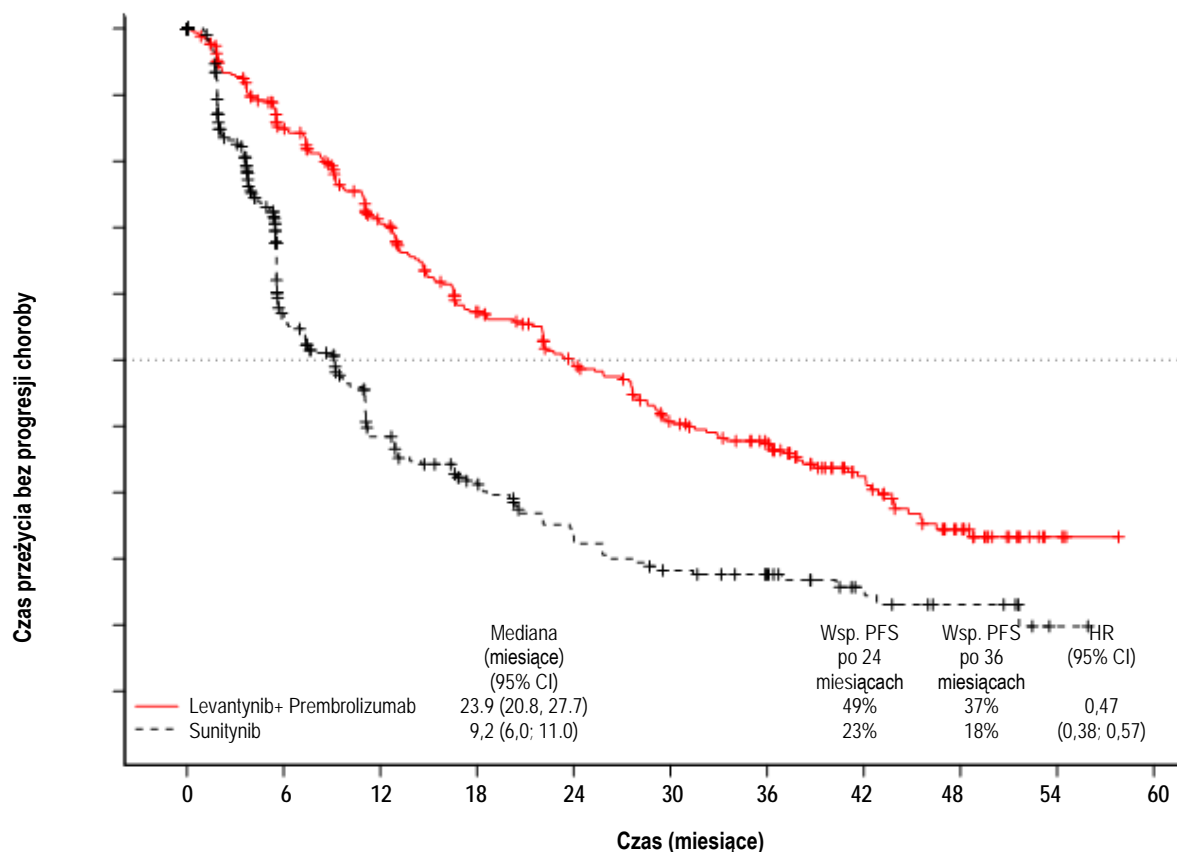
Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji na podstawie RECIST 1.1 według oceny niezależnej komisji. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały przeżycie całkowite i obiektywny współczynnik odpowiedzi. Lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem wykazał statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego i obiektywnego współczynnika odpowiedzi w porównaniu z sunitynibem we wstępnie określonej analizie okresowej (analiza końcowa czasu przeżycia wolnego od progresji choroby). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosiła 23,9 miesiąca (95% CI: 20,8; 27,7) w porównaniu z 9,2 miesiąca (95% CI: 6,0; 11,0) dla sunitynibu, z współczynnikiem ryzyka 0,39 (95% CI: 0,32; 0,49; wartość $p < 0,0001$). W przypadku przeżycia całkowitego współczynnik ryzyka wynosił 0,66 (95% CI: 0,49; 0,88; wartość $p = 0,0049$) przy medianie czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego wynoszącej 26,5 miesiąca i medianie czasu trwania leczenia lenwatynibem i pembrolizumabem wynoszącej 17,0 miesiący. Obiektywny współczynnik odpowiedzi dla lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosił 71% (95% CI: 66, 76) w porównaniu z 36% (95% CI: 31, 41) wartość $p < 0,0001$ dla sunitynibu Wyniki skuteczności dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego i obiektywnego współczynnika odpowiedzi w analizie końcowej określonej w protokole (mediana okresu kontrolnego 49,4 miesiąca) podsumowano w Tabeli 5, na Rycinie 1 i Rycinie 2. Wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji były spójne we wstępnie określonych podgrupach, grupach prognostycznych w skali MSKCC i zależnych od statusu ekspresji PD-L1 nowotworu. Wyniki skuteczności według grup prognostycznych w skali MSKCC podsumowano w Tabeli 6.

Analiza końcowa przeżycia całkowitego nie została dostosowana z uwzględnieniem kolejnych terapii, przy czym 195/357 (54,6%) pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib i 56/355 (15,8%) pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib z pembrolizumabem otrzymało kolejną terapię anty-PD-1/PD-L1.

Tabela 5 Wyniki skuteczności dla raka nerkowokomórkowego według niezależnej komisji radiologicznej w badaniu CLEAR

	Lenwatinib 20 mg z pembrolizumabem 200 mg N=355	Sunitynib 50 mg N=357
Czas przeżycia wolny od progresji*		
Liczba zdarzeń, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
Wartość p ^c	<0,0001	
Całkowite przeżycie		
Liczba przypadków zgonu, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediana czasu całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI) ^a	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
Wartość p ^c	0,0424	
Obiektywny współczynnik odpowiedzi (potwierdzony)		
Obiektywny współczynnik odpowiedzi, n (%) (95% CI)	253 (71,3%) (66,6; 76,0)	131 (36,7%) (31,7; 41,7)
Liczba całkowitych odpowiedzi, n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Liczba częściowych odpowiedzi, n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
Wartość p ^d	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi^a		
Mediana w miesiącach (zakres)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)
Ocena nowotworu została przeprowadzona z wykorzystaniem skali RECIST 1.1. Data punktu odcięcia = 31 lipca 2022 CI = przedział ufności; NE= nieoznaczalne		
* Podstawowa analiza przeżycia wolnego od progresji obejmowała cenzurowanie pod kątem nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dla czasu wolnego od progresji z cenzurowaniem I bez cenzurowania dla nowego leczenia przeciwnowotworowego były spójne.		
a Kwartyle oszacowano metodą Kaplana-Meiera.		
b Współczynnik ryzyka oparto na modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, uwzględniając grupę leczoną jako czynnik; do węzłów zastosowano metodę Efrona.		
c Stratyfikacja według regionu geograficznego (region 1: Europa Zachodnia i Ameryka Północna, region 2: reszta świata) i grup prognostycznych w skali MSKCC (ryzyko korzystne, pośrednie i słabe) w IxRS. Nominalna dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu log-rank		
d Nominalna dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu Cochрана-Mantela-Haenszela (CMH). We wcześniej ustalonej wcześniej analizie końcowej obiektywnego współczynnika odpowiedzi (mediana czasu obserwacji 17,3 miesiąca) uzyskano statystycznie istotną przewagę dla obiektywnego współczynnika odpowiedzi porównującego lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem z monoterapią sunitynibem (iloraz szans: 3,84 (95% CI: 2,81; 5,26), wartość p <0,0001).		

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu CLEAR*



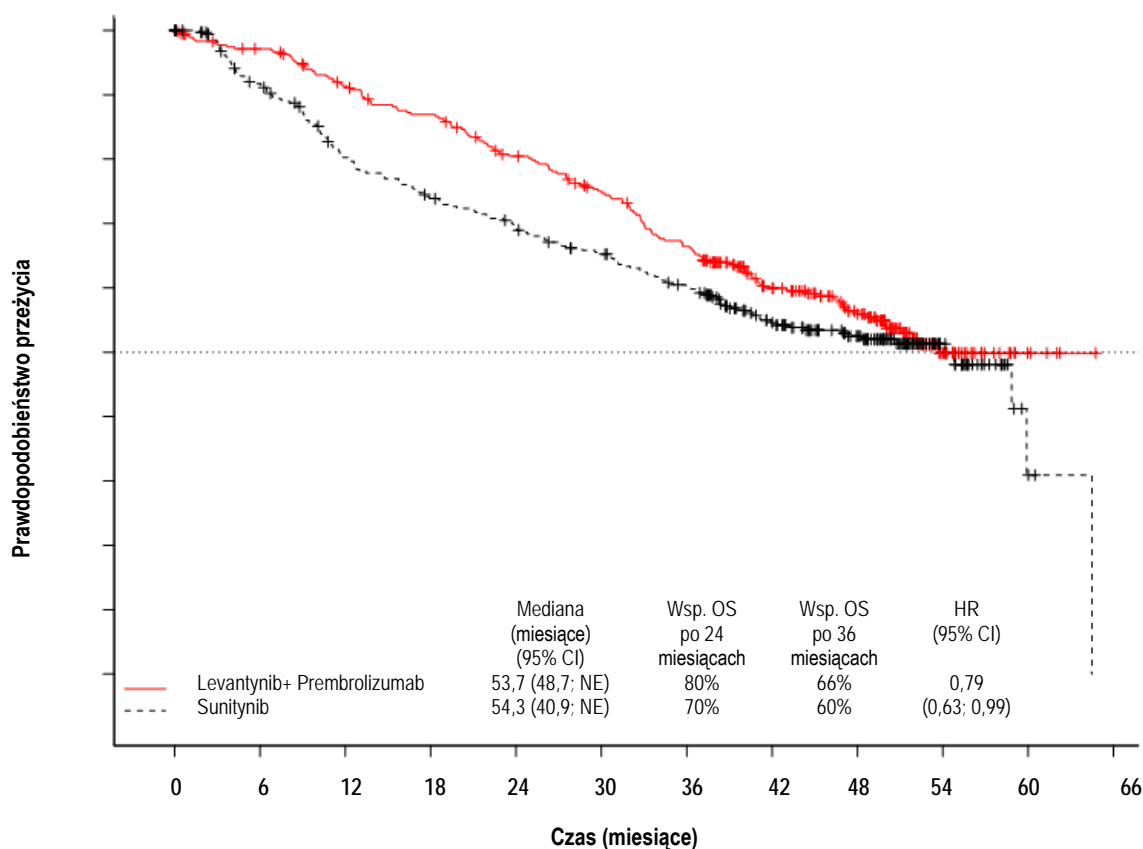
Liczba pacjentów z grupy ryzyka

Levantynib+ Pembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitynib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Data odcięcia danych: 31 lipca 2022

*Na podstawie analizy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzonej w czasie określonej w protokole analizy końcowej przeżycia całkowitego.

Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia w badaniu CLEAR*



Liczba pacjentów z grupy ryzyka

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

NE = nieoznaczalne

Data odcięcia danych: 31 lipca 2022

*Na podstawie określonej w protokole analizy końcowej przeżycia całkowitego

Badanie CLEAR nie miało na celu oceny skuteczności dla poszczególnych podgrup. W Tabeli 6 podsumowano miary skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC na podstawie analizy końcowej całkowitego przeżycia przy medianie okresu kontrolnego wynoszącej 49,4 miesiąca..

Tabela 6 Wyniki skuteczności w badaniu CLEAR według grupy diagnostycznej w skali MSKCC

	Lenwatynib + pembrolizumab (N=355)		Sunitynib (N=357)		Lenwatynib + pembrolizumab vs. sunitynib
	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	
Czas przeżycia wolny od progresji wg niezależnej komisji radiologicznej^a					Współczynnik ryzyka związany z czasem przeżycia wolnym od progresji (95% CI)
Korzystny	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Pośredni	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Niekorzystny	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Całkowite przeżycie^a					Współczynnik ryzyka związany z całkowitym przeżyciem (95% CI)
Korzystny	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Pośredni	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Niekorzystny	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Mediana okresu kontrolnego 49,4 miesiąca (data odcięcia danych – 31 lipca 2022)

Otwarte, jednoramienne badanie fazy 2

Dostępne są dodatkowe dane z otwartego, jednoramiennego badania fazy 2 KEYNOTE-B61, dotyczącego stosowania lenwatynibu (20 mg raz na dobę) w skojarzeniu z pembrolizumabem (400 mg co 6 tygodni) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o histologii innej niż jasnokomórkowa (n = 158), w tym 59% brodawkowatych, 18% chromofobowych, 4% z translokacją, 1% rdzeniastych, 13% niesklasyfikowanych i 6% innych. Obiektywny współczynnik odpowiedzi wyniósł 50,6% (95% CI (42,6; 58,7)), a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 19,5 miesiąca (95% CI 15,3; nieosiągnięty).

Leczenie drugiego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (w skojarzeniu z ewerolimusem)

Przeprowadzone zostało wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie 205 mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lenwatynibu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Badanie składało się z części 1b mającej na celu ustalenie dawki oraz części 2. W części 1b uczestniczyło 11 pacjentów, którzy otrzymywali w terapii skojarzonej 18 mg lenwatynibu oraz 5 mg ewerolimusu. W części 2 badania uczestniczyło 153 pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy uprzednio otrzymali jeden rzut terapii ukierunkowanej na VEGF. Łącznie 62 pacjentów otrzymało w skojarzeniu lenwatynib oraz ewerolimus w zalecanej dawce. Wymagano między innymi, aby pacjenci posiadali potwierdzone histologicznie rozpoznanie raka nerkowokomórkowego, radiologiczne potwierdzenie progresji choroby zgodnie ze skalą RECIST 1.1, uprzednio otrzymali jeden rzut terapii ukierunkowanej na VEGF oraz uzyskali ocenę 0 lub 1 w skali sprawności ECOG.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do jednej z 3 grup: 18 mg lenwatynibu w skojarzeniu z 5 mg ewerolimusu, 24 mg lenwatynibu lub 10 mg ewerolimusu. Grupa pacjentów podlegała stratyfikacji względem stężenia hemoglobiny (≤ 13 g/dl wobec >13 g/dl dla mężczyzn oraz $\leq 11,5$ g/dl wobec $>11,5$ g/dl dla kobiet) oraz skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (≥ 10 mg/dl wobec <10 mg/dl). Mediana średniej dawki dobowej na osobę dla grupy otrzymującej terapię skojarzoną wynosiła 13,5 mg lenwatynibu (75,0% zaplanowanej dawki 18 mg) oraz 4,7 mg ewerolimusu (93,6% zaplanowanej dawki 5 mg). Dawka końcowa w grupie otrzymującej leczenie skojarzone wynosiła 18 mg dla 29% pacjentów, 14 mg dla 31% pacjentów, 10 mg dla 23% pacjentów, 8 mg dla 16% pacjentów oraz 4 mg dla 2% pacjentów.

Wśród 153 pacjentów losowo rozdzielonych pomiędzy grupami 73% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 61 lat, 37% było w wieku 65 lat i starszych, 7% było w wieku 75 lat i starszych, a 97% należało do rasy kaukaskiej. Przerzuty występowały u 95% pacjentów, a nieoperacyjna zaawansowana choroba u 5%. Wszyscy pacjenci otrzymali w skali sprawności ECOG ocenę 0 (55%) lub 1 (45%), z podobną dystrybucją wartości we wszystkich 3 grupach leczonych. W skali ryzyka MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) 39% pacjentów z grupy otrzymującej lenwatynib z ewerolimusem 44% z grupy otrzymującej lenwatynib oraz 38% z grupy otrzymującej ewerolimus uzyskało zły wynik. Zły wynik zgodnie z wytycznymi międzynarodowego konsorcjum baz danych dotyczących przerzutowego raka nerki obserwowano u 20% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem, 23% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz 24% pacjentów leczonych ewerolimusem. Mediana czasu od diagnozy do podania pierwszej dawki wynosiła 32 miesiące dla grupy otrzymującej lenwatynib oraz ewerolimus, 33 miesiące dla grupy otrzymującej lenwatynib oraz 26 miesięcy dla grupy otrzymującej ewerolimus. Wszyscy pacjenci uprzednio byli leczeni z wykorzystaniem jednego z inhibitorów VEGF; 65% otrzymywało sunitynib, 23% pazopanib, 4% tiwozanib, 3% bewacyzumab, natomiast po 2% pacjentów otrzymywało sorafenib lub aksytynib.

Głównym wyznacznikiem skuteczności, zgodnie z przeprowadzoną przez badacza oceną odpowiedzi nowotworu na leczenie, był czas przeżycia wolny od progresji w grupie otrzymującej lenwatynib z ewerolimusem w stosunku do grupy otrzymującej ewerolimus lub w grupie otrzymującej lenwatynib w stosunku do grupy otrzymującej ewerolimus. Inne wyznaczniki skuteczności obejmowały całkowitą przeżywalność oraz ocenioną przez badacza odpowiedź na leczenie. Ocena nowotworu została przeprowadzona z wykorzystaniem skali RECIST 1.1.

W grupie otrzymującej lenwatynib oraz ewerolimus wykazano istotną statystycznie oraz znaczącą klinicznie poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do grupy otrzymującej ewerolimus (patrz Tabela 7 oraz Rycina 3). W oparciu o wyniki rozpoznawczej analizy post-hoc przeprowadzonej na danych od ograniczonej liczby pacjentów w podgrupie, stwierdzono, że pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji obserwowano niezależnie od tego, który produkt został wykorzystany we wcześniejszym rzucie terapii ukierunkowanej na VEGF: sunitynib (współczynnik ryzyka = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] lub inne leczenie (współczynnik ryzyka = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). W grupie otrzymującej lenwatynib również wykazano poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do grupy otrzymującej ewerolimus. Całkowity czas przeżycia był dłuższy u pacjentów należących do grupy otrzymującej lenwatynib i ewerolimus (patrz Tabela 7 oraz Rycina 4). Analiza nie została przeprowadzona dla wartości całkowitego przeżycia.

Wpływ terapii skojarzonej na czas przeżycia wolny od progresji oraz obiektywny współczynnik odpowiedzi zostały również potwierdzone w analizie post-hoc opierającej się na retrospektywnym, zaślepionym przeglądzie badań obrazowych. U pacjentów z grupy otrzymującej lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem wystąpiła istotna statystycznie i klinicznie poprawa w zakresie czasu wolnego od progresji w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej ewerolimus. Wyniki dla obiektywnego współczynnika odpowiedzi były spójne z obserwacjami badaczy na korzyść grupy otrzymującej lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem wobec grupy otrzymującej ewerolimus. U 35,3% pacjentów z grupy otrzymującej lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem wystąpiła poprawa w obiektywnego współczynnika odpowiedzi z jednym przypadkiem odpowiedzi całkowitej oraz 17 przypadkami odpowiedzi częściowej, wobec braku przypadków obiektywnej odpowiedzi w grupie otrzymującej ewerolimus ($p < 0,0001$).

Tabela 7 Wyniki skuteczności po jednym rzucie terapii celowanej ukierunkowanej na VEGF dla raka nerkowokomórkowego w badaniu 205

	lenwatinib 18 mg + ewerolimus 5 mg (N=51)	lenwatinib 24 mg (N=52)	ewerolimus 10 mg (N=50)
Czas przeżycia wolny od progresji^a zgodnie z oceną badacza			
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b lenwatinib + ewerolimus vs ewerolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
Wartość P lenwatinib + ewerolimus vs ewerolimus	0,0005	-	-
Czas przeżycia wolny od progresji^a zgodnie z wynikami analizy post-hoc, opierającej się na retrospektywnej, niezależnej ocenie			
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b lenwatinib + ewerolimus vs ewerolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
Wartość P lenwatinib + ewerolimus vs ewerolimus	0,003	-	-
Całkowite przeżycie^c			
Liczba przypadków zgonu, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediana czasu całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b lenwatinib + ewerolimus vs ewerolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Obiektywny współczynnik odpowiedzi n (%) zgodnie z oceną badacza			
Całkowita odpowiedź	1 (2)	0	0
Częściowa odpowiedź	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Obiektywny współczynnik odpowiedzi	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilizacja choroby	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Czas trwanie odpowiedzi w miesiącach, mediana (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Ocena nowotworu została przeprowadzona z wykorzystaniem skali RECIST 1.1. Data punktu odcięcia = 13 czerwca 2014
 Odsetek podany w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów, uwzględnionych w odpowiednich grupach badanych.

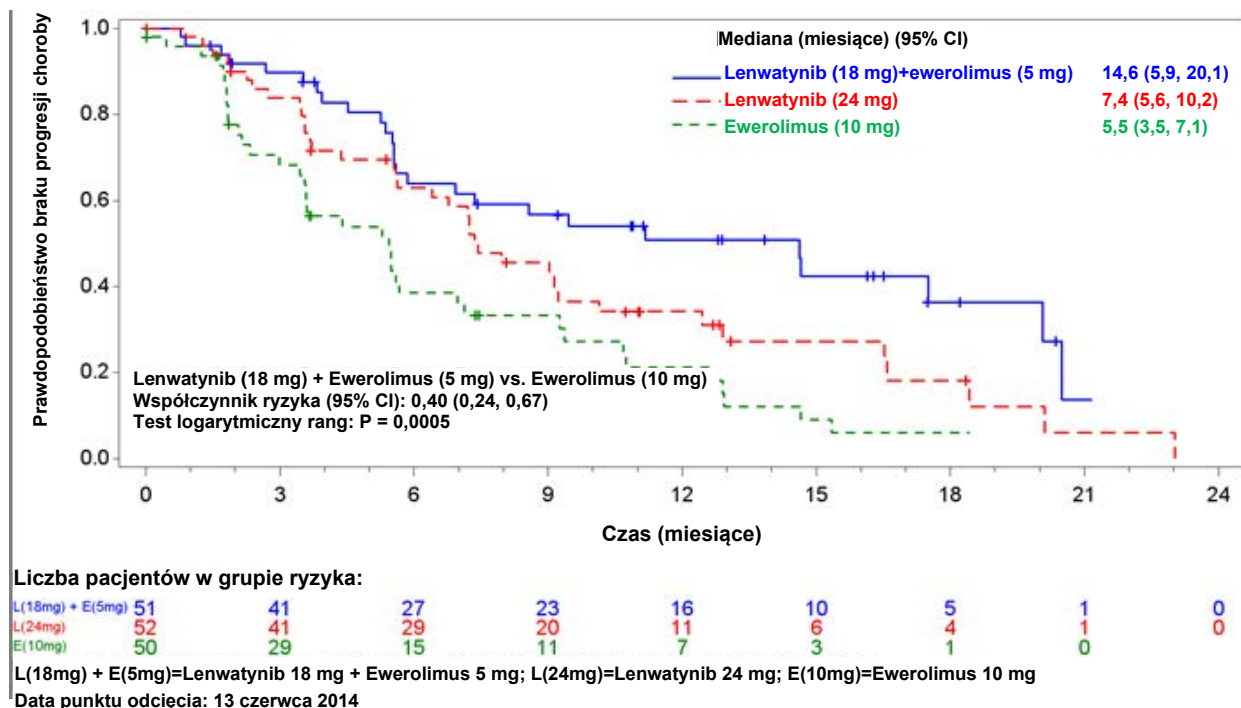
CI = przedział ufności, NE = nieoznaczalne

^aPunkty oszacowane w oparciu o metodę Kaplana-Meiera, a 95% przedziały ufności w oparciu o metodę Greenwooda z wykorzystaniem transformacji log-log.

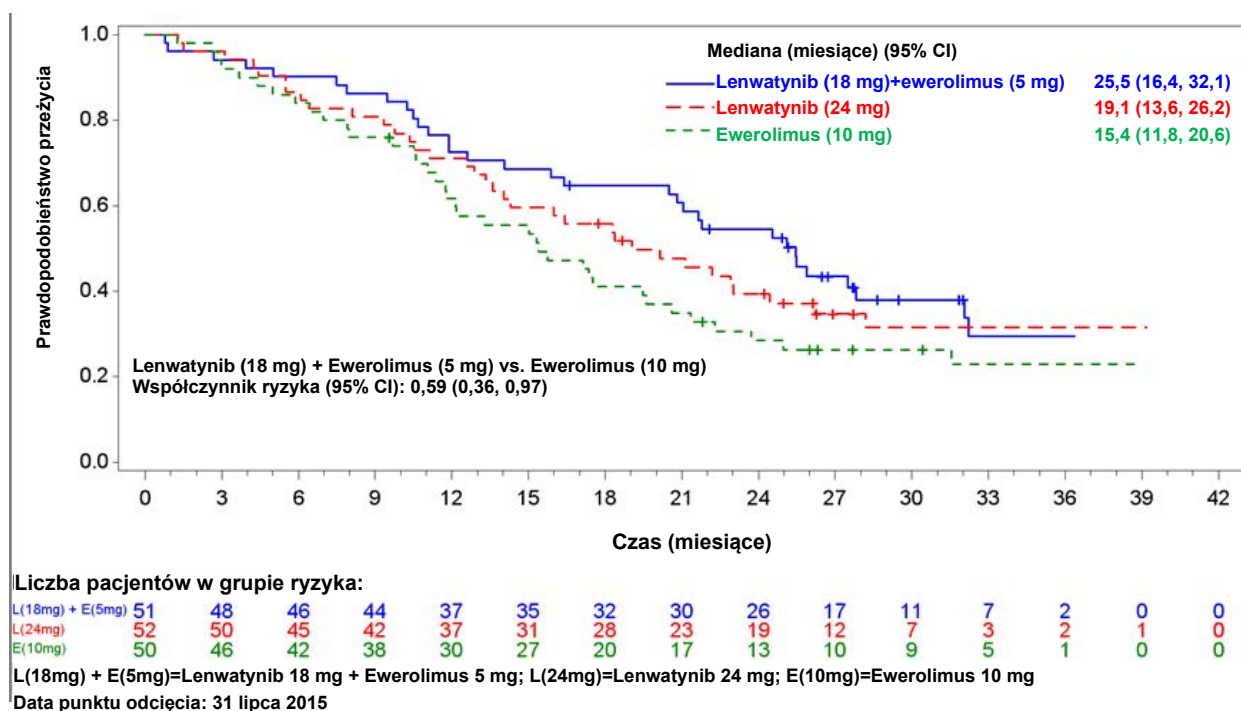
^bStratyfikacja względem współczynnika ryzyka w oparciu stratyfikowany model regresji Coxa, włączając leczenie jako zmienną oraz stężenie hemoglobiny i skorygowane stężenie wapnia jako czynniki stratyfikujący. Dla korekcji zdarzeń powiązanych wykorzystana została metoda Efrona.

^cData punktu odcięcia = 31 lipca 2015

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji (Ocena badaczy)



Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera czasu całkowitego przeżycia



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań lenwatinibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkowokomórkowego (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

Badania w populacji dzieci i młodzieży

Skuteczność lenwatinibu została oceniona, ale nie ustalona w dwóch badaniach otwartych (dodatkowe informacje dotyczące dzieci i młodzieży zamieszczono również w punkcie 5.1 ChPL produktu leczniczego Lenvima).

Badanie 216 było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem fazy 1/2 mającym na celu określenie bezpieczeństwa, tolerancji i aktywności przeciwnowotworowej lenwatinibu podawanego w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (i młodych dorosłych w wieku ≤ 21 lat) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami litymi, w tym guzami OUN. Do badania włączono i leczono łącznie 64 pacjentów. Do fazy 1 (ustalenie dawki leku stosowanego w skojarzeniu) włączono i leczono 23 pacjentów: 5 pacjentów na poziomie dawki -1 (lenwatinib $8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i ewerolimus $3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) i 18 pacjentów na poziomie dawki 1 (lenwatinib $11 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i ewerolimus $3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). Zalecana dawka leków stosowanych w skojarzeniu wynosiła $11 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lenwatinibu i $3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ewerolimusu, przyjmowanych raz na dobę. Do fazy 2 (podtrzymanie dawki leku stosowanego w skojarzeniu) włączono 41 pacjentów i leczono ich zgodnie z zalecaną dawką w następujących kohortach: mięsak Ewinga (EWS, $n = 10$), mięsak prążkowanokomórkowy (RMS, $n = 20$) i glejak o wysokim stopniu złośliwości (HGG, $n = 11$). Pierwszorzędową miarą skuteczności był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) w 16. tygodniu u ocenianych pacjentów na podstawie oceny badacza z użyciem skali RECIST v1.1 lub RANO (dla pacjentów z HGG). Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi w kohortach EWS i HGG; 2 częściowe odpowiedzi zaobserwowano w kohorcie RMS dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego 10% (95% CI: 1,2; 31,7).

Badanie 231 jest wieloośrodkowym, otwartym badaniem koszykowym fazy 2 oceniającym aktywność przeciwnowotworową i bezpieczeństwo lenwatinibu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 2 do ≤ 21 lat z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami litymi, w tym EWS, RMS i HGG. Łącznie 127 pacjentów zostało włączonych do badania i leczonych lenwatinibem w zalecanej dawce ($14 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w następujących kohortach: EWS ($n = 9$), RMS ($n = 17$), HGG ($n = 8$) i inne guzy lite (po $n = 9$ dla rozlanego glejaka linii środkowej, rdzeniaka i wyściółczaka; wszystkie inne guzy lite $n = 66$). Pierwszorzędową miarą skuteczności był ORR w 16. tygodniu u ocenianych pacjentów na podstawie oceny badacza według kryteriów RECIST v1.1 lub RANO (dla pacjentów z HGG). Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z HGG, rozlanym glejakiem linii środkowej, rdzeniakiem lub wyściółczakiem. Zaobserwowano dwie częściowe odpowiedzi zarówno w kohorcie EWS, jak i RMS, dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego odpowiednio 22,2% (95% CI: 2,8; 60,0) i 11,8% (95% CI: 1,5; 36,4). Pięć częściowych odpowiedzi (u pacjentów z mięsakiem maziówkowym [$n = 2$], rozległym guzem naczyniowym jamy brzusznej [$n = 1$], nerczakiem zarodkowym [$n = 1$] i rakiem jasnokomórkowym [$n = 1$]) zaobserwowano wśród wszystkich innych guzów litych dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego 7,7% (95% CI: 2,5; 17,0).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne lenwatinibu były badane w grupie zdrowych osób dorosłych, osób dorosłych z zaburzeniami czynności wątroby, z zaburzeniami czynności nerek oraz osób z nowotworem litym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lenwatinib wchłania się szybko z zazwyczaj obserwowanym t_{max} od 1 do 4 godzin po podaniu dawki. Pokarm nie wpływa na wchłanianie, ale zmniejsza szybkość wchłaniania. Po podawaniu zdrowym osobom z pokarmem, maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte 2 godziny później. Całkowita biodostępność nie została określona u ludzi, jednak z badania rozkładu masy wynika, że wynosi ona 85%.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* lenwatinib silnie wiązał się z białkami osocza u ludzi w zakresie od 98% do 99% (0,3 - 30 $\mu\text{g/ml}$, mezylan). Produkt najczęściej wiązał się z albuminami oraz w niewielkim

stopniu z kwaśną glikoproteina $\alpha 1$ oraz γ -globulina. Podobne wiązanie z białkami osocza (97% do 99%), bez zależności od stężenia lenwatynibu (0,2 do 1,2 $\mu\text{g/ml}$) obserwowano w osoczu osób z zaburzeniami czynności wątroby, nerek i odpowiednio dobranych zdrowych osób.

W badaniach *in vitro*, proporcja stężenia lenwatynibu we krwi do stężenia w osoczu mieściła się w zakresie 0,589 do 0,608 (0,1 – 10 $\mu\text{g/ml}$, mezylan).

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lenwatynib jest substratem glikoproteiny P oraz białko oporności raka piersi. Lenwatynib nie hamuje lub hamuje w minimalnym stopniu transport, w którym bierze udział glikoproteina P lub białko oporności raka piersi. Podobnie, nie obserwowano indukcji transkrypcji mRNA dla glikoproteiny P. Lenwatynib nie jest substratem dla OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ani BSEP. W cytozolu ludzkich komórek wątroby lenwatynib nie hamował oksydazy aldehydowej.

Mediana pozornej objętości dystrybucji u pacjentów (V_z/F) po podaniu pierwszej dawki mieściła się w zakresie od 50,5 l do 92 l. Wartość ta była zwykle spójna pomiędzy grupami otrzymującymi produkt w dawce od 3,2 mg do 32 mg. Analogiczna mediana pozornej objętości dystrybucji po osiągnięciu stanu równowagi (V_z/F_{ss}) była podobna i mieściła się w zakresie od 43,2 l do 121 l.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że cytochrom P450 3A4 jest głównym (>80%) izoenzymem cytochromu P450 uczestniczącym w metabolizmie lenwatynibu. Jednakże, dane *in vivo* wskazują, że szlak metabolizmu niezależnego od cytochromu P450 w dużym stopniu uczestniczy w całkowitym metabolizmie lenwatynibu. Co za tym idzie, w warunkach *in vivo*, induktory i inhibitory CYP 3A4 miały minimalny wpływ na ekspozycję na lenwatynib (patrz punkt 4.5).

W mikrosomach z ludzkiej wątroby zidentyfikowano demetylowaną postać lenwatynibu (M2) jako główny metabolit. Główne metabolity M2' i M3' znajdowane w ludzkim kale powstawały z udziałem oksydazy aldehydowej, odpowiednio, z metabolitu M2 oraz lenwatynibu.

W próbkach osocza zbieranych do 24 godzin po podaniu, 97% radioaktywności w radiochromatogramach z osocza pochodziło od lenwatynibu, podczas gdy dodatkowe 2,5% od metabolitu M2. W oparciu o wartość $AUC_{(0-\infty)}$, 60% oraz 64% całkowitej radioaktywności, odpowiednio, w osoczu i krwi pochodziło od lenwatynibu.

Dane z badania rozkładu masy/wydalania u ludzi wskazują, że lenwatynib jest w znacznym stopniu metabolizowany u ludzi. Stwierdzono, że utlenianie przez oksydazę aldehydową, demetylacja przez CYP3A4, koniugacja glutationem z eliminacją grupy O-arylowej (reszta chlorofenylova) oraz połączenie tych ścieżek z dalszą biotransformacją (np. glukuronidacja, hydroliza reszty glutationu, degradacja reszty cysteinowej oraz modyfikacje wewnątrz cząsteczki konjugatów cysteinoglicyny i cysteiny z następującą dimeryzacją) to główne szlaki metabolizmu u ludzi. Te dane *in vivo* dotyczące ścieżek metabolicznych są spójne z danymi uzyskanymi w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem biomateriałów ludzkiego pochodzenia.

Badania in vitro nad transporterami

Patrz punkt dotyczący dystrybucji.

Eliminacja

Stężenie w osoczu spada bi-eksponencjalnie po osiągnięciu wartości C_{max} . Średnia wartość wykładnicza końcowego okresu półtrwania lenwatynibu wynosi około 28 godzin.

Po podaniu znakowanego radioaktywnie lenwatynibu 6 pacjentom z guzami litymi, około dwie trzecie i jedna czwarta radioaktywności były eliminowane, odpowiednio, w kale i moczu. Metabolit M3 był głównym metabolitem w odchodach (~17% dawki), na drugim miejscu był metabolit M2' (~11% dawki), a następnie metabolit M2 (~4,4% dawki).

Liniowość lub nieliniowość

Proporcjonalność do dawki i kumulacja

U pacjentów z guzami litymi po podaniu dawki pojedynczej lub wielokrotnej lenwatynibu raz na dobę, ekspozycja na lenwatynib (C_{max} i AUC) po dawce w zakresie od 3,2 mg do 32 mg raz na dobę zwiększyła się proporcjonalnie do podanej dawki.

W stanie stacjonarnym lenwatynib wykazywał minimalną zdolność do kumulacji. W tym zakresie, mediana współczynnika kumulacji mieściła się w zakresie od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka lenwatynibu po podaniu pojedynczej dawki 10 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (odpowiednio, Child-Pugh A oraz Child-Pugh B). Dawka 5 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C). Jako kontrolę wykorzystano dane pochodzące od ośmiu zdrowych, dopasowanych demograficznie ochotników, którzy otrzymywali dawkę 10 mg. Mediana okresu półtrwania była porównywalna u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz z prawidłową czynnością wątroby obserwowaną u zdrowych ochotników i mieściła się w zakresie od 26 do 31 godzin. Niewielka część dawki lenwatynibu była wydalana w moczu we wszystkich grupach (<2,16% we wszystkich leczonych grupach).

Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o dopasowaną do dawki wartość $AUC_{(0-t)}$ oraz $AUC_{(0-inf)}$ wyniosła 119%, 107% i 180% normy, odpowiednio, dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Stwierdzono, że wiązanie z białkami osocza w osoczu od pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby było podobne jak u odpowiednio dopasowanych zdrowych osób i nie zaobserwowano zależności od stężenia. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka lenwatynibu po podaniu pojedynczej dawki 24 mg sześciu pacjentom z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek została poddana ocenie i porównana z danymi pochodzącymi od 8 zdrowych, dopasowanych demograficznie osób. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w krańcowej fazie choroby nerek.

Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o wartości $AUC_{(0-inf)}$, wyniosła 101%, 90% oraz 122% normy, odpowiednio dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Stwierdzono, że wiązanie z białkami osocza w osoczu od pacjentów z zaburzoną czynnością nerek było podobne jak u odpowiednio dopasowanych zdrowych osób i nie zaobserwowano zależności od stężenia. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.

Wiek, płeć, masa ciała, pochodzenie etniczne

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów otrzymujących lenwatynib w dawce do 24 mg raz na dobę, wiek, płeć, masa ciała i rasa (Japończycy wobec innych, pacjenci rasy kaukaskiej wobec innych) nie miały znaczącego wpływu na klirens (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Według analizy farmakokinetyki populacyjnej dotyczącej danych uzyskanych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat, w tym danych od 3 pacjentów w wieku od 2 do <3 lat, 28 pacjentów w wieku od ≥3 do <6 lat i 89 pacjentów w wieku od 6 do ≤12 lat w całym programie pediatrycznym

dotyczącym lenwatynibu, na klirens lenwatynibu podawanego doustnie (CL/F) wpływała masa ciała, ale nie wiek. Przewidywane poziomy ekspozycji pod względem powierzchni pola pod krzywą w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży otrzymujących 14 mg/m² pc były porównywalne do tych u dorosłych pacjentów otrzymujących stałą dawkę 24 mg. W badaniach tych nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce substancji czynnej lenwatynibu u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat), młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z badanymi typami nowotworów, jednak dane dotyczące dzieci są stosunkowo ograniczone, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności po wielokrotnym podaniu dawki (do 39 tygodni), lenwatynib powodował objawy toksyczności w różnych narządach i tkankach związanych z oczekiwanym działaniem farmakologicznym lenwatynibu, w tym glomerulopatię, ubogokomórkowość jąder, zmniejszanie liczby pęcherzyków jajnikowych, zmiany w obrębie układu pokarmowego, zmiany kostne, zmiany w nadnerczach (szczury i psy) oraz zmiany tętnicze (martwica włóknikowata tętnic, zwyrodnienie błony środkowej lub krwotoki) u szczurów, psów i małą Cynomolgus. Zwiększona aktywność aminotransferaz związana była z wystąpieniem objawów hepatotoksyczności i była również obserwowana u szczurów, psów i małą. Obserwowano ustępowanie zmian związanych z toksycznością pod koniec czterotygodniowego okresu rekonwalescencji u wszystkich badanych zwierząt.

Genotoksyczność

Lenwatynib nie był genotoksyczny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości lenwatynibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono na zwierzętach badań mających na celu ustalenie wpływu lenwatynibu na płodność. Jednakże, obserwowano zmiany w obrębie jąder (ubogokomórkowość nabłonka plemnikotwórczego) oraz jajników (zmniejszanie liczby pęcherzyków jajnikowych) w badaniach dotyczących toksyczności po wielokrotnym podaniu dawki u zwierząt po ekspozycji na dawkę 11 do 15 razy (szczur) lub 0,6 do 7 razy (mała) większej niż oczekiwana ekspozycja kliniczna (w oparciu o wartość AUC) po podaniu maksymalnej, tolerowanej dawki u ludzi. Zmiany te ustępowały pod koniec czterotygodniowego okresu rekonwalescencji.

Podawanie lenwatynibu w czasie organogenezy prowadziło do śmierci zarodków i działania teratogenego u szczurów (anomalie zewnętrzne oraz anomalie szkieletowe płodu) po ekspozycji na dawkę mniejszą niż podczas ekspozycji klinicznej (w oparciu o wartość AUC) po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki u ludzi; oraz u królików (anomalie zewnętrzne, anomalie narządów wewnętrznych oraz anomalie szkieletowe płodu) w dawce przeliczonej na powierzchnię ciała mg/m² pc., odpowiadającej maksymalnej tolerowanej dawce u ludzi. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne działanie teratogenne lenwatynibu, prawdopodobnie związane z jego aktywnością farmakologiczną, jako czynnika antyangiogenego.

Lenwatynib i jego metabolity przenikają do mleka szczurów.

Badania dotyczące toksyczności na młodych zwierzętach

Śmiertelność była jednym z czynników ograniczających dawkę u młodych szczurów, u których dawkowanie rozpoczęto 7 lub 21 dni po porodzie. Zmiany te były obserwowane po ekspozycji, odpowiednio, 125- lub 12 razy mniejszej niż ekspozycja u szczurów dorosłych, po której obserwowano śmiertelność. Sugeruje to większe ryzyko wystąpienia toksyczności u młodszych osobników. W związku z tym, śmiertelność może być spowodowana powikłaniami związanymi z

powstawaniem zmian pierwotnych w obrębie dwunastnicy, z możliwym udziałem toksyczności względem innych, niedojrzałych narządów.

Toksyczność lenwatynibu była wyraźniejsza u młodych szczurów (podawanie dawki rozpoczęte 7 dni po porodzie), niż u zwierząt, u których podawanie dawki rozpoczęto 21 dni po porodzie. Po podaniu dawki 10 mg/kg śmiertelność i niektóre objawy toksyczności obserwowano wcześniej u młodych szczurów, niż u zwierząt dorosłych, którym podawano taką dawkę. U młodych szczurów obserwowano również spowolnienie wzrostu, drugorzędowe opóźnienie rozwoju fizycznego oraz zmiany związane z działaniem farmakologicznym (siekanie, kości udowe [płytki wzrostu nasady kości], nerki, nadnercza i dwunastnica).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Wapnia węglan
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Talk

Otoczka kapsułki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Atrament

Szelak
Żelaza tlenek, czarny (E172)
Potasu wodorotlenek
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z poliamidu/aluminium/PVC/aluminium zawierające po 10 kapsułek. Każde pudełko zawiera 30, 60 lub 90 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Opiekun nie powinien otwierać kapsułki, aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek.

Przygotowanie i podawanie zawiesiny:

- Do przygotowania zawiesiny można użyć wody, soku jabłkowego lub mleka. Jeśli zawiesina będzie podawana przez rurkę do karmienia, do jej przygotowania należy użyć wody.
- Umieścić kapsułkę (lub kapsułki), zgodnie z przepisaną dawką (maksymalnie 5 kapsułek), w niewielkim naczyniu (o pojemności około 20 ml (4 łyżeczki)) lub strzykawce doustnej (20 ml); nie łamać ani nie zgniatać kapsułek.
- Dodać 3 ml płynu do naczynia lub strzykawki doustnej. Odczekać 10 minut, aż otoczka (zewnątrzna powierzchnia) kapsułki się rozpuści, po czym mieszać lub wstrząsać mieszaninę przez 3 minuty, aż kapsułki całkowicie się rozpuszczą.
 - Jeśli używana jest strzykawka doustna, zamknąć strzykawkę korkiem, wyjąć tłoczek i użyć drugiej strzykawki lub skalibrowanego zakraplacza, aby dodać płyn do pierwszej strzykawki, po czym ponownie włożyć tłoczek przed przystąpieniem do mieszania.
- Podać całą zawartość naczynia lub strzykawki doustnej. Zawiesinę można podawać bezpośrednio do ust z naczynia, albo strzykawką doustną bezpośrednio do ust lub przez rurkę do karmienia.
- Następnie wlać jeszcze 2 ml płynu do naczynia albo do strzykawki doustnej, używając drugiej strzykawki lub zakraplacza, po czym zamieszać lub wstrząsnąć i podać. Powtórzyć tę czynność co najmniej dwukrotnie, aż nie będzie widać żadnych pozostałości, aby uzyskać pewność, że cały lek został przyjęty.

Uwaga: potwierdzono kompatybilność strzykawek polipropylenowych i rurek do karmienia o rozmiarze co najmniej 5 Fr (rurka z polichlorku winylu lub poliuretanu), co najmniej 6 Fr (rurka silikonowa) aż do 16 Fr w przypadku rurek z polichlorku winylu, poliuretanu lub silikonu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde

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

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 czerwca 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg of lenwatynibu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych
60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1128/001 (wielkość opakowania — 30 kapsułek twardych)
EU/1/15/1128/003 (wielkość opakowania — 60 kapsułek twardych)
EU/1/15/1128/004 (wielkość opakowania — 90 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kisplyx 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg of lenwatynibu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych
60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1128/002 (wielkość opakowania — 30 kapsułek twardych)
EU/1/15/1128/005 (wielkość opakowania — 60 kapsułek twardych)
EU/1/15/1128/006 (wielkość opakowania — 90 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kisplyx 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Kispplx 4 mg kapsułki twarde Kispplx 10 mg kapsułki twarde lenwatinib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kispplx i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kispplx
3. Jak przyjmować lek Kispplx
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kispplx
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kispplx i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Kispplx

Kispplx jest to lek zawierający substancję czynną nazywaną lenwatinibem. Jest on stosowany w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek (zaawansowany rak nerkowokomórkowy). Jest on stosowany także w skojarzeniu z ewerolimusem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerek, u których inne leczenie (nazywane terapią ukierunkowaną na VEGF) nie doprowadziło do zatrzymania choroby.

W jaki sposób działa lek Kispplx

Lek Kispplx blokuje aktywność białek nazywanych receptorami kinaz tyrozynowych, które uczestniczą w rozwoju nowych naczyń krwionośnych dostarczających tlen oraz składniki odżywcze do komórek i pomagające im rosnąć. Białka te mogą być obecne w dużych ilościach w komórkach nowotworowych. Hamując ich działanie, lek Kispplx może spowolnić tempo podziału komórek nowotworowych oraz wzrostu nowotworu i pomóc odciąć dopływ krwi potrzebnej tkankom nowotworowym.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kispplx

Kiedy nie przyjmować leku Kispplx:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na lenwatinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka karmi piersią (patrz poniższy punkt dotyczący antykoncepcji, ciąży oraz karmienia piersią).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kispplx należy omówić to z lekarzem, jeżeli pacjent:

- ma wysokie ciśnienie krwi;
- jest kobietą zdolną do zajścia w ciążę (patrz punkt „Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią”);
- miał choroby serca lub przeżył udar;

- ma choroby wątroby lub nerek;
- niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny lub radioterapię;
- musi zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz może rozważyć przerwanie podawania leku Kisplyx, jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, ponieważ lek Kisplyx może wpływać na gojenie ran. Podawanie leku Kisplyx można wznowić po ustaleniu odpowiedniego gojenia ran;
- jest w wieku ponad 75 lat;
- należy do grupy etnicznej innej niż biała lub azjatycka;
- waży mniej niż 60 kg;
- w przeszłości występowały u niego przetoki między różnymi narządami oraz między narządami i skórą;
- ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego;
- odczuwa lub odczuwał ból w jamie ustnej, ból zębów i/lub szczęki, występują lub występowały u niego obrzęk lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź ma lub miał obłuzowany ząb. Lekarz może zalecić pacjentowi kontrolne badanie dentystyczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kisplyx, ponieważ zgłaszano przypadki uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości) u pacjentów leczonych lekiem Kisplyx. Jeśli pacjent musi przejść inwazyjny zabieg dentystyczny lub operację dentystyczną, należy poinformować dentystę, że pacjent przyjmuje lek Kisplyx, zwłaszcza jeśli także otrzymuje lub otrzymywał bisfosfoniany we wstrzyknięciach (leki stosowane w leczeniu chorób kości lub w zapobieganiu chorobom kości);
- otrzymuje lub otrzymywał w przeszłości pewne leki stosowane w leczeniu osteoporozy (leki hamujące resorpcję kości) lub leki przeciwnowotworowe, które regulują proces tworzenia naczyń krwionośnych (tak zwane inhibitory angiogenezy), ponieważ może to zwiększać ryzyko uszkodzenia kości szczęki.

Przed przyjęciem leku Kisplyx, lekarz może przeprowadzić pewne badania krwi, na przykład sprawdzić ciśnienie krwi pacjenta albo czynność wątroby lub nerek oraz sprawdzić, czy u pacjenta stężenie soli we krwi jest małe, natomiast stężenie hormonu tyreotropowego duże. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje, czy możliwe jest podanie leku Kisplyx. Konieczne może być dodatkowe leczenie innymi lekami, zmniejszenie dawki leku Kisplyx lub zachowanie szczególnej ostrożności w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza przed przyjęciem leku Kisplyx.

Dzieci i młodzież

Lek Kisplyx nie jest obecnie zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Kisplyx a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również preparatów ziołowych oraz leków dostępnych bez recepty.

Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania tego leku i przynajmniej przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- Nie należy przyjmować leku Kisplyx, jeżeli pacjentka planuje zajść w ciążę w czasie leczenia. Jest to istotne, ponieważ lek może bardzo zaszkodzić dziecku.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia lekiem Kisplyx należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Lekarz pomoże podjąć decyzję, czy kontynuować leczenie.
- Pacjentka przyjmująca lek Kisplyx nie powinna karmić piersią. Jest to istotne, ponieważ lek przenika do mleka matki i może bardzo zaszkodzić karmionemu dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Kisplyx może powodować objawy niepożądane, które mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, jeżeli wystąpią u nich zawroty głowy lub gdy poczują się zmęczeni.

3. Jak przyjmować lek Kisplyx

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjąć

- Zalecana dobową dawkę leku Kisplyx to 20 mg raz na dobę (dwie kapsułki 10 mg) w skojarzeniu z 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni we wlewie dożylnym przez 30 minut.
- Zalecana dobową dawkę leku Kisplyx to 18 mg raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg oraz dwie kapsułki 4 mg) w skojarzeniu z jedną tabletką 5 mg ewerolimusu raz na dobę.
- Jeżeli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby lub nerek, zalecana dobową dawkę leku Kisplyx wynosi 10 mg raz na dobę (1 kapsułka 10 mg) w skojarzeniu z jedną tabletką 5 mg ewerolimusu raz na dobę. Jeżeli pacjent otrzymuje lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem, lekarz albo farmaceuta określi, jaką dawkę pembrolizumabu należy przyjmować.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Przyjmowanie leku

- Kapsułkę można przyjąć z pokarmem lub bez pokarmu.
- Nie otwierać kapsulek, aby uniknąć styczności z zawartością kapsułki.
- Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Jeśli połknięcie kapsułki w całości jest niemożliwe, można przygotować mieszaninę z płynem, używając wody, soku jabłkowego lub mleka. Mieszaninę z płynem można podawać doustnie lub przez rurkę do karmienia. Przy podawaniu przez rurkę do karmienia mieszaninę z płynem należy przygotować przy użyciu wody. Jeśli mieszanina nie zostanie zużyta tuż po przygotowaniu, można ją przechowywać w zamkniętym pojemniku w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny. Po wyjęciu z lodówki mieszaninę należy wstrząsać przez 30 sekund. Jeśli mieszanina nie zostanie zużyta w ciągu 24 godzin od przygotowania, należy ją wyrzucić.
Przygotowanie i podawanie mieszaniny z płynem:
 - Umieścić całą kapsułkę (lub kapsułki), zgodnie z przepisaną dawką (maksymalnie 5 kapsulek), w niewielkim naczyniu (o pojemności około 20 ml (4 łyżeczki)) lub strzykawce doustnej (20 ml); nie łamać ani nie zgniatać kapsulek.
 - Dodać 3 ml płynu do naczynia lub strzykawki doustnej. Odczekać 10 minut, aż otoczka (zewnątrzna powierzchnia) kapsułki się rozpuści, po czym mieszać lub wstrząsać mieszaninę przez 3 minuty, aż kapsułki całkowicie się rozpuszczą.
 - Jeśli używana jest strzykawka doustna, zamknąć strzykawkę korkiem, wyjąć tłoczek i użyć drugiej strzykawki lub skalibrowanego zakraplacza, aby dodać płyn do pierwszej strzykawki, po czym ponownie włożyć tłoczek przed przystąpieniem do mieszania.
 - Wypić mieszaninę z naczynia lub użyć strzykawki doustnej, aby przyjąć ją bezpośrednio do ust lub przez rurkę do karmienia.
 - Następnie wlać jeszcze 2 ml płynu do naczynia albo do strzykawki doustnej, używając drugiej strzykawki lub zakraplacza, po czym zamieszać lub wstrząsnąć i przyjąć mieszaninę. Powtórzyć tę czynność co najmniej dwukrotnie, aż nie będzie widać żadnych pozostałości mieszaniny, aby zyskać pewność, że cały lek został przyjęty.
- Kapsułki należy przyjmować o mniej więcej tej samej porze każdego dnia.

Jak długo należy przyjmować lek Kisplyx

Pacjent będzie przyjmował lek do czasu uzyskania poprawy.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kisplyx

Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Kisplyx, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku Kisplyx

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, działania które należy podjąć zależą od tego, ile czasu zostało do planowanego przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeżeli pozostało 12 godzin lub więcej do planowanego przyjęcia kolejnej dawki, należy przyjąć jak najszybciej zapomnianą dawkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o prawidłowej porze.
- Jeżeli pozostało mniej niż 12 godzin do planowanego przyjęcia kolejnej dawki należy pominać zapomnianą dawkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o prawidłowej porze.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Następujące objawy niepożądane mogą wystąpić przy przyjmowaniu tego leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli pacjent zauważy wystąpienie opisanych poniżej objawów niepożądanych – konieczne może być natychmiastowe rozpoczęcie leczenia:

- Uczucie zdrętwienia lub osłabienia po jednej stronie ciała, silny ból głowy, drgawki, uczucie splątania, trudność z mówieniem, zmiany widzenia lub zawroty głowy – mogą to być objawy udaru, krwawienia w mózgu lub reakcja ze strony mózgu na silny wzrost ciśnienia krwi.
- Ból w klatce piersiowej, ból w ramionach, plecach, szyi lub szczęce, skrócony oddech (zadyszka), szybki lub nieregularny rytm serca, kaszel, niebieskawe zabarwienie warg lub palców, uczucie silnego zmęczenia – mogą być to objawy choroby serca, zakrzepów w płucach lub przedostawania się powietrza z płuca do opłucnej, przez co płuco nie może się napełnić.
- Silny ból brzucha – może być wynikiem powstania dziury w ścianie jelita lub przetoki (dziura w jelicie, która łączy się poprzez rurowatą strukturę z inną częścią ciała lub ze skórą).
- Czarny, smolisty lub krwawy stolec, krew w płwocinie – mogą to być objawy krwawienia wewnątrz organizmu.
- Biegunka, nudności, wymioty – są to częste objawy niepożądane, które mogą być ciężkie, jeżeli pacjent ulegnie odwodnieniu; może to prowadzić do niewydolności nerek. Lekarz może podać leki, które złagodzą te objawy niepożądane.
- Ból w jamie ustnej, ból zębów i/lub szczęki, obrzęk lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź obłuzowany ząb – mogą to być objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości).

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z poniższych objawów powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku tego leku podawanego bez innych leków:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do siniaczenia i trudności z gojeniem ran
- zmniejszenie liczby białych krwinek
- niedoczynność tarczycy (zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zaparcia, uczucie zimna, suchość skóry) oraz zmiany w wynikach badań stężenia hormonu tyreotropowego (podwyższone)
- zmiany w wynikach badań stężenia potasu (obniżone) i wapnia (obniżone)
- zmiany w wynikach badań stężenia magnezu we krwi (obniżone) i cholesterolu (podwyższone)
- utrata apetytu lub zmniejszenie masy ciała
- problemy ze snem

- zawroty głowy
- ból głowy
- krwawienie (najczęściej z nosa, ale mogą wystąpić również inne rodzaje krwawienia, na przykład krwimocz, siniaczenie, krwawienie z dziąseł lub ściany jelita)
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- chrapliwy głos
- nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, ból brzucha, niestrawność
- wyschnięte gardło, ból gardła lub stan zapalny w obrębie ust, dziwne wrażenia smakowe
- zwiększenie aktywności lipazy i amylazy (enzymów biorących udział w trawieniu)
- zmiany wyników badań czynności wątroby
- zaczerwienienie, podrażnienie oraz obrzęk skóry na dłoniach i stopach (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa)
- wysypka
- utrata włosów
- ból pleców
- ból stawów lub mięśni
- zmiany w badaniach stężenia białka w moczu (podwyższone) i zakażenia układu moczowego (zwiększona częstość oddawania moczu oraz bolesność podczas oddawania moczu)
- zmiany w wynikach badań czynności nerek oraz niewydolność nerek
- uczucie silnego zmęczenia lub słabości
- obrzęk nóg

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- utrata płynów (odwodnienie)
- objawy udaru, w tym uczucie drętwienia lub osłabienia po jednej stronie ciała, silny ból głowy, drgawki, dezorientacja, trudności w mówieniu, zmiany w widzeniu lub zawroty głowy
- kołatanie serca
- problemy z sercem lub zakrzepy w płucach (trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej) lub innych narządach, które mogą obejmować ból lub ucisk w klatce piersiowej, ból w ramionach, plecach, szyi lub szczęce, brak tchu, szybkie lub nieregularne bicie serca, kaszel, niebieskawe zabarwienie warg lub opuszków palców oraz uczucie silnego zmęczenia
- przetoka odbytu (niewielki kanał tworzący się między odbytem a okoliczną skórą)
- uczucie wzdęcia lub gazów w jelicie
- niewydolność wątroby
- senność, dezorientacja, słaba koncentracja, utrata przytomności, które mogą być objawami niewydolności wątroby
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- suchość skóry, zgrubienia skóry oraz swędzenie skóry
- złe samopoczucie
- przedziurawienie ściany (perforacja) żołądka lub jelit

Niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- bolesne zakażenia lub podrażnienia w okolicy odbytu
- silny ból w lewej, górnej części brzucha, któremu może towarzyszyć gorączka, dreszcze, nudności i wymioty (zawał śledziony)
- mini-udar
- poważne trudności z oddychaniem i ból w klatce piersiowej spowodowane przenikaniem powietrza z płuc do klatki piersiowej, przez co płuca nie mogą się napełnić powietrzem
- zapalenie trzustki
- zapalenie jelita grubego (okreźnicy)
- uszkodzenie wątroby
- uszkodzenie kości szczęki (martwica kości)
- problemy z gojeniem ran
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza

Częstość nieznaną (następujące objawy niepożądane zgłaszano od wprowadzenia leku Kisplyx do obrotu, jednak częstość ich występowania jest nieznaną)

- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)
- inne rodzaje przetok (nieprawidłowe połączenie między narządami w ciele lub między skórą a znajdującymi się pod nią narządami, takimi jak gardło lub tchawica). Objawy zależą od lokalizacji przetoki. Jeżeli u pacjenta wystąpią nowe lub nietypowe objawy, takie jak kaszel pojawiający się w trakcie przełykania, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku podawania tego leku razem z ewerolimusem:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do siniaczenia i trudności z gojeniem ran
- zmniejszenie liczby białych krwinek
- niedoczynność tarczycy (zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zaparcia, uczucie zimna, suchość skóry) oraz zmiany w wynikach badań stężenia hormonu tyreotropowego (podwyższone)
- zmiany w wynikach badań stężenia potasu (obniżone) i wapnia (obniżone)
- zmiany w wynikach badań stężenia magnezu we krwi (obniżone) i cholesterolu (podwyższone)
- utrata apetytu lub zmniejszenie masy ciała
- problemy ze snem
- ból głowy
- krwawienie (najczęściej z nosa, ale mogą wystąpić również inne rodzaje krwawienia, na przykład krwimocz, siniaczenie, krwawienie z dziąseł lub ściany jelita)
- wysokie ciśnienie krwi
- chrapliwy głos
- nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, ból brzucha, niestrawność
- ból gardła lub stan zapalny w obrębie ust, dziwne wrażenia smakowe
- zwiększenie aktywności lipazy i amylazy (enzymów biorących udział w trawieniu)
- zmiany wyników badań czynności wątroby
- zaczerwienienie, podrażnienie oraz obrzęk skóry na dłoniach i stopach (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa)
- wysypka
- ból pleców
- ból stawów lub mięśni
- zmiany w badaniach stężenia białka w moczu (podwyższone)
- zmiany w wynikach badań czynności nerek oraz niewydolność nerek
- uczucie silnego zmęczenia lub słabości
- obrzęk nóg

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenia dróg moczowych (zwiększona częstość oddawania moczu i ból podczas oddawania moczu)
- utrata płynów (odwodnienie)
- zawroty głowy
- kołatanie serca
- problemy z sercem lub zakrzepy w płucach (trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej) lub innych narządach, które mogą obejmować ból lub ucisk w klatce piersiowej, ból w ramionach, plecach, szyi lub szczęce, brak tchu, szybkie lub nieregularne bicie serca, kaszel, niebieskawe zabarwienie warg lub opuszek palców oraz uczucie silnego zmęczenia
- niskie ciśnienie krwi
- poważne trudności z oddychaniem i ból w klatce piersiowej spowodowane przenikaniem powietrza z płuc do klatki piersiowej, przez co płuca nie mogą się napełnić powietrzem
- suchość w ustach
- uczucie wzdęcia lub gazów w jelicie

- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- utrata włosów
- złe samopoczucie
- przedziurawienie ściany (perforacja) żołądka lub jelit

Niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- bolesne zakażenia lub podrażnienia w okolicy odbytu
- objawy udaru, w tym uczucie drętwienia lub osłabienia po jednej stronie ciała, silny ból głowy, drgawki, dezorientacja, trudności w mówieniu, zmiany w widzeniu lub zawroty głowy
- mini-udar
- zapalenie trzustki
- przetoka odbytu (niewielki kanał tworzący się między odbytem a okoliczną skórą)
- zapalenie jelita grubego (okrężnicy)
- niewydolność wątroby lub objawy uszkodzenia wątroby, w tym żółta skóra lub zażółcenie białek oczu (żółtaczka), lub senność, dezorientacja, słaba koncentracja
- uszkodzenie kości szczęki (martwica kości)
- suchość skóry, zgrubienia skóry oraz swędzenie skóry
- problemy z gojeniem ran
- inne rodzaje przetok (nieprawidłowe połączenie między narządami w ciele lub między skórą a znajdującymi się pod nią narządami, takimi jak gardło lub tchawica). Objawy zależą od lokalizacji przetoki. Jeżeli u pacjenta wystąpią nowe lub nietypowe objawy, takie jak kaszel pojawiający się w trakcie przełykania, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza

Częstość nieznaną (następujące objawy niepożądane zgłaszano od wprowadzenia leku Kisplyx do obrotu, jednak częstość ich występowania jest nieznaną)

- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku podawania tego leku w skojarzeniu z pembrolizumabem:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do siniaczenia i trudności z gojeniem ran
- zmniejszenie liczby białych krwinek
- niedoczynność tarczycy (zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zaparcia, uczucie zimna, suchość skóry) oraz zmiany w wynikach badań stężenia hormonu tyreotropowego (podwyższone)
- zmiany w wynikach badań stężenia potasu (małe) i wapnia (obniżone)
- zmiany w wynikach badań stężenia magnezu we krwi (obniżone) i cholesterolu (podwyższone)
- utrata apetytu lub zmniejszenie masy ciała
- problemy ze snem
- zawroty głowy
- ból głowy
- krwawienie (najczęściej z nosa, ale mogą wystąpić również inne rodzaje krwawienia, na przykład krwimocz, siniaczenie, krwawienie z dziąseł lub ściany jelita)
- wysokie ciśnienie krwi
- chrapliwy głos
- nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, ból brzucha, niestrawność
- wyschnięte gardło, ból gardła lub stan zapalny w obrębie ust, dziwne wrażenia smakowe
- zwiększenie aktywności lipazy i amylazy (enzymów biorących udział w trawieniu)
- zmiany wyników badań czynności wątroby
- zaczerwienienie, podrażnienie oraz obrzęk skóry na dłoniach i stopach (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa)
- wysypka

- ból pleców
- ból stawów lub mięśni
- zmiany w badaniach stężenia białka w moczu (podwyższone)
- zmiany w wynikach badań czynności nerek oraz niewydolność nerek
- uczucie silnego zmęczenia lub słabości
- obrzęk nóg

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenia dróg moczowych (zwiększona częstość oddawania moczu i ból podczas oddawania moczu)
- utrata płynów (odwodnienie)
- kołatanie serca
- problemy z sercem lub zakrzepy w płucach (trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej) lub innych narządach, które mogą obejmować ból lub ucisk w klatce piersiowej, ból w ramionach, plecach, szyi lub szczęce, brak tchu, szybkie lub nieregularne bicie serca, kaszel, niebieskawe zabarwienie warg lub opuszek palców oraz uczucie silnego zmęczenia
- niskie ciśnienie krwi
- zapalenie trzustki
- zapalenie jelita grubego (okrężnicy)
- uczucie wzdęcia lub gazów w jelicie
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- suchość skóry, zgrubienia skóry oraz swędzenie skóry
- utrata włosów
- złe samopoczucie
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza
- przedziurawienie ściany (perforacja) żołądka lub jelit

Niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- bolesne zakażenia lub podrażnienia w okolicy odbytu
- objawy udaru, w tym uczucie drętwienia lub osłabienia po jednej stronie ciała, silny ból głowy, drgawki, dezorientacja, trudności w mówieniu, zmiany w widzeniu lub zawroty głowy
- mini-udar
- poważne trudności z oddychaniem i ból w klatce piersiowej spowodowane przenikaniem powietrza z płuc do klatki piersiowej, przez co płuca nie mogą się napełnić powietrzem
- przetoka odbytu (niewielki kanał tworzący się między odbytem a okoliczną skórą)
- niewydolność wątroby lub objawy uszkodzenia wątroby, w tym żółta skóra lub żółtce białek oczu (żółtaczką), lub senność, dezorientacja, słaba koncentracja
- problemy z gojeniem ran
- inne rodzaje przetok (nieprawidłowe połączenie między narządami w ciele lub między skórą a znajdującymi się pod nią narządami, takimi jak gardło lub tchawica). Objawy zależą od lokalizacji przetoki. Jeżeli u pacjenta wystąpią nowe lub nietypowe objawy, takie jak kaszel pojawiający się w trakcie przełykania, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Częstość nieznaną (następujące objawy niepożądane zgłaszano od wprowadzenia leku Kisplyx do obrotu, jednak częstość ich występowania nie jest znana)

- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kisplyx

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kisplyx

- Substancją czynną leku jest lenwatynib.
 - Kisplyx 4 mg kapsułki twarde: każda twarda kapsułka zawiera 4 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu).
 - Kisplyx 10 mg kapsułki twarde: każda twarda kapsułka zawiera 10 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to: wapnia węglan, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, talk. Otoczka kapsułki zawiera hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek, żółty (E172), żelaza tlenek, czerwony (E172). Atrament zawiera szelak, żelaza tlenek, czarny (E172), potasu wodorotlenek, glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Kisplyx i co zawiera opakowanie

- Kisplyx 4 mg kapsułki twarde: żółtawo-czerwona część dolna z żółtawo-czerwonym wieczkiem, długość około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol „E” na wieczku oraz symbol „LENV 4 mg” na części dolnej.
- Kisplyx 10 mg kapsułki twarde: żółta część dolna z żółtawo-czerwonym wieczkiem, długość około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol „E” na wieczku oraz symbol „LENV 10 mg” na części dolnej.
- Kapsułki dostarczane są w blistrach z folią aluminiową do wypychania kapsulek w pudełku zawierającym 30, 60 lub 90 kapsulek twardych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Eisai Farmacéutica, 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)

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.