

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kisplyx 4 mg trde kapsule
Kisplyx 10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kisplyx 4 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

Kisplyx 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kisplyx 4 mg trde kapsule

Rumenkastordeče telo kapsule in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »E« na pokrovčku kapsule in »LENV 4 mg« na telesu kapsule.

Kisplyx 10 mg trde kapsule

Rumeno telo kapsule in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »E« na pokrovčku kapsule in »LENV 10 mg« na telesu kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kisplyx je indicirano za zdravljenje odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (renal cell carcinoma – RCC):

- v kombinaciji s pembrolizumabom kot zdravljenje prvega izbora (glejte poglavje 5.1);
- v kombinaciji z everolimusom po predhodnem enkratnem zdravljenju, usmerjenem v rastni faktor vaskularnega endotelija (vascular endothelial growth factor - VEGF) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Zdravilo Kisplyx v kombinaciji s pembrolizumabom kot zdravljenje prvega izbora

Priporočeni odmerek lenvatiniba je 20 mg (dve 10-miligramski kapsuli) peroralno enkrat na dan v kombinaciji z 200 mg pembrolizumaba vsake 3 tedne ali 400 mg pembrolizumaba vsakih 6 tednov, danega v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Dnevni odmerek lenvatiniba spreminjajte po potrebi

v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti. Zdravljenje z lenvatinibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. Zdravljenje s pembrolizumabom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljive toksičnosti ali toliko časa, kolikor je najdaljše dovoljeno trajanje zdravljenja s pembrolizumabom.

Za izčrpne informacije o odmerjanju pembrolizumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za pembrolizumab.

Zdravilo Kisplyx v kombinaciji z everolimusom kot zdravljenje drugega izbora

Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 18 mg (ena 10-miligramska kapsula in dve 4-miligramski kapsuli) peroralno v kombinaciji s 5 mg everolimusa enkrat na dan. Dnevni odmerek lenvatiniba in po potrebi tudi everolimusa spreminjajte po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti.

Za izčrpne informacije o odmerjanju everolimusa glejte SmPC za everolimus.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek lenvatiniba in ga ne more vzeti v naslednjih 12 urah, naj ta odmerek preskoči in ob običajnem času uporabe vzame naslednji odmerek. Zdravljenje naj se nadaljuje, dokler je klinično koristno ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Prilagajanje odmerka lenvatiniba in ukinitve zdravljenja z njim

Zaradi obvladovanja neželenih učinkov utegnejo biti potrebne prekinitve odmerjanja lenvatiniba, prilagoditev odmerka ali ukinitve zdravljenja z lenvatinibom (glejte poglavje 4.4). Blagi do zmerni neželeni učinki (npr. stopnje 1 ali 2) na splošno ne upravičijo prekinitve odmerjanja lenvatiniba, razen če ga bolnik ne more prenašati kljub optimalni obravnavi. Ob hudih neželenih učinkih (npr. stopnje 3) ali neželenih učinkih, ki jih bolnik ne more prenašati, je potrebna prekinitve odmerjanja lenvatiniba do izboljšanja neželenega učinka na stopnjo od 0 do 1 ali na izhodiščno stanje.

Pred kakršno koli prekinitvijo zdravljenja z lenvatinibom ali zmanjšanjem njegovega odmerka je treba uvesti najprimernejše ukrepe za medicinsko obvladovanje (tj. zdravljenje ali terapijo) navzee, bruhanja in driske; toksičnost za prebavila je treba aktivno zdraviti, da se zmanjša tveganje za razvoj okvare ledvic ali odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane z lenvatinibom (glejte preglednico 2), naj se po tistem, ko neželeni učinek izzveni ali se izboljša na stopnjo od 0 do 1 ali na izhodiščno stanje, zdravljenje spet začne z zmanjšanim odmerkom lenvatiniba, kot kaže preglednica 1.

Preglednica 1 Prilagoditve odmerka glede na priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba^a

	Odmerek lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom	Odmerek lenvatiniba v kombinaciji z everolimusom
Priporočeni dnevni odmerek	20 mg peroralno enkrat na dan (dve 10-mg kapsuli)	18 mg peroralno enkrat na dan (ena 10-mg kapsula + dve 4-mg kapsuli)
Prvo zmanjšanje odmerka	14 mg peroralno enkrat na dan (ena 10-mg kapsula + ena 4-mg kapsula)	14 mg peroralno enkrat na dan (ena 10-mg kapsula + ena 4-mg kapsula)
Drugo zmanjšanje odmerka	10 mg peroralno enkrat na dan (ena 10-mg kapsula)	10 mg peroralno enkrat na dan (ena 10-mg kapsula)
Tretje zmanjšanje odmerka	8 mg peroralno enkrat na dan (dve 4-mg kapsuli)	8 mg peroralno enkrat na dan (dve 4-mg kapsuli)

^aZa odmerke, manjše od 8 mg, je na voljo malo podatkov.

Pri uporabi v kombinaciji s pembrolizumabom je treba po potrebi prekiniti zdravljenje z enim ali obema zdraviloma. Po potrebi je treba prekiniti zdravljenje z lenvatinibom, zmanjšati njegov odmerek

ali ukiniti zdravljenje z njim. Zdravljenje s pembrolizumabom je treba prekiniti ali ukiniti v skladu z navodili v SmPC za pembrolizumab. Zmanjšanje odmerka pembrolizumaba ni priporočljivo.

Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane z everolimusom, je treba zdravljenje prekiniti, zmanjšati odmerek na odmerjanje vsak drugi dan ali zdravljenje ukiniti (za priporočila glede prilagajanja odmerka pri specifičnih neželenih učinkih glejte SmPC za everolimus).

Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane tako z lenvatinibom kot everolimusom, je treba odmerjanje lenvatiniba (glejte preglednico 1) zmanjšati prej kot odmerjanje everolimusa.

Vsa zdravljenja je treba prekiniti v primeru življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4), z izjemo laboratorijskih nenormalnosti, za katere sodimo, da niso življenjsko nevarne; v tem primeru jih obravnavajte kot hude neželene učinke (npr. stopnje 3).

Stopnje temeljijo na Skupnih terminoloških merilih za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events oziroma CTCAE) Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute oziroma NCI).

Preglednica 2 Neželeni učinki, pri katerih je potrebna sprememba odmerka lenvatiniba

Neželeni učinek	Resnost	Ukrep	Zmanjšanje odmerka in ponovna uvedba zdravljenja z lenvatinibom
hipertenzija	stopnja 3 (kljub optimalni antihipertenzivni terapiji)	prekinite	izboljšanje na stopnjo 0, 1 ali 2; glejte podrobne smernice v preglednici 3 v poglavju 4.4
	stopnja 4	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
proteinurija	≥ 2 g/24 ur	prekinite	izboljšanje na manj kot 2 g/24 ur
nefrotični sindrom	-----	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
okvara ali odpoved ledvic	stopnja 3	prekinite	izboljšane na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje
	stopnja 4*	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
disfunkcija srca	stopnja 3	prekinite	izboljšanje na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje
	stopnja 4	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
PRES/RPLS	katera koli stopnja	prekinite	ponoven začetek zdravljenja z zmanjšanim odmerkom v primeru izboljšanja na stopnjo 0-1
hepatotoksičnost	stopnja 3	prekinite	izboljšanje na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje
	stopnja 4*	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
arterijske tromboembolije	katera koli stopnja	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
krvavitev	stopnja 3	prekinite	izboljšanje na stopnjo 0-1
	stopnja 4	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
GI perforacija ali fistula	stopnja 3	prekinite	izboljšanje na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje
	stopnja 4	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
ne-GI fistula	stopnja 4	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
podaljšanje intervala QT	> 500 ms	prekinite	izboljšanje na < 480 ms ali na izhodiščno stanje
driska	stopnja 3	prekinite	izboljšanje na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje
	stopnja 4 (kljub medicinski obravnavi)	ukinite	zdravljenja ne začnite znova

*Laboratorijske nenormalnosti stopnje 4, za katere sodimo, da niso življenjsko nevarne, lahko obravnavamo kot hude neželene učinke (npr. stopnje 3).

Posebne skupine bolnikov

Za informacije o kliničnih izkušnjah z zdravljenjem s kombinacijo lenvatiniba in pembrolizumaba glejte poglavje 4.8.

Kot kaže, bolniki, stari ≥ 65 let, bolniki, ki imajo ob začetku zdravljenja hipertenzijo, in bolniki z okvaro ledvic slabše prenašajo lenvatinib (glejte poglavje 4.8).

Za večino posebnih skupin bolnikov ni na voljo podatkov za kombinacijo lenvatiniba in everolimusa. Naslednji podatki izvirajo iz kliničnih izkušenj z lenvatinibom kot edinim zdravilom pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice (differentiated thyroid cancer – DTC; glejte SmPC za zdravilo Lenvima).

Vsi bolniki razen tistih, ki imajo hudo okvaro jeter ali ledvic (glejte v nadaljevanju), naj začnejo z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 20 mg lenvatiniba na dan in pembrolizumabom ali 18 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa enkrat na dan, kot je indicirano, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja na podlagi prenašanja vsakega bolnika posebej.

Bolniki s hipertenzijo

Krvni tlak mora biti pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan, med zdravljenjem pa ga je treba redno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolniki z okvaro jeter

Za kombinacijo lenvatiniba in pembrolizumaba pri bolnikih z okvaro jeter je na voljo malo podatkov. Prilagoditev začetnega odmerka kombinacije zdravil na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek lenvatiniba 10 mg enkrat na dan. Za odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter glejte SmPC za pembrolizumab. Glede na posameznikovo prenašanje zdravljenja bodo morda potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Kombinacija naj se pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporablja le, če je pričakovana korist večja od tveganja (glejte poglavje 4.8).

Za bolnike z okvaro jeter podatkov za kombinacijo lenvatiniba in everolimusa ni na voljo. Prilagoditev začetnega odmerka kombinacije zdravil na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek lenvatiniba 10 mg enkrat na dan v kombinaciji z odmerkom everolimusa skladno s priporočilom za bolnike s hudo okvaro jeter navedenim v SmPC za everolimus. Nadaljnje prilagoditve odmerka bodo lahko potrebne glede na posameznikovo prenašanje zdravljenja. Kombinacija naj se uporablja pri bolnikih s hudo okvaro jeter le, če je pričakovana korist večja od tveganja (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z okvaro ledvic

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 10 mg lenvatiniba enkrat na dan. Za odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic glejte SmPC za pembrolizumab ali everolimus. Glede na posameznikovo prenašanje zdravljenja bodo morda potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.8).

Starejša populacija

Na podlagi starosti prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna. O uporabi pri bolnikih, starih 75 let ali več, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lenvatiniba pri otrocih, starih od 2 do < 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Lenvatinib se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, zaradi pomislekov glede varnosti, ugotovljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

Rasa

Na podlagi rase prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 4.8.

Telesna masa, manjša od 60 kg

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi telesne mase ni potrebna. Za bolnike z RCC s telesno maso, manjšo od 60 kg, je na voljo malo podatkov o zdravljenju z lenvatinibom v kombinaciji z everolimusom (glejte poglavje 4.8).

Stanje zmogljivosti

Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 ali več so bili izključeni iz študije 205 pri bolnikih z RCC (glejte poglavje 5.1). Bolniki s stanjem zmogljivosti po Karnofskyju (Karnofsky performance status – KPS) < 70 so bili izključeni iz študije 307 (CLEAR). Razmerja med koristmi in tveganji pri teh bolnikih niso ovrednotili.

Način uporabe

Lenvatinib je namenjen za peroralno uporabo. Kapsule je treba jemati vsak dan približno ob istem času, bodisi s hrano bodisi brez nje (glejte poglavje 5.2). Da bi se izognili ponavljajočemu se izpostavljanju vsebini kapsul, naj skrbniki bolnikov kapsul ne odpirajo.

Kapsule lenvatiniba se lahko pogoltnejo cele z nekaj vode ali se dajejo kot suspenzija, ki se pripravi tako, da se cela kapsula (cele kapsule) dispergira (dispergirajo) v vodi, jabolčnem soku ali mleku. Suspenzija se lahko daje peroralno ali po cevki za hranjenje. Če se suspenzija daje po cevki za hranjenje, jo je treba pripraviti z vodo (glejte poglavje 6.6 za pripravo in dajanje suspenzije).

Če se suspenzija lenvatiniba ne uporabi takoj po pripravi, se ta lahko hrani v pokriti posodi, vendar obvezno v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur. Ko se suspenzija vzame iz hladilnika, jo je treba pred uporabo približno 30 sekund stresati. Če se suspenzija ne uporabi v 24 urah, jo je treba zavreči.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipertenziji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak (KT) naj bo pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan. Bolnikom s hipertenzijo v anamnezi je potrebnovsaj 1 teden pred zdravljenjem z lenvatinibom uvesti stabilen odmerek antihipertenzivne terapije. Poročali so o resnih zapletih slabo nadzorovane hipertenzije, vključno z disekcijo aorte. Zgodnje odkrivanje in učinkovito zdravljenje hipertenzije sta pomembna, da se kar najbolj zmanjša potreba po prekinitvi odmerjanja in

zmanjševanju odmerka lenvatiniba. Antihipertenzivna zdravila je treba začeti dajati, takoj ko je potrjen zvišan KT. KT je treba preveriti po 1 tednu zdravljenja z lenvatinibom, nato prva 2 meseca vsaka 2 tedna in zatem enkrat na mesec. Izbiro antihipertenzivnega zdravljenja je treba individualno prilagoditi glede na klinične okoliščine bolnika in ravnati v skladu s standardno medicinsko prakso. Pri predhodno normotenzivnih bolnikih je treba takrat, ko opazimo zvišan KT, začeti z monoterapijo z eno od skupin antihipertenzivnih zdravil. Pri tistih bolnikih, ki že jemljejo antihipertenzivno zdravilo, je treba zvečati odmerek tega zdravila, če je to primerno, ali dodati eno ali več zdravil iz druge skupine antihipertenzivov. Če je potrebno, se zdravi hipertenzijo po priporočilih v preglednici 3.

Preglednica 3 Priporočila za zdravljenje hipertenzije

Raven krvnega tlaka (KT)	Priporočeno ukrepanje
sistolični KT ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg ali diastolični KT ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg	nadaljujte z lenvatinibom in začnite z antihipertenzivnim zdravljenjem, če ga bolnik še ne prejema; ALI nadaljujte z lenvatinibom in zvečajte odmerek trenutnega antihipertenzivnega zdravila ali uvedite dodatno antihipertenzivno zdravilo
sistolični KT ≥ 160 mmHg ali diastolični KT ≥ 100 mmHg kljub optimalni antihipertenzivni terapiji	1. prekinite zdravljenje z lenvatinibom, 2. ko je sistolični KT ≤ 150 mmHg, diastolični KT ≤ 95 mmHg, bolnik pa je že vsaj 48 ur na stabilnem odmerku antihipertenzivne terapije, spet uvedite dajanje lenvatiniba v zmanjšanem odmerku (glejte poglavje 4.2)
življenjsko nevarne posledice (maligna hipertenzija, nevrološki deficit ali hipertenzivna kriza)	indicirana urgentna intervencija; ukinite lenvatinib in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo lenvatiniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem lenvatiniba in še en mesec po končanem zdravljenju uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Trenutno ni znano, ali lenvatinib v kombinaciji s peroralnimi kontraceptivi zvečuje tveganje tromboemboličnih dogodkov.

Proteinurija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o proteinuriji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Beljakovine v urinu je treba redno spremljati. Če z urinskim testnim lističem odkrijemo proteinurijo $\geq 2+$, bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so uporabljali lenvatinib, so poročali o primerih nefrotičnega sindroma. V primeru nefrotičnega sindroma je treba zdravljenje z lenvatinibom ukiniti.

Ledvična odpoved in okvara

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o okvari in odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Ugotovili so, da je bil primarni dejavnik tveganja dehidracija in/ali hipovolemija zaradi toksičnosti za prebavila. Toksičnost za prebavila je treba aktivno obvladovati, da se zmanjša tveganje nastanka okvare ledvic ali odpovedi ledvic. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je potrebna previdnost zaradi možnega večjega tveganja akutne odpovedi ledvic pri kombiniranem zdravljenju. Morda bodo potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Če imajo bolniki hudo okvaro ledvic, je treba prilagoditi začetni odmerek lenvatiniba (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Disfunkcija srca

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o popuščanju srca (< 1 %) in zmanjšani iztisni frakciji levega prekata (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih simptomov ali znakov dekompenzacije srca, ker bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (Posterior reversible encephalopathy syndrome ali PRES) / Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome ali RPLS)

O PRES, znanem tudi kot RPLS, so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom (< 1 %; glejte poglavje 4.8). PRES je nevrološka bolezen, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnim napadom, letargijo, zmedenostjo, spremenjenim duševnim stanjem, slepoto in drugimi motnjami vida ali nevrološkimi motnjami. Lahko je prisotna blaga do huda hipertenzija. Za potrditev diagnoze PRES je potrebno slikanje z magnetno resonanco. Uvesti je treba primerne ukrepe za obvladanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4 Hipertenzija). Pri bolnikih z znaki ali simptomi PRES bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost

Z jetri povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, vključujejo zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze in zvišanje bilirubina v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o odpovedi jeter in akutnem hepatitisu (< 1 %; glejte poglavje 4.8). O primerih odpovedi jeter so na splošno poročali pri bolnikih s progresivnimi metastazami v jetrih. Teste funkcije jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa prva 2 meseca vsaka 2 tedna in nato enkrat na mesec. V primeru hepatotoksičnosti bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Če imajo bolniki hudo okvaro jeter, je treba prilagoditi začetni odmerek lenvatiniba (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Arterijske trombembolije

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o arterijskih trombembolijah (cerebrovaskularni insult, prehodna ishemična ataka (TIA) in miokardni infarkt) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih arterijsko trombembolijo, lenvatiniba niso proučevali, zato ga je treba pri takih bolnikih previdno uporabljati. Odločitev o zdravljenju je treba sprejeti na podlagi ocene razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. Po arterijskem trombotičnem dogodku je treba lenvatinib ukiniti.

Krvavitve

V kliničnih preskušanjih so se pojavile resne krvavitve, povezane s tumorjem, vključno s smrtnimi hemoragičnimi dogodki, o njih so poročali tudi v izkušnjah po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.8). Pri spremljanju po prihodu zdravila na trg so ugotavljali resne in smrtne krvavitve karotidnih arterij, ki so bile pogostejše pri bolnikih z anaplastičnim tireoidnim karcinomom (ATC) kot pri DTC ali drugih vrstah tumorjev. Treba je upoštevati stopnjo tumorske invazije/infiltracije večjih krvnih žil (npr. karotidnih arterij) zaradi možnega tveganja resne krvavitve, povezane z zmanjšanjem tumorske mase/nekrozo tumorja po zdravljenju z lenvatinibom. Nekateri primeri krvavitve so se pojavili sekundarno zaradi zmanjšanja tumorske mase in nastanka fistule, npr. traheo-ezofagealnega fistul. O primerih smrtnih znotrajlobanjskih krvavitve so poročali pri nekaterih bolnikih z zasevki v možganih ali brez njih. Poročali so tudi o krvavitvah drugje, ne v možganih (npr. v traheji, intraabdominalno, v pljučih).

V primeru krvavitve bodo mogoče potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2, preglednica 2).

Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o gastrointestinalni perforaciji ali fistulah (glejte poglavje 4.8). Pri večini primerov so gastrointestinalna perforacija in fistule nastale pri bolnikih z dejavniki tveganja, na primer predhodnim kirurškim posegom ali radioterapijo. V primeru gastrointestinalne perforacije ali fistule bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Ne-gastrointestinalna fistula

Kadar se bolniki zdravijo z lenvatinibom, se lahko pri njih zveča tveganje za nastanek fistul. V kliničnih preskušanjih in izkušnjah po prihodu zdravila na trg so opazili primere nastanka ali zvečanja fistul v drugih delih telesa kot je želodec ali črevesje (npr. trahealne, traheo-ezofagealne, ezofagealne, kožne fistule in fistule ženskih spolovil). Poleg tega so poročali o pnevmotoraksu, z jasnimi dokazi bronhopleuralne fistule in brez njih. O nekaterih primerih fistul in pnevmotoraksa so poročali v povezavi z regresijo tumorja ali nekrozo. Predhodna operacija in zdravljenje z obsevanjem sta lahko dejavnika tveganja, ki prispevata k nastanku fistul. Pljučne metastaze prav tako lahko zvečujejo tveganje pnevmotoraksa. Da se izognemo poslabšanju, lenvatiniba ne smemo začeti dajati bolnikom s fistulo, trajno pa ga moramo ukiniti pri bolnikih s prizadetostjo ezofagealnega ali traheobronhialnega trakta in kakršno koli fistulo stopnje 4 (glejte poglavje 4.2); o uporabi prekinitve ali zmanjšanja odmerjanja za zdravljenje drugih dogodkov je na voljo malo podatkov, vendar so v nekaterih primerih opazili poslabšanje, zato je potrebna previdnost. Lenvatinib, tako kot druga zdravila iste skupine, lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran.

Podaljšanje intervala QT

O podaljšanju intervala QT/QTc so pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). Elektrokardiogram je treba spremljati pri vseh bolnikih, posebno pa moramo biti pozorni na tiste s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim popuščanjem srca, z bradiaritmijami in pri tistih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki skupin Ia in III. Lenvatiniba ne smemo dajati, če se razvije podaljšanje intervala QT, večje od 500 ms. Lenvatinib se ponovno uvede v zmanjšanem odmerku, ko se podaljšanje QTc vrne na < 480 ms ali izhodiščno vrednost.

Motnje elektrolitov, na primer hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija, zvečujejo tveganje podaljšanja intervala QT; zato moramo spremljati in odpraviti motnje elektrolitov pri vseh bolnikih, preden začnemo z zdravljenjem. Med zdravljenjem moramo razmisliti o spremljanju EKG in elektrolitov (magnezij, kalij in kalcij) v rednih časovnih presledkih. Raven kalcija v krvi je treba spremljati vsaj enkrat na mesec in med zdravljenjem z lenvatinibom kalcij po potrebi nadomeščati.

Odmerjanje lenvatiniba je treba prekiniti ali odmerek prilagoditi po potrebi, odvisno od resnosti, prisotnosti sprememb EKG in trdovratnosti hipokalcemije.

Okvara supresije tiroideo stimulirajočega hormona / disfunkcija ščitnice

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipotiroidizmu (glejte poglavje 4.8). Funkcijo ščitnice je treba spremljati pred začetkom, nato pa v rednih presledkih ves čas zdravljenja z lenvatinibom. Hipotiroidizem je treba zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso, da se vzdržuje evtiroidno stanje.

Lenvatinib oslabi eksogeno supresijo ščitnice (glejte poglavje 4.8). Raven tiroideo stimulirajočega hormona (TSH), je treba redno spremljati in prilagoditi dajanje ščitničnega hormona tako, da bo TSH dosegel ustrezno raven v skladu z bolnikovim terapevtskim ciljem.

Driska

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so pogosto poročali o driski. Navadno se pojavi zgodaj v poteku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Začeti moramo takojšnjo medicinsko obravnavo driske, da preprečimo dehidracijo. Lenvatinib je treba ukiniti v primeru driske stopnje 4, ki vztraja kljub medicinski obravnavi.

Zapleti pri celjenju ran

Formalnih študij o učinku lenvatiniba na celjenje ran niso izvedli. Pri bolnikih, ki so prejeli lenvatinib, so poročali o slabšem celjenju ran. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen večji kirurški poseg, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z lenvatinibom. Klinične izkušnje o času ponovne uvedbe lenvatiniba po večjem kirurškem posegu so omejene. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja z lenvatinibom po večjem kirurškem posegu mora zato temeljiti na klinični presoji, ali se rane primerno celijo.

Osteonekroza čeljusti (osteonecrosis of the jaw – ONJ)

Pri bolnikih, ki so prejeli lenvatinib, so poročali o primerih ONJ. O nekaterih primerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli predhodno ali sočasno zdravljenje s protiresorpcijskimi zdravili za kosti, in/ali drugimi zaviralci angiogeneze, npr. bevacizumabom, zaviralci tirozin kinaze, zaviralci mTOR. Pri sočasni ali zaporedni uporabi lenvatiniba s protiresorpcijskimi zdravili in/ali drugimi zaviralci angiogeneze je zato potrebna previdnost.

Znan dejavnik tveganja so invazivni zobozdravstveni posegi. Pred zdravljenjem z lenvatinibom je treba razmisliti o zobozdravniškem pregledu in ustrezni preventivni zobozdravstveni oskrbi. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ali prejemajo intravenske difosfonate, se je treba po možnosti izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom (glejte poglavje 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Za bolnike, ki niso bele ali azijske rase, in za bolnike, stare 75 let ali več, je na voljo malo podatkov. Lenvatinib je treba pri takih bolnikih uporabljati previdno, saj bolniki, ki pripadajo azijski rasi, in starejši bolniki lenvatinib slabše prenašajo (glejte poglavje 4.8).

Ni podatkov o uporabi lenvatiniba takoj po sorafenibu ali drugih zdravilih proti raku in lahko obstaja možno tveganje aditivnih toksičnosti, če med terapijami ni ustreznega obdobja spiranja. Najkrajše obdobje spiranja v kliničnih preskušanjih je bilo obdobje 4 tednov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na lenvatinib

Kemoterapevtiki

Sočasna uporaba lenvatiniba, karboplatina in paklitaksela ni pomembno vplivala na farmakokinetiko katere koli od teh treh učinkovin. Poleg tega sočasna uporaba everolimusa ni pomembno vplivala na farmakokinetiko lenvatiniba pri bolnikih z RCC.

Učinek lenvatiniba na druga zdravila

Substrati CYP3A4

Klinična študija o medsebojnem delovanju zdravil (DDI – drug-drug interaction) pri bolnikih z rakom je pokazala, da se plazemske koncentracije midazolama (občutljivega substrata CYP3A in Pgp) v prisotnosti lenvatiniba ne spremenijo. Poleg tega sočasna uporaba lenvatiniba ni pomembno vplivala na farmakokinetiko everolimusa pri bolnikih z RCC. Zato med lenvatinibom in drugimi substrati CYP3A/Pgp ni pričakovati pomembnega medsebojnega delovanja.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z lenvatinibom in še vsaj en mesec po končanem zdravljenju ne zanosijo in naj uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijo. Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lenvatiniba pri nosečnicah ni na voljo. Lenvatinib je bil embriotoksičen in teratogen, ko so ga dajali podganam in kuncem (glejte poglavje 5.3).

Lenvatinib naj se med nosečnostjo ne uporablja, če to ni nujno potrebno in le po skrbni presoji nujnosti zdravljenja za mater in tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se lenvatinib izloča v materino mleko. Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke ali dojenčke ni mogoče izključiti, zato je lenvatinib med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki pri ljudeh niso znani. Vendar so pri podganah, psih in opicah opazili toksičnost za moda in jajčnike (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lenvatinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zaradi neželenih učinkov, kot sta utrujenost in omotica. Bolniki, ki opazijo te simptome, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil lenvatiniba temelji na združenih podatkih, pridobljenih pri 497 bolnikih z RCC, ki so jih zdravili z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, vključno s tistimi v študiji 307 (CLEAR), združenimi podatki 623 bolnikov z RCC, ki so jih zdravili z lenvatinibom v kombinaciji z everolimusom, ter 458 bolnikov z DTC in 496 bolnikov s hepatocelularnim karcinomom (HCC – hepatocellular carcinoma), ki so jih zdravili z lenvatinibom kot monoterapijo.

Lenvatinib v kombinaciji s pembrolizumabom pri RCC

Varnostni profil lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom temelji na podatkih, pridobljenih pri 497 bolnikih z RCC. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (pri ≥ 30 % bolnikov), so bili driska (61,8 %), hipertenzija (51,5 %), utrujenost (47,1 %), hipotiroidizem (45,1 %), zmanjšan apetit (42,1 %), navzea (39,6 %), stomatitis (36,6 %), proteinurija (33,0 %), disfonija (32,8 %) in artralgija (32,4 %).

Najpogostejši hudi (stopnje ≥ 3) neželeni učinki (≥ 5 %) so bili hipertenzija (26,2 %), zvišane vrednosti lipaze (12,9 %), driska (9,5 %), proteinurija (8,0 %), zvišane vrednosti amilaze (7,6 %), zmanjšanje telesne mase (7,2 %) in utrujenost (5,2 %).

Zdravljenje z lenvatinibom, pembrolizumabom ali obema zdraviloma so zaradi neželenega učinka ukinitve pri 33,4 % bolnikov; pri 23,7 % zdravljenje z lenvatinibom in pri 12,9 % zdravljenje z obema zdraviloma. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 1 %), ki so privedli do ukinitve zdravljenja z lenvatinibom, pembrolizumabom ali obema zdraviloma, so bili miokardni infarkt (2,4 %), driska (2,0 %), proteinurija (1,8 %) in izpuščaj (1,4 %). Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili ukinitve zdravljenja z lenvatinibom (≥ 1 %), so bili miokardni infarkt (2,2 %), proteinurija (1,8 %) in driska (1,0 %).

Odmerjanje lenvatiniba, pembrolizumaba ali obeh zdravil so zaradi neželenega učinka prekinili pri 80,1 % bolnikov; odmerjanje lenvatiniba so prekinili pri 75,3 %, odmerjanje obeh zdravil pa pri 38,6 % bolnikov. Odmerek lenvatiniba so zmanjšali pri 68,4 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 5 %), ki so privedli do zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja z lenvatinibom, so bili driska (25,6 %), hipertenzija (16,1 %), proteinurija (13,7 %), utrujenost (13,1 %), zmanjšan apetit (10,9 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE) (10,7 %), navzea (9,7 %), astenija (6,6 %), stomatitis (6,2 %), zvišane vrednosti lipaze (5,6 %) in bruhanje (5,6 %).

Lenvatinib v kombinaciji z everolimusom pri RCC

Varnostni profil lenvatiniba v kombinaciji z everolimusom temelji na podatkih, pridobljenih pri 623 bolnikih.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (pojavi se pri ≥ 30 % bolnikov), so bili driska (69,0 %), utrujenost (41,9 %), hipertenzija (41,7 %), zmanjšan apetit (41,6 %), stomatitis (40,6 %), navzea (38,8 %), proteinurija (34,2 %), bruhanje (32,7 %) in zmanjšanje telesne mase (31,3 %). Najpogostejši hudi (stopnja ≥ 3) neželeni učinki (≥ 5 %) so bili hipertenzija (19,3 %), driska (13,8 %), proteinurija (8,8 %), utrujenost (7,1 %), zmanjšan apetit (6,3 %) in zmanjšanje telesne mase (5,8 %).

Prekinitve zdravljenja z lenvatinibom, everolimusom ali obema zdraviloma zaradi neželenih učinkov se je pojavila pri 27,0 % bolnikov; 21,7 % z lenvatinibom in 18,7 % z obema zdraviloma.

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 1\%$), zaradi katerih je bilo prekinjeno zdravljenje z lenvatinibom, everolimusom ali obema zdraviloma, so bili proteinurija (2,7 %), driska (1,0 %) in zmanjšan apetit (1,0 %). Neželeni učinek, ki je najpogosteje privedel do prekinitve zdravljenja z lenvatinibom ($\geq 1\%$), je bila proteinurija (2,1 %).

Do prekinitve odmerjanja lenvatiniba, everolimusa ali obeh zdravil zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 82,2 % bolnikov; pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o spremembah posameznih zdravil, so pri 74,3 % bolnikov prekinili odmerjanje lenvatiniba, pri 71,9 % bolnikov pa obeh zdravil. Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 5\%$), ki so povzročili zmanjšanje odmerka ali prekinitve odmerjanja lenvatiniba, so bili driska (30,4 %), utrujenost (15,3 %), proteinurija (14,7 %), zmanjšan apetit (13,4 %), stomatitis (13,2 %), navzea (10,9 %), bruhanje (10,2 %), hipertenzija (9,2 %), astenija (7,9 %), zmanjšanje števila trombocitov (5,7 %) in zmanjšanje telesne mase (5,1 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih ter o katerih so poročali pri uporabi lenvatiniba v obdobju trženja, so navedeni v preglednici 4. Neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavljajo pri lenvatinibu ali dajanju posameznih komponent kombiniranega zdravljenja, se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem s kombinacijo teh zdravil, tudi če o teh neželenih učinkih v kliničnih študijah kombiniranega zdravljenja niso poročali.

Za dodatne informacije o varnosti lenvatiniba, če se daje v kombinaciji, glejte SmPC za ustrezne komponente kombiniranega zdravljenja.

Pogostnosti so opredeljene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom[§]

Organski sistem (terminologija MedDRA)	Monoterapija z lenvatinibom	Kombinacija z everolimusom	Kombinacija s pembrolizumabom
Infekcijske in parazitske bolezni			
Zelo pogosti	okužba sečil		
Pogosti		okužba sečil	okužba sečil
Občasni	perinealni absces	perinealni absces	perinealni absces
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti	trombocitopenija [‡] limfopenija [‡] levkopenija [‡] nevtropenija [‡]	trombocitopenija [‡] limfopenija [‡] levkopenija [‡] nevtropenija [‡]	trombocitopenija [‡] limfopenija [‡] levkopenija [‡] nevtropenija [‡]
Občasni	infarkt vranice		
Bolezni endokrinega sistema			
Zelo pogosti	hipotiroidizem* zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi* [‡]	hipotiroidizem* zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi* [‡]	hipotiroidizem* zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi* [‡]
Pogosti			adrenalna insuficienca
Občasni	adrenalna insuficienca	adrenalna insuficienca	

Organski sistem (terminologija MedDRA)	Monoterapija z lenvatinibom	Kombinacija z everolimusom	Kombinacija s pembrolizumabom
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti	hipokalcijemija ^{*, †} hipokaliemija [‡] hipomagneziemija [‡] hiperholesterolemija [‡] zmanjšanje telesne mase zmanjšan apetit	hipokalcijemija [‡] hipokaliemija [‡] hipomagneziemija [‡] hiperholesterolemija ^{*, †} zmanjšanje telesne mase zmanjšan apetit	hipokalcijemija [‡] hipokaliemija [‡] hipomagneziemija [‡] hiperholesterolemija ^{*, †} zmanjšanje telesne mase zmanjšan apetit
Pogosti	dehidracija	dehidracija	dehidracija
Psihiatrične motnje			
Zelo pogosti	nespečnost	nespečnost	nespečnost
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti	omotica glavobol disgevizija	glavobol disgevizija	omotica glavobol disgevizija
Pogosti	cerebrovaskularni insult [†]	omotica	
Občasni	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije monopareza tranzitorna ishemična ataka	cerebrovaskularni insult [†] tranzitorna ishemična ataka	cerebrovaskularni insult sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije tranzitorna ishemična ataka
Srčne bolezni			
Pogosti	miokardni infarkt ^{a, †} popuščanje srca podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu zmanjšanje iztisne frakcije	miokardni infarkt ^{a, †} popuščanje srca [†] podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	miokardni infarkt ^a podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
Občasni		zmanjšanje iztisne frakcije	popuščanje srca [†] zmanjšanje iztisne frakcije
Žilne bolezni			
Zelo pogosti	krvavitev ^{b, *, †} hipertenzija ^{c, *} hipotenzija	krvavitev ^{b, *, †} hipertenzija ^{c, *}	krvavitev ^{b, *, †} hipertenzija ^{c, *}
Pogosti		hipotenzija	hipotenzija
Neznana pogostnost	anevrizme in disekcije arterij	anevrizme in disekcije arterij	anevrizme in disekcije arterij
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	disfonija	disfonija	disfonija
Pogosti	pljučna embolija [†]	pljučna embolija pnevmotoraks	pljučna embolija
Občasni	pnevmotoraks		pnevmotoraks
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	driska [*] bolečina v prebavilih in trebuhu ^d bruhanje navzea vnetje v ustih ^e bolečina v ustih ^f zaprtje dispepsija suha usta zvišane vrednosti lipaze [‡] zvišane vrednosti amilaze [‡]	driska [*] bolečina v prebavilih in trebuhu ^d bruhanje navzea vnetje v ustih ^e bolečina v ustih ^f zaprtje dispepsija zvišane vrednosti lipaze [‡] zvišane vrednosti amilaze [‡]	driska [*] bolečina v prebavilih in trebuhu ^d bruhanje navzea vnetje v ustih ^e bolečina v ustih ^f zaprtje dispepsija suha usta zvišane vrednosti lipaze [‡] zvišane vrednosti amilaze [‡]

Organski sistem (terminologija MedDRA)	Monoterapija z lenvatinibom	Kombinacija z everolimusom	Kombinacija s pembrolizumabom
Pogosti	analna fistula flatulenca gastrointestinalna perforacija	suha usta flatulenca gastrointestinalna perforacija	pankreatitis ^g kolitis flatulenca gastrointestinalna perforacija
Občasni	pankreatitis ^g kolitis	pankreatitis ^g analna fistula kolitis	analna fistula
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Zelo pogosti	zvišan bilirubin v krvi ^{*, †} hipoalbuminemija ^{*, †} zvišana alanin-aminotransferaza ^{*, †} zvišana aspartat-aminotransferaza ^{*, †} zvišana alkalna fosfataza v krvi [†] zvišana gama-glutamilttransferaza [†]	hipoalbuminemija ^{*, †} zvišana alanin-aminotransferaza [†] zvišana aspartat-aminotransferaza [†] zvišana alkalna fosfataza v krvi [†]	zvišan bilirubin v krvi [†] hipoalbuminemija [†] zvišana alanin-aminotransferaza [†] zvišana aspartat-aminotransferaza [†] zvišana alkalna fosfataza v krvi [†]
Pogosti	odpoved jeter ^{h, †} jetrna encefalopatija ^{l, †} holecistitis abnormalna funkcija jeter	holecistitis abnormalna funkcija jeter zvišana gama-glutamilttransferaza zvišan bilirubin v krvi ^{*, †}	holecistitis abnormalna funkcija jeter zvišana gama-glutamilttransferaza
Občasni	hepatocelularna poškodba/hepatitis ^j	odpoved jeter ^{h, †} jetrna encefalopatija ^l	odpoved jeter ^{h, †} jetrna encefalopatija ^l hepatocelularna poškodba/hepatitis ^j
Bolezni kože in podkožja			
Zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske izpuščaje alopecija	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske izpuščaje	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske izpuščaje
Pogosti	hiperkeratoza	alopecija	hiperkeratoza alopecija
Občasni		hiperkeratoza	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	bolečina v hrbtu artralgija mialgija bolečina v okončini bolečina v mišicah in kosteh	bolečina v hrbtu artralgija	bolečina v hrbtu artralgija mialgija bolečina v okončini bolečina v mišicah in kosteh
Pogosti		mialgija bolečina v okončini bolečina v mišicah in kosteh	
Občasni	osteonekroza čeljusti	osteonekroza čeljusti	
Bolezni sečil			
Zelo pogosti	proteinurija [*] zvišan kreatinin v krvi [†]	proteinurija [*] zvišan kreatinin v krvi [†]	proteinurija [*] zvišan kreatinin v krvi [†]
Pogosti	odpoved ledvic ^{k, *, †} okvara ledvic [*] zvišana sečnina v krvi	odpoved ledvic ^{k, *, †} okvara ledvic [*] zvišana sečnina v krvi	odpoved ledvic ^{k, *} zvišana sečnina v krvi
Občasni	nefrotični sindrom		nefrotični sindrom okvara ledvic [*]

Organski sistem (terminologija MedDRA)	Monoterapija z lenvatinibom	Kombinacija z everolimusom	Kombinacija s pembrolizumabom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	utrujenost astenija periferni edem	utrujenost astenija periferni edem	utrujenost astenija periferni edem
Pogosti	splošno slabo počutje	splošno slabo počutje	splošno slabo počutje
Občasni	slabše celjenje	slabše celjenje ne-gastrointestinalna fistula ¹	slabše celjenje ne-gastrointestinalna fistula ¹
Neznana pogostnost	ne-gastrointestinalna fistula ¹		

§: Pogostnosti neželenih učinkov, navedenih v preglednici 4, morda ni mogoče v celoti pripisati lenvatinibu samemu, saj so lahko k pogostnosti prispevale osnovne bolezni ali druga zdravila, ki so se uporabljala v kombinaciji z njim.

*: Glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov, za nadaljnjo karakterizacijo.

†: Vključuje primere s smrtnim izidom.

‡: Pogostnost glede na laboratorijske podatke.

Naslednji izrazi so bili združeni:

a: Miokardni infarkt vključuje miokardni infarkt in akutni miokardni infarkt.

b: Vključuje vse izraze za krvavitev:

Izrazi za krvavitve, ki so se pojavile pri 5 ali več bolnikih z RCC pri zdravljenju z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, so bili:

epistaksa, hematurija, kontuzija, krvavitev dlesni, rektalna krvavitev, hemoptiza, ekhimoza in hematohezija.

c: Hipertenzija vključuje: hipertenzijo, hipertenzivno krizo, zvišanje diastoličnega krvnega tlaka, ortostatsko hipertenzijo in zvišanje krvnega tlaka.

d: Bolečina v prebavilih in trebuhu vključuje: nelagodje v trebuhu, bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha, bolečino v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha, nelagodje v epigastriju in bolečino v prebavilih.

e: Vnetje v ustih vključuje: aftozni stomatitis, aftozno razjedo, erozijo dlesni, razjede na dlesnih, mehurje na ustni sluznici, stomatitis, glositis, razjede v ustih in vnetje sluznice.

f: Bolečina v ustih vključuje: bolečino v ustih, glosodinijo, bolečino v dlesnih, nelagodje v ustih in žrelu, bolečino v ustih in žrelu ter nelagodje v jeziku.

g: Pankreatitis vključuje: pankreatitis in akutni pankreatitis.

h: Odpoved jeter vključuje: odpoved jeter, akutno odpoved jeter in kronično odpoved jeter.

i: Jetrna encefalopatija vključuje: jetrno encefalopatijo, hepatično komo, presnovno encefalopatijo in encefalopatijo.

j: Hepatocelularna poškodba in hepatitis vključujeta: z zdravili povzročeno poškodbo jeter, steatozo jeter in holestatično poškodbo jeter.

k: Odpoved ledvic vključuje: akutno prerenalno odpoved, odpoved ledvic, akutno odpoved ledvic, akutno poškodbo ledvic in nekrozo ledvičnih tubulov.

l: Ne-gastrointestinalna fistula vključuje primere fistule, ki nastane zunaj želodca in črevesa, kot so trahealna, traheo-ozofagealna, ezofagealna, kožna fistula in fistula ženskih spolovil.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipertenzija (glejte poglavje 4.4)

V študiji CLEAR (glejte poglavje 5.1) so o hipertenziji poročali pri 56,3 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, ter pri 42,6 % bolnikov v skupini, zdravljeni s sunitinibom. Pogostnost hipertenzije, prilagojena glede na izpostavljenost, je bila 0,65 epizode na bolnik-letu v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, ter 0,73 epizode na bolnik-letu v skupini, zdravljeni s sunitinibom. Mediani čas do nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, je bil 0,7 meseca. Neželeni učinki stopnje 3 ali višje so se pojavili pri 28,7 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, v primerjavi z 19,4 % bolnikov v skupini, zdravljeni s sunitinibom. Pri 16,8 % bolnikov s hipertenzijo so prilagodili odmerjanje lenvatiniba (pri 9,1 % bolnikov so prekinili odmerjanje, pri 11,9 % bolnikov pa zmanjšali odmerek). Pri 0,9 % bolnikov so zaradi hipertenzije trajno ukinili zdravljenje z lenvatinibom.

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so o hipertenziji poročali pri 42,5 % bolnikov (pojavnost hipertenzije stopnje 3 ali 4 je bila 19,7 %). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 9,8 % bolnikov s hipertenzijo spremenili odmerek lenvatiniba (pri 5,3 % zmanjšanje odmerka in pri 6,2 % prekinitvev odmerjanja),

pri 0,9 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do nastopa hipertenzije pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 0,5 meseca.

Proteinurija (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so o proteinuriji poročali pri 34,8 % bolnikov (9,0 % je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 15,1 % bolnikov s proteinurijo spremenili odmerek lenvatiniba (pri 9,6 % zmanjšanje odmerka in pri 9,8 % prekinitve odmerjanja), pri 2,1 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do nastopa proteinurije pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 1,4 meseca.

Odpoved ledvic in okvara ledvic (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, se je pri 1,3 % bolnikov pojavila ledvična odpoved (0,6 % je bilo stopnje ≥ 3), pri 5,3 % pa akutna poškodba ledvic (2,7 % je bilo stopnje ≥ 3). O dogodkih okvare ali odpovedi ledvic so poročali pri 17,2 % bolnikov (4,3 % jih je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 5,5 % bolnikov z dogodki okvare ali odpovedi ledvic spremenili odmerek lenvatiniba (pri 2,3 % zmanjšanje odmerka in pri 4,0 % prekinitve odmerjanja), pri 1,9 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do nastopa dogodkov okvare ali odpovedi ledvic pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 3,5 meseca.

Disfunkcija srca (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so pri 3,5 % bolnikov poročali o disfunkciji srca (1,8 % jih je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 0,9 % bolnikov z dogodki disfunkcije srca spremenili odmerek lenvatiniba (pri 0,4 % zmanjšanje odmerka in pri 0,8 % prekinitve odmerjanja), pri 0,6 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do nastopa dogodkov disfunkcije srca pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 3,6 meseca.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so poročali o enem dogodku PRES (stopnja 2), ki se je pojavil po 1,3 mesecih zdravljenja in zaradi katerega ni bila potrebna sprememba odmerka ali prekinitve odmerjanja.

Hepatotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

V študiji CLEAR (glejte poglavje 5.1) so bili v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, neželeni učinki, povezani z jetri, o katerih so najpogosteje poročali, zvišanja ravni jetrnih encimov, vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze (11,9 %), aspartat-aminotransferaze (11,1 %) in bilirubina v krvi (4,0 %). Podobni dogodki so se pojavili v skupini, zdravljeni s sunitinibom, in sicer pri 10,3 %, 10,9 % oziroma 4,4 % bolnikov. Mediani čas do nastopa z jetri povezanih dogodkov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, je bil 3,0 meseca (vse stopnje), v skupini, zdravljeni s sunitinibom, pa 0,7 meseca. Pogostnost hepatotoksičnih dogodkov, prilagojena glede na izpostavljenost, je bila 0,39 epizode na bolnik-letu v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, ter 0,46 epizode na bolnik-letu v skupini, zdravljeni s sunitinibom. Z jetri povezani neželeni učinki stopnje 3 so nastopili pri 9,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, ter pri 5,3 % bolnikov, zdravljenih s sunitinibom. Z jetri povezani neželeni učinki so privedli do prekinitve odmerjanja lenvatiniba pri 8,5 % bolnikov, zmanjšanja odmerka lenvatiniba pri 4,3 % bolnikov in trajne ukinitve lenvatiniba pri 1,1 % bolnikov.

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so najpogosteje poročani neželeni učinki, povezani z jetri, zvišanje ravni jetrnih encimov, vključno s povečanjem alanin aminotransferaze (11,9 %), aspartat aminotransferaze (11,4 %) in gama-glutamyltransferaze (2,7 %). Z jetri povezani učinki stopnje 3 so se pojavili pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom. Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 6,0 % bolnikov z dogodki hepatoksičnosti spremenili odmerek lenvatiniba (pri 2,8 % zmanjšanje odmerka in pri 4,2 prekinitve odmerjanja), pri 0,9 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do nastopa z jetri povezanih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 1,8 meseca.

Arterijske trombembolije (glejte poglavje 4.4)

V študiji CLEAR (glejte poglavje 5.1) je o arterijskih trombemboličnih dogodkih poročalo 5,4 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom (od tega 3,7 % o dogodkih stopnje ≥ 3), v primerjavi z 2,1 % bolnikov v skupini, zdravljeni s sunitinibom (od tega 0,6 % o dogodkih stopnje ≥ 3). Noben dogodek se ni končal s smrtnim izidom. Pogostnost arterijskih trombemboličnih dogodkov, prilagojena glede na izpostavljenost, je bila 0,04 epizode na bolnik-letu v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, ter 0,02 epizode na bolnik-letu v skupini, zdravljeni s sunitinibom. Arterijski trombembolični dogodek, o katerem so najpogosteje poročali v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, je bil miokardni infarkt (3,4 %). V skupini, zdravljeni s sunitinibom, se je pojavil en dogodek miokardnega infarkta (0,3 %). Mediani čas do nastopa arterijskih trombemboličnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, je bil 10,4 meseca.

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so o dogodkih arterijske trombembolije poročali pri 2,7 % bolnikov (2,2 % je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 0,6 % bolnikov z dogodki arterijske trombembolije spremenili odmerek lenvatiniba (pri 0,6 % prekinitve odmerjanja), pri 1,5 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Najpogosteje poročani dogodek arterijske trombembolije v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, je bil miokardni infarkt (1,3 %). Mediani čas do nastopa dogodkov arterijske trombembolije pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 6,8 meseca.

Krvavitev (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so o krvavitvah poročali pri 28,6 % bolnikov (3,2 % je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 4,9 % bolnikov s krvavitvami spremenili odmerek lenvatiniba (pri 4,2 % prekinitve odmerjanja in pri 0,8 % zmanjšanje odmerka), pri 0,6 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Najpogosteje poročani dogodki krvavitve v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so bili epistaksa (19,4 %) in hematurija (4,2 %). Mediani čas do nastopa krvavitve pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 1,9 meseca.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so o hipokalcemiji poročali pri 4,8 % bolnikov (1,1 % je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 0,8 % bolnikov s hipokalcemijo spremenili odmerek lenvatiniba (pri 0,6 % prekinitve odmerjanja in pri 0,4 % zmanjšanje odmerka), pri nobenem bolniku pa ni prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do nastopa hipokalcemije pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 2,9 meseca.

Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so o gastrointestinalni perforaciji poročali pri 3,7 % bolnikov (2,9 % je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 2,1 % bolnikov z

gastrointestinalno perforacijo spremenili odmerek lenvatiniba (pri 1,5 % prekinitev odmerjanja in pri 0,6 % zmanjšanje odmerka), pri 1,1 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do pojava gastrointestinalne perforacije pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 3,6 meseca.

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so o dogodkih z nastankom fistule poročali pri 1,0 % bolnikov (0,5 % jih je bilo stopnje ≥ 3). Pri bolnikih, pri katerih so bili zbrani podatki o posameznih spremembah zdravila, so pri 0,8 % bolnikov z gastrointestinalno perforacijo spremenili odmerek lenvatiniba (pri 0,8 % prekinitev odmerjanja), pri 0,4 % bolnikov pa je prišlo do trajne prekinitve zdravljenja. Mediani čas do nastopa dogodkov z nastankom fistule pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 3,7 meseca.

Ne-gastrointestinalne fistule (glejte poglavje 4.4)

Uporaba lenvatiniba je povezana s primeri fistul, vključno z reakcijami, ki so se končale s smrtjo. Poročila o fistulah, ki so zajele druge telesne dele, ne želodca ali črevesja, so opazili pri različnih indikacijah. O reakcijah so poročali ob različnih časovnih točkah med zdravljenjem, od dveh tednov do več kot enega leta po uvedbi lenvatiniba, mediana latentca je bila okrog 3 mesece.

Podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so poročali o podaljšanih intervala QTcF za več kot 60 ms pri 9,8 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom. Incidenca intervala QTc, daljšega od 500 ms, je bila 3,3 % v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom. Mediani čas do nastopa dogodkov podaljšanja intervala QT pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 3,0 meseca.

Zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi/hipotiroidizem (glejte poglavje 4.4)

V študiji CLEAR (glejte poglavje 5.1) so o hipotiroidizmu poročali pri 47,2 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, ter pri 26,5 % bolnikov v skupini, zdravljeni s sunitinibom. Pogostnost hipotiroidizma, prilagojena glede na izpostavljenost, je bila 0,39 epizode na bolnik-leto v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, ter 0,33 epizode na bolnik-leto v skupini, zdravljeni s sunitinibom. Na splošno je bila večina dogodkov hipotiroidizma v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, stopnje 1 ali 2. O hipotiroidizmu stopnje 3 so poročali pri 1,4 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, medtem ko v skupini, zdravljeni s sunitinibom, o njem niso poročali. Ob izhodišču je imelo 90,0 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in pembrolizumabom, in 93,1 % bolnikov v skupini, zdravljeni s sunitinibom, izhodiščne ravni TSH \leq zgornje meje normalnih vrednosti. Po izhodišču so opazili zvišanje ravni TSH nad zgornjo mejo normalnih vrednosti pri 85,0 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, v primerjavi s 65,6 % bolnikov, zdravljenih s sunitinibom. Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, so dogodki hipotiroidizma pri 2,6 % bolnikov privedli do prilagoditve odmerjanja lenvatiniba (zmanjšanja odmerka ali prekinitve odmerjanja), pri 1 bolniku pa do ukinitve zdravljenja z lenvatinibom.

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, se je hipotiroidizem pojavil pri 24,1 % bolnikov. Na splošno je bila večina dogodkov hipotiroidizma stopnje 1 ali 2. O hipotiroidizmu stopnje 3 so poročali pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom. Mediani čas do nastopa dogodkov hipotiroidizma pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 2,7 meseca. V izhodišču je imelo 83,0 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, ravni TSH \leq od zgornje meje normalne ravni. Zvišanja ravni TSH $>$ od zgornje meje normalne ravni so po izhodišču opazili pri 71,3 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom. Med bolniki, pri katerih so zabeležili podatke o spremembah posameznih zdravil, so dogodki hipotiroidizma privedli do sprememb odmerka lenvatiniba (zmanjšanje odmerka pri 0,4 % bolnikov ali prekinitev odmerjanja pri 0,9 % bolnikov) pri 1,3 % bolnikov. O ukinitvah zdravljenja niso poročali.

Driska (glejte poglavje 4.4)

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so poročali o driski pri 69,0 % bolnikov (pri 13,8 % bolnikov je bila ta stopnja ≥ 3). Med bolniki, pri katerih so zabeležili podatke o spremembah posameznih zdravil, je imelo 30,4 % bolnikov spremembe odmerka lenvatiniba (17,7 % prekinitev in 19,6 % zmanjšanje), pri 0,6 % bolnikov pa je driska privedla do trajne ukinitve zdravljenja.

Pediatrična populacija

V pediatričnih študijah 216 in 231 (glejte poglavje 5.1) je bil celotni varnostni profil lenvatiniba kot samostojnega zdravila ali v kombinaciji z everolimusom skladen s tistim, ki so ga opazili pri odraslih, zdravljenih z lenvatinibom.

V študiji 216 so poročali o pnevmotoraksu pri 3 bolnikih (4,7 %) z Ewingovim sarkomom, rabdomiosarkomom (RMS) in Wilmsovim tumorjem; vsi 3 bolniki so imeli ob izhodišču pljučne metastaze. V študiji 231 so poročali o pnevmotoraksu pri 7 bolnikih (5,5 %) z vretenastoceličnim sarkomom, nediferenciranim sarkomom, rabdomiosarkomom, malignim tumorjem ovojnice perifernega živca, sinovialnim sarkomom, vretenastoceličnim sarkomom in malignim fibromiksoidnim osifikantnim tumorjem; vseh 7 bolnikov je imelo ob izhodišču pljučne metastaze ali primarno bolezen v prsnem košu ali plevralni votlini. V študijah 216 in 231 ni noben bolnik prekinil zdravljenja v študiji zaradi pnevmotoraksa (za dodatne pediatrične podatke glejte tudi poglavje 4.8 SmPC zdravila Lenvima).

V fazi 1 (kohorta s kombinacijo zdravil za ugotavljanje odmerka) študije 216 so bili najpogosteje (≥ 40 %) poročani neželeni učinki hipertenzija, hipotiroidizem, hipertrigliceridemija, bolečina v trebuhu in driska; v fazi 2 (razširjena kohorta s kombinacijo zdravil) pa so bili najpogosteje (≥ 35 %) poročani neželeni učinki hipertrigliceridemija, proteinurija, driska, zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število belih krvnih celic, zvišana raven holesterola v krvi, utrujenost in zmanjšano število trombocitov.

V študiji 231 so bili najpogosteje (≥ 15 %) poročani neželeni učinki hipotiroidizem, hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit, driska in zmanjšano število trombocitov.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

V študiji CLEAR se je pri starejših bolnikih (≥ 75 let) pogosteje (razlika ≥ 10 %) pojavljala proteinurija kot pri mlajših bolnikih (< 65 let).

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so imeli starejši bolniki (≥ 75 let) večjo (razlika ≥ 10 %) incidenco zmanjšane števila krvnih ploščic, zmanjšanje telesne mase, proteinurije in hipertenzije kot mlajši bolniki (< 65 let).

Spol

V študiji CLEAR se je pri moških pogosteje (razlika ≥ 10 %) kot pri ženskah pojavljala driska.

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so imele ženske večjo (razlika ≥ 10 %) incidenco navzee, bruhanja, astenije in hipertenzije kot moški.

Rasa

V študiji CLEAR so imeli bolniki azijske rase večjo incidenco (razlika ≥ 10 %) sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezijske, proteinurije in hipotiroidizma (vključno z zvišanim tiroideo

stimulirajočim hormonom v krvi) kot bolniki bele rase, bolniki bele rase pa so imeli večjo incidenco utrujenosti, navzee, artralgijske, bruhanja in astenije.

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so imeli bolniki azijske rase večjo (razlika $\geq 10\%$) incidenco hipotiroidizma, stomatitisa, zmanjšane števila krvnih ploščic, proteinurije, disfonije, PPE in hipertenzije kot bolniki bele rase, bolniki bele rase pa so imeli večjo incidenco navzee, astenije, utrujenosti in hiperholesterolemije.

Izhodiščna hipertenzija

V študiji CLEAR so imeli bolniki z izhodiščno hipertenzijo večjo incidenco proteinurije kot bolniki brez izhodiščne hipertenzije.

Izhodiščna sladkorna bolezen

V združeni populaciji bolnikov z RCC, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so imeli bolniki z izhodiščno sladkorno boleznijo večjo incidenco (razlika $\geq 10\%$) proteinurije kot tisti brez izhodiščne sladkorne bolezni.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z RCC in izhodiščno okvaro jeter je malo.

Okvara ledvic

Med bolniki z RCC, zdravljenimi z lenvatinibom in everolimusom, so imeli bolniki z izhodiščno okvaro ledvic večjo incidenco trombocitopenije ali zmanjšane števila krvnih ploščic v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo ledvic.

Bolniki s telesno maso < 60 kg

Med bolniki z RCC, zdravljenimi z lenvatinibom in everolimusom, so imeli tisti z nizko telesno maso (< 60 kg) večjo incidenco (razlika $\geq 10\%$) zmanjšane števila krvnih ploščic in hipertenzije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največja odmerka lenvatiniba, ki so ju klinično proučevali, sta bila 32 mg in 40 mg na dan. V kliničnih preskušanjih je prišlo tudi do nehotenih napak pri dajanju zdravila, ki so imele za posledico enkratne odmerke od 40 mg do 48 mg. Najpogosteje opaženi neželeni učinki zdravila pri teh odmerkih so bili hipertenzija, navzea, driska, utrujenost, stomatitis, proteinurija, glavobol in poslabšanje PPE. Poročali so tudi o prevelikem odmerjanju lenvatiniba, kjer so bili enkratni odmerki 6-krat do 10-krat večji od priporočenega dnevnega odmerka. Ti primeri so bili povezani z neželenimi učinki, ki so se ujemali z znanim varnostnim profilom lenvatiniba (t. j. odpoved ledvic in popuščanje srca), ali pa so bili brez neželenih učinkov.

Za prevelik odmerek lenvatiniba ni specifičnega antidota. V primeru suma na prevelik odmerek moramo prenehati dajati lenvatinib in po potrebi zagotoviti ustrezno podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), inhibitorji proteinske kinaze, oznaka ATC: L01EX08.

Mehanizem delovanja

Lenvatinib je inhibitor receptorjev tirozin-kinaze (RTK), ki selektivno inhibira kinazne aktivnosti receptorjev rastnega faktorja vaskularnega endotelija (vascular endothelial growth factor ali VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) in VEGFR3 (FLT4), poleg drugih RTK, povezanih z drugimi proangiogenimi in onkogenimi potmi, vključno z receptorji za fibroblastni rastni faktor (fibroblast growth factor ali FGF) FGFR1, 2, 3 in 4, receptorjem za rastni faktor iz trombocitov (platelet derived growth factor ali PDGF) PDGFR α , KIT in RET. Pri modelih tumorja v singenskih miših je lenvatinib zmanjšal število makrofagov, povezanih s tumorjem, povečal število aktiviranih citotoksičnih celic T in v kombinaciji z monoklonskim protitelesom proti PD-1 pokazal večjo antitumorsko aktivnost, kot so jo opazili pri zdravljenju samo z enim od teh zdravil.

Kombinacija lenvatiniba in everolimusa je pokazala zvečanje antiangiogene in antitumorske aktivnosti, kar dokazuje zmanjšanje proliferacije humanih endotelijskih celic, nastajanja tubulov in signaliziranja z VEGF *in vitro* in volumna tumorjev v mišjih modelih ksenotransplantacije humanega raka ledvičnih celic, ki je bilo večje kot pri vsaki učinkovini posebej.

Čeprav mehanizma hipertenzijskega delovanja niso proučevali neposredno z lenvatinibom, predpostavljajo, da gre za inhibicijo VEGFR2 v vaskularnih endotelijskih celicah. Podobno predpostavljajo, da mehanizem delovanja za proteinurijo izhaja iz zmanjšanja koncentracij VEGFR1 in VEGFR2 v podocitih glomerula.

Mehanizem delovanja za hipotiroidizem ni popolnoma pojasnjen.

Mehanizma delovanja za poslabšanje hiperholesterolemije pri kombinaciji lenvatiniba in everolimusa niso raziskovali neposredno in ni povsem pojasnjen.

Čeprav poslabšanja driske pri kombinaciji lenvatiniba in everolimusa niso raziskovali neposredno, predpostavljajo, da ga povzroča poslabšanje funkcije črevesa, ki je povezano z mehanizmom delovanja za posamezni zdravili – inhibicija VEGF/VEGFR c-KIT z lenvatinibom, skupaj z inhibicijo mTOR/NHE3 z everolimusom.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje prvega izbora pri bolnikih z RCC (v kombinaciji s pembrolizumabom)

Učinkovitost lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom so preučevali v študiji 307 (CLEAR), ki je bila multicentrično, odprto, randomizirano preskušanje, v katerem je sodelovalo 1069 bolnikov z napredovalim RCC s svetlocelično komponento, ki je vključeval tudi druge histološke značilnosti, kot so sarkomatoidne in papilarne, in so ga zdravili z lenvatinibom kot zdravilom prvega izbora. Bolnike so vključili ne glede na stanje izraženosti liganda PD-L1 v tumorju. Bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, zaradi katerega je bila potrebna imunosupresija, niso bili primerni za vključitev. Randomizacija je bila stratificirana po geografski regiji (Severna Amerika in Zahodna Evropa v primerjavi s »preostalim svetom«) in po prognostičnih skupinah po merilih centra za zdravljenje raka Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (majhno, srednje veliko in veliko tveganje).

Bolnike so randomizirali na prejemanje 20 mg lenvatiniba peroralno enkrat na dan v kombinaciji z 200 mg pembrolizumaba intravensko vsake 3 tedne (n = 355) ali 18 mg lenvatiniba peroralno enkrat na dan v kombinaciji s 5 mg everolimusa peroralno enkrat na dan (n = 357) ali 50 mg sunitiniba peroralno enkrat na dan 4 tedne, čemur je sledila 2-tedenska prekinitev zdravljenja (n = 357). Vsi bolniki v skupini, ki je prejela lenvatinib in pembrolizumab, so na začetku prejeli 20 mg lenvatiniba peroralno enkrat na dan. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka lenvatiniba je bil 1,9 meseca. Mediani povprečni dnevni odmerek lenvatiniba je bil 14 mg. Zdravljenje so nadaljevali do pojava nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni, ki ga je ugotovil raziskovalec in potrdil neodvisni odbor za radiološki pregled (Independent Radiologic Review Committee – IRC) na podlagi meril za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih, različica 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 – RECIST 1.1). Uporaba lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom je bila dovoljena tudi po napredovanju bolezni po merilih RECIST, če je bil bolnik klinično stabilen in je po oceni raziskovalca imel klinične koristi. Zdravljenje s pembrolizumabom je trajalo največ 24 mesecev, medtem ko se je zdravljenje z lenvatinibom po 24 mesecih lahko še nadaljevalo. Stanje tumorja so ocenili ob izhodišču in nato vsakih 8 tednov.

Značilnosti preučevane populacije (355 bolnikov v skupini z lenvatinibom in pembrolizumabom ter 357 v skupini s sunitinibom) so bile: mediana starost je bila 62 let (razpon: od 29 do 88 let); 41 % jih je bilo starih 65 let ali več, 74 % je bilo moških; 75 % jih je bilo bele rase, 21 % azijske rase, 1 % črne rase, 2 % pa drugih ras; 17 % bolnikov je imelo izhodiščno KPS od 70 do 80, 83 % bolnikov pa od 90 do 100; glede na porazdelitev po kategorijah tveganja po Mednarodnem konzorciju za zbirko podatkov o metastatskem RCC (International Metastatic RCC Database Consortium – IMDC) je imelo 33 % bolnikov majhno, 56 % srednje veliko in 10 % veliko tveganje, po prognostičnih skupinah po MSKCC pa 27 % bolnikov majhno, 64 % srednje veliko in 9 % veliko tveganje. Metastatska bolezen je bila prisotna pri 99 % bolnikov, lokalno napredovala bolezen pa pri 1 %. Pogosta mesta metastaz pri bolnikih so bila pljuča (69 %), bezgavke (46 %) in kosti (26 %).

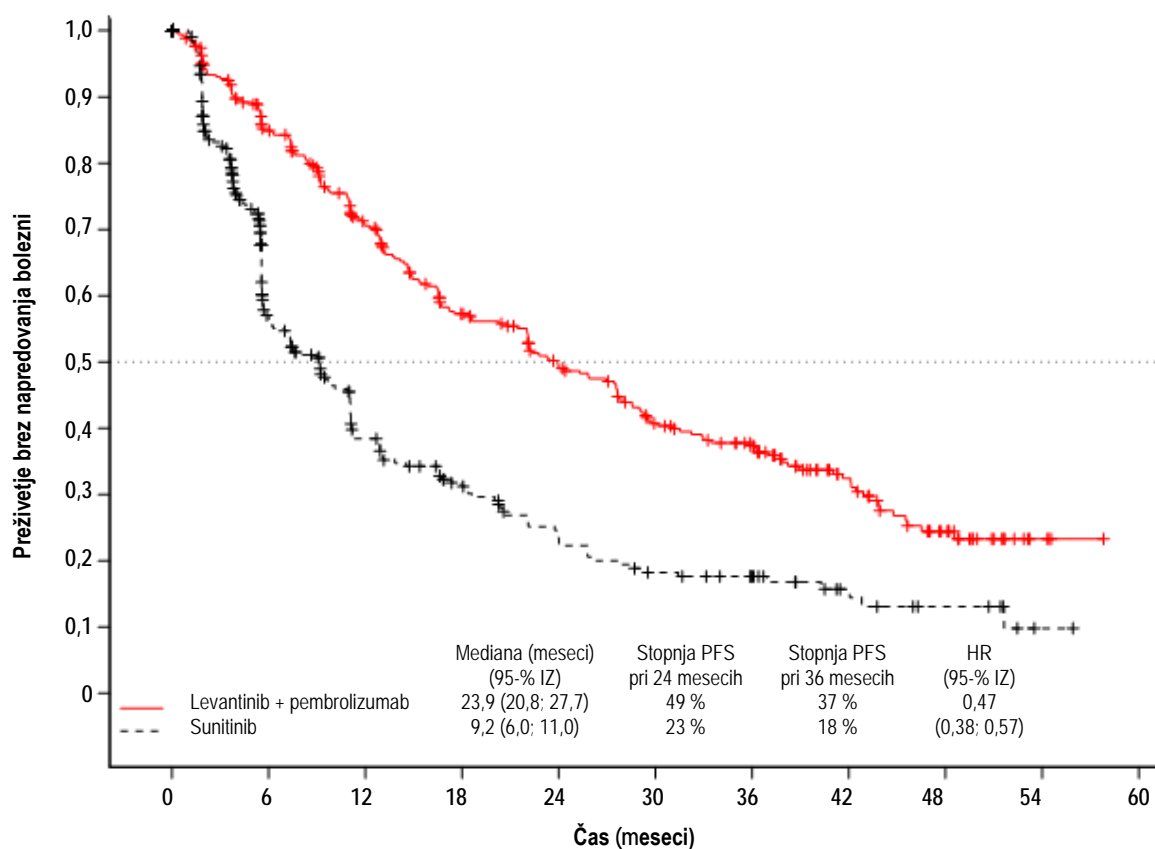
Glavno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) po oceni odbora IRC na podlagi meril RECIST 1.1. Ključna sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala celotno preživetje (overall survival – OS) in objektivno odzivnost (objective response rate – ORR). Lenvatinib v kombinaciji s pembrolizumabom je povzročil statistično značilno izboljšanje PFS, OS in ORR v primerjavi s sunitinibom pri vnaprej določeni vmesni analizi (končna analiza za PFS). Mediano PFS za lenvatinib v kombinaciji s pembrolizumabom je znašalo 23,9 meseca (95-% IZ: 20,8; 27,7), za sunitinib pa 9,2 meseca (95-% IZ: 6,0; 11,0) s HR 0,39 (95-% IZ: 0,32; 0,49; vrednost p < 0,0001). Za OS je HR znašalo 0,66 (95-% IZ: 0,49; 0,88; vrednost p 0,0049), pri čemer je bil mediani čas spremljanja OS 26,5 meseca, mediano trajanje zdravljenja z lenvatinibom skupaj s pembrolizumabom pa 17,0 meseca. ORR za lenvatinib v kombinaciji s pembrolizumabom je znašala 71 % (95-% IZ: 66; 76), za sunitinib pa 36 % (95-% IZ: 31; 41), vrednost p < 0,0001. Rezultati učinkovitosti za PFS, OS in ORR ob končni analizi, določeni s protokolom (mediani čas spremljanja 49,4 meseca) so povzeti v preglednici 5, na sliki 1 in sliki 2. Rezultati PFS so bili skladni v vseh vnaprej opredeljenih podskupinah, prognostičnih skupinah po MSKCC in glede na stanje izraženosti liganda PD-L1 v tumorju. Rezultati učinkovitosti po prognostičnih skupinah po MSKCC so povzeti v preglednici 6.

Končna analiza OS ni bila prilagojena tako, da bi bila v njej upoštevana nadaljnja zdravljenja 195/357 (54,6 %) bolnikov v kraku s sunitinibom in 56/355 (15,8 %) bolnikov v kraku z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, ki so prejeli nadaljnje zdravljenje z anti-PD-1/PD-L1.

Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti pri karcinomu ledvičnih celic po oceni odbora IRC v študiji CLEAR		
	20 mg lenvatiniba v kombinaciji z 200 mg pembrolizumaba N = 355	50 mg sunitiniba N = 357
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)*		
število dogodkov, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)

Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti pri karcinomu ledvičnih celic po oceni odbora IRC v študiji CLEAR		
	20 mg lenvatiniba v kombinaciji z 200 mg pembrolizumaba N = 355	50 mg sunitiniba N = 357
mediano PFS v mesecih (95-% IZ) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
razmerje tveganja (95-% IZ) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
vrednost p ^c	< 0,0001	
Celotno preživetje (OS)		
število smrti, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
mediano OS v mesecih (95-% IZ) ^a	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)
razmerje tveganja (95-% IZ) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
vrednost p ^c	0,0424	
Objektivna odzivnost (potrjena)		
objektivna odzivnost, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95-% IZ)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
število popolnih odzivov (complete response – CR), n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
število delnih odzivov (partial response – PR), n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
vrednost p ^d	< 0,0001	
Trajanje odziva^a		
mediana v mesecih (razpon)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)
<p>Ocenjevanje tumorja je temeljilo na merilih RECIST 1.1; pri ORR so vključeni samo potrjeni odzivi. Datum zaključka zbiranja podatkov = 31. julij 2022. IZ = interval zaupanja; NE = ni bilo mogoče oceniti (not estimable).</p> <p>* Primarna analiza PFS je vključevala krnjenje ob novem zdravljenju proti raku. Rezultati za PFS s krnjenjem ob novem zdravljenju proti raku in brez krnjenja so bili skladni.</p> <p>a Kvarile so ocenili po Kaplan-Meierjevi metodi.</p> <p>b Razmerje tveganja temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, ki je kot faktor vključeval skupino zdravljenja; za povezane dogodke je bila uporabljena Efronova metoda.</p> <p>c Stratificirano po geografski regiji (regija 1: Zahodna Evropa in Severna Amerika, regija 2: preostali svet) in prognostičnih skupinah po MSKCC (majhno, srednje veliko in veliko tveganje) v sistemu IxRS. Nominalna dvostranska vrednost p, ki temelji na stratificiranem testu log-rank.</p> <p>d Nominalna dvostranska vrednost p, ki temelji na stratificiranem Cochran-Mantel-Haenszelovem (CMH) testu. V predhodni vnaprej določeni končni analizi ORR (mediani čas spremljanja 17,3 meseca) je bil pri uporabi kombinacije lenvatiniba in pembrolizumaba dosežen statistično značilno boljši ORR v primerjavi z uporabo sunitiniba (razmerje obetov: 3,84 (95-% IZ: 2,81; 5,26), vrednost p < 0,0001).</p>		

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v študiji CLEAR*



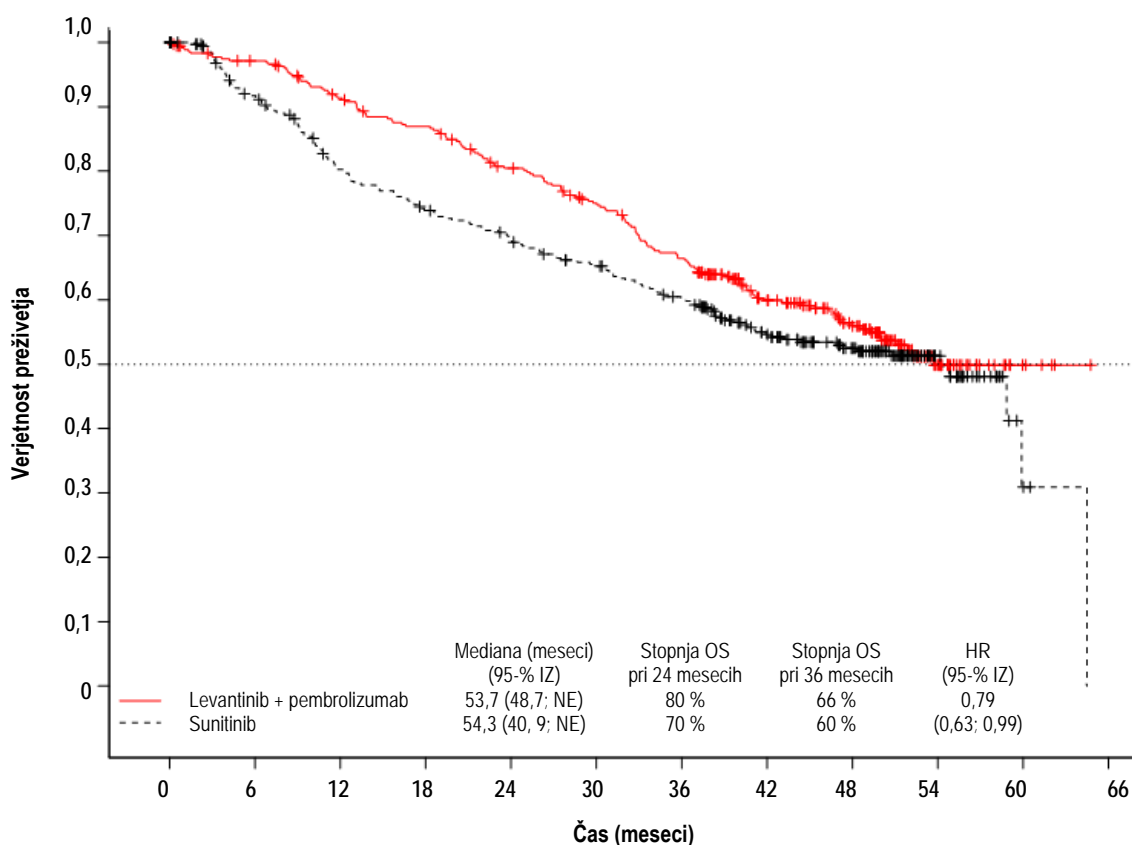
Število preiskovancev s tveganjem:

Levantinib + pembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Datum zaključka zbiranja podatkov: 31. julij 2022

*Na podlagi posodobljene analize PFS, opravljene v času končne analize OS, določene v protokolu.

Slika 2 Kaplan-Meierjevi krivulji celotnega preživetja v študiji CLEAR*



Število preiskovancev s tveganjem:

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

NE = ni bilo mogoče oceniti (not estimable).

Datum zaključka zbiranja podatkov: 31. julij 2022

*Na podlagi končne analize OS, določene v protokolu

Študija CLEAR ni imela ustrezne moči za oceno učinkovitosti pri posameznih podskupinah. V preglednici 6 so povzeta merila učinkovitosti po prognostičnih skupinah po MSKCC glede na končno analizo OS pri medianem času spremljanja 49,4 meseca.

Preglednica 6 Rezultati učinkovitosti v študiji CLEAR po prognostičnih skupinah po MSKCC

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab v primerjavi s sunitinibom
	število bolnikov	število dogodkov	število bolnikov	število dogodkov	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni odbora IRC^a					PFS HR (95-% IZ)
majhno tveganje	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
srednje veliko tveganje	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
veliko tveganje	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Celotno preživetje (OS)^a					OS HR (95-% IZ)
majhno tveganje	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
srednje veliko tveganje	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
veliko tveganje	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Mediani čas spremljanja 49,4 meseca (datum zaključka zbiranja podatkov: 31. julij 2022).

Odprta študija faze 2 z eno skupino

Na voljo so dodatni podatki iz odprte študije faze 2 z eno skupino KEYNOTE-B61, v kateri so preučevali lenvatinib (20 mg enkrat na dan) v kombinaciji s pembrolizumabom (400 mg vsakih 6 tednov) za zdravljenje prvega izbora pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim RCC z nejasno celično histologijo (n = 158), vključno s papilarnim (59 %), kromofobnim (18 %), translokacijskim (4 %), medularnim (1 %), nerazvrščenim (13 %) in drugim (6 %). ORR je znašala 50,6 % (95-% IZ (42,6; 58,7)), mediano trajanje odziva pa je bilo 19,5 meseca (95-% IZ 15,3; NR)

Zdravljenje drugega izbora pri bolnikih z RCC (v kombinaciji z everolimusom)

Opravili so študijo 205, multicentrično, randomizirano, odprto preskušanje, da bi ugotovili varnost in učinkovitost lenvatiniba, danega bodisi samega bodisi v kombinaciji z everolimusom pri bolnikih z neresektabilnim napredovalim ali metastatskim RCC. Študijo sta sestavljala del faze 1b za ugotavljanje odmerka in del faze 2. V delu faze 1b je bilo vključenih 11 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo 18 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa. V delu faze 2 je bilo vključenih vsega skupaj 153 bolnikov z neresektabilnim napredovalim ali metastatskim RCC po enem predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF. Skupaj 62 bolnikov je prejelo kombinacijo lenvatiniba in everolimusa v priporočenem odmerku. Bolniki so med drugim morali imeti histološko potrditev RCC s prevladujočimi svetlimi celicami, rentgenski dokaz napredovanja bolezni po merilih RECIST 1.1, eno predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF, in status zmogljivosti (Performance Status – PS) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ali 1.

Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin: 18 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa, 24 mg lenvatiniba ali 10 mg everolimusa v razmerju 1:1:1. Bolnike so stratificirali po koncentraciji hemoglobina (≤ 13 g/dl proti > 13 g/dl za moške in $\leq 11,5$ g/dl proti $> 11,5$ g/dl za ženske) in popravljenem serumskem kalciju (≥ 10 mg/dl proti < 10 mg/dl). Mediana povprečnega dnevnega odmerka v skupini s kombinacijo zdravil na bolnika je bila 13,5 mg lenvatiniba (75,0 % nameravanega odmerka 18 mg) in 4,7 mg everolimusa (93,6 % nameravanega odmerka 5 mg). Končna raven odmerka v skupini s kombinacijo zdravil je bila 18 mg pri 29 % bolnikov, 14 mg pri 31 % bolnikov, 10 mg pri 23 % bolnikov, 8 mg pri 16 % bolnikov in 4 mg pri 2 % bolnikov.

Od 153 randomiziranih bolnikov je bilo 73 % moških, mediana starost je bila 61 let, 37 % jih je bilo starih 65 let ali več, 7 % jih je bilo starih 75 let ali več, 97 % pa jih je bilo bele rase. Metastaze so bile prisotne pri 95 % bolnikov, neresektabilna napredovala bolezen pa je bila prisotna pri 5 %. Vsi bolniki so imeli ECOG PS bodisi 0 (55 %) ali 1 (45 %) s podobno porazdelitvijo po vseh 3 skupinah zdravljenja. Veliko tveganje po Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) so ugotovili pri

39 % bolnikov v skupini z lenvatinibom in everolimusom, pri 44 % v skupini z lenvatinibom in pri 38 % v skupini z everolimusom. Veliko tveganje po Mednarodnem konzorciju za podatkovno zbirko mRCC (International mRCC Database Consortium - IMDC) so ugotovili pri 20 % bolnikov v skupini z lenvatinibom in everolimusom, 23 % v skupini z lenvatinibom in 24 % v skupini z everolimusom. Mediani čas od diagnoze do prvega odmerka je bil v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, 32 mesecev, v skupini z lenvatinibom 33 mesecev, v skupini z everolimusom pa 26 mesecev. Vsi bolniki so se predhodno zdravili z enim inhibitorjem VEGF; 65 % s sunitinibom, 23 % s pazopanibom, 4 % s tivozanibom, 3 % z bevacizumabom, po 2 % pa s sorafenibom ali z aksitinibom.

Glavno merilo izida učinkovitosti na podlagi odziva tumorja, ki ga je ocenil raziskovalec, je bilo PFS skupine z lenvatinibom in everolimusom proti skupini z everolimusom in skupine z lenvatinibom proti skupini z everolimusom. Druga merila izida učinkovitosti so vključevala OS in od raziskovalca ocenjeno ORR. Ocenjevanje tumorjev so vrednotili po RECIST 1.1.

Skupina z lenvatinibom in everolimusom je pokazala statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje PFS v primerjavi s skupino z everolimusom (glejte preglednico 7 in sliko 3). Na podlagi rezultatov *post-hoc* eksploratorne analize pri manjšem številu bolnikov na podskupino je bil pozitiven učinek na PFS viden ne glede na to, katero predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF, so uporabljali: sunitinib (razmerje tveganja [HR] = 0,356 [95 % IZ: 0,188, 0,674] ali druge terapije (HR = 0,350 [95 % IZ: 0,148, 0,828]). Skupina z lenvatinibom je pokazala tudi izboljšanje PFS v primerjavi s skupino z everolimusom. Celotno preživetje je bilo daljše v skupini z lenvatinibom in everolimusom (glejte preglednico 7 in sliko 4). Študija ni imela ustrezne moči za analizo OS.

Zdravilni učinek kombinacije zdravil na PFS in ORR je podprl tudi *post-hoc* retrospektivni neodvisen slep pregled radioloških slik. Skupina z lenvatinibom in everolimusom je pokazala statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje PFS v primerjavi s skupino z everolimusom. Rezultati za ORR so se ujemali z ocenami raziskovalcev, 35,3 % v skupini z lenvatinibom in everolimusom, z enim popolnim odzivom in 17 delnimi odzivi; noben bolnik ni imel objektivnega odziva v skupini z everolimusom ($p < 0,0001$) boljšega kot v skupini z lenvatinibom in everolimusom.

Preglednica 7 Rezultati učinkovitosti po enem predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF, v študiji 205 pri bolnikih z RCC

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N = 51)	lenvatinib 24 mg (N = 52)	everolimus 10 mg (N = 50)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)^a po oceni raziskovalca			
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
razmerje tveganja (95 % IZ) ^b lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
vrednost p lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,0005	-	-
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)^a po <i>post hoc</i> retrospektivnem neodvisnem pregledu			
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
razmerje tveganja (95 % IZ) ^b lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
vrednost p lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,003	-	-
Celotno preživetje^c			
število smrti, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
celotno OS v mesecih (95 % IZ)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N = 51)	lenvatinib 24 mg (N = 52)	everolimus 10 mg (N = 50)
lenvatinib + everolimus proti everolimusu			
Objektivna odzivnost n (%) po oceni raziskovalca			
popolni odzivi	1 (2)	0	0
delni odzivi	21 (41)	14 (27)	3 (6)
objektivna odzivnost	22 (43)	14 (27)	3 (6)
stabilna bolezen	21 (41)	27 (52)	31 (62)
trajanje odziva, meseci, mediana (95 % IZ)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Ocenjevanje tumorja je temeljilo na merilih RECIST 1.1. Datum zaključka zbiranja podatkov = 13. junij 2014.

Odstotni deleži temeljijo na celotnem številu bolnikov v celotnem naboru za analizo (Full Analysis Set) znotraj zadevne skupine zdravljenja.

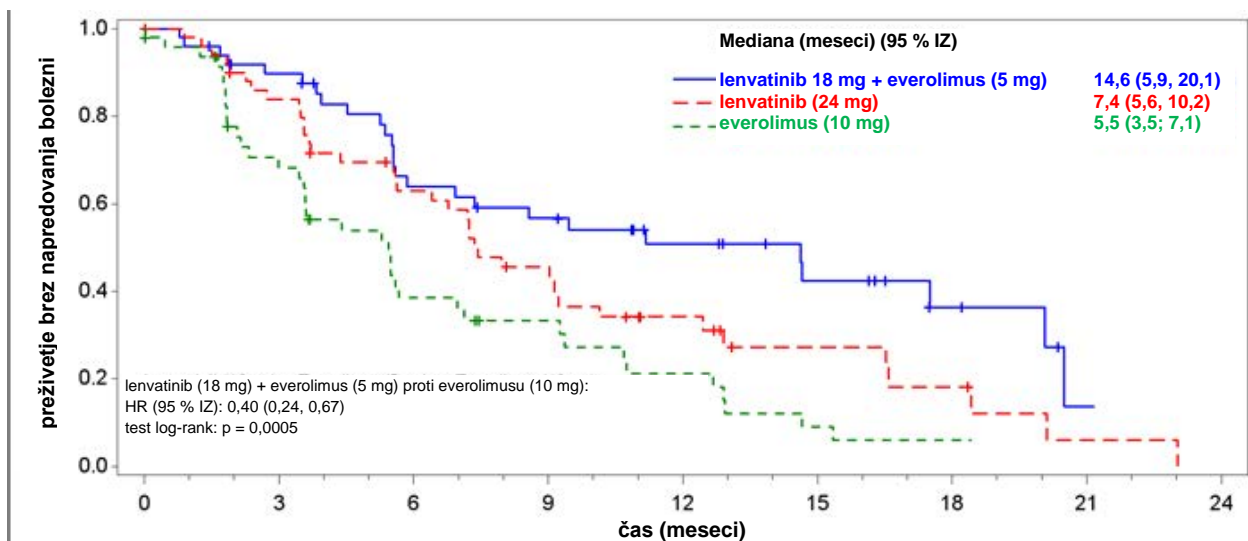
IZ = interval zaupanja, NE = ni bilo mogoče oceniti.

^aTočkovne ocene temeljijo na Kaplan-Meierjevi metodi, 95 % IZ-ji pa na Greenwoodovi formuli z uporabo transformacije log-log.

^bStratificirano razmerje tveganja temelji na Coxovem stratificiranem regresijskem modelu, ki je vključil obravnavo kot kovariatni faktor ter hemoglobin in popravljeni serumski kalcij kot strata. Efronova metoda je bila uporabljena za popravek povezanih dogodkov.

^cDatum zaključka zbiranja podatkov = 31. julij 2015.

Slika 3 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (raziskovalčeva ocena)



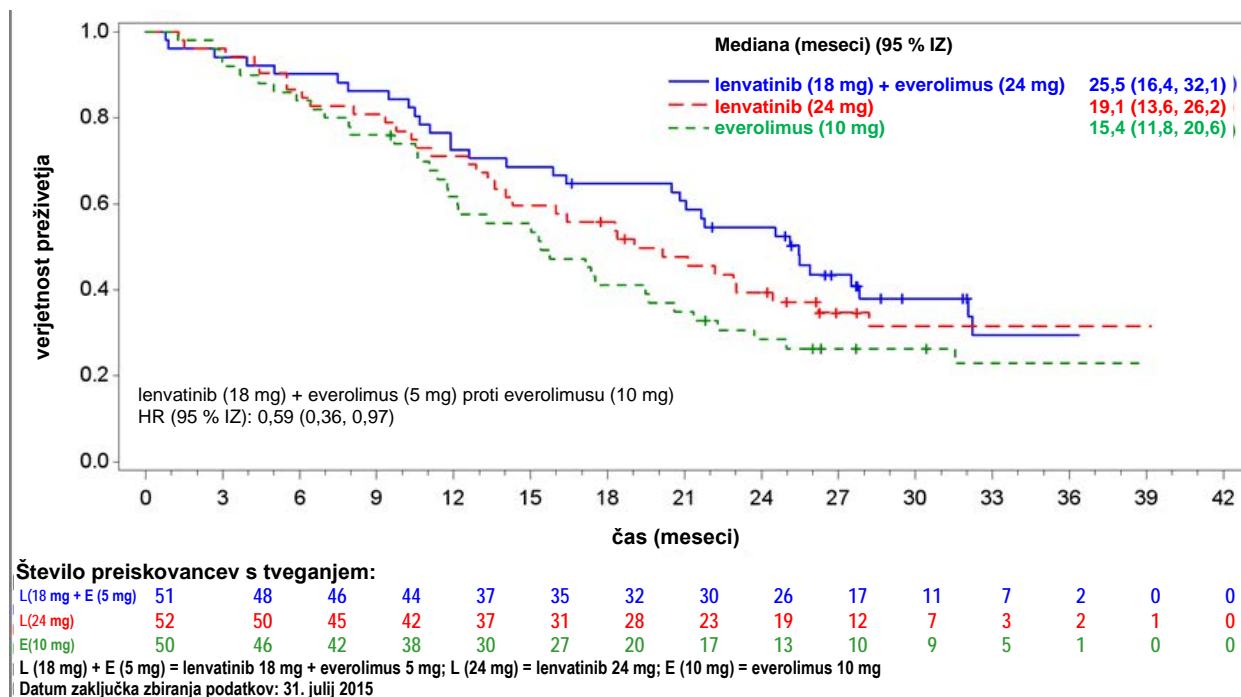
Število preiskovancev s tveganjem:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
L (18 mg) + E (5 mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
L (24 mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
E (10 mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	0

L (18 mg) + E (5 mg) = lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg; L (24 mg) = lenvatinib 24 mg; E (10 mg) = everolimus 10 mg

Datum zaključka zbiranja podatkov: 13. junij 2014

Slika 4 Kaplan-Meierjeva krivulja celotnega preživetja



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z lenvatinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje karcinoma ledvičnih celic (RCC) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pediatrične študije

Učinkovitost lenvatiniba je bila ocenjena, vendar ni bila dokazana v dveh odprtih študijah (za dodatne pediatrične podatke glejte tudi poglavje 5.1 SmPC zdravila Lenvima):

Študija 216 je bila multicentrična, odprta študija faze 1/2 z eno skupino za ugotavljanje varnosti, prenašanja in protitumorske aktivnosti lenvatiniba, danega v kombinaciji z everolimusom pri pediatričnih bolnikih (in mladih odraslih, starih ≤ 21 let) s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji, vključno s tumorji v centralnem živčevju. Vključenih in zdravljenih je bilo skupno 64 bolnikov. V fazi 1 (kombinacija zdravil za ugotavljanje odmerka) je bilo vključenih in zdravljenih 23 bolnikov: 5 z ravniyo odmerka -1 (lenvatinib 8 mg/m² in everolimus 3 mg/m²), 18 pa z ravniyo odmerka 1 (lenvatinib 11 mg/m² in everolimus 3 mg/m²). Priporočeni odmerek za kombinacijo je bil 11 mg/m² lenvatiniba in 3 mg/m² everolimusa enkrat na dan. V fazi 2 (razširjeno s kombinacijo zdravil) je bilo vključenih 41 bolnikov in zdravljenih s priporočenim odmerkom v naslednjih kohortah: Ewingov sarkom (EWS, n = 10), rabdomiosarkom (RMS, n = 20) in gliom visokega gradusa (HGG, n = 11). Primarno merilo izida učinkovitosti je bila stopnja objektivnega odziva (ORR – objective response rate) po 16 tednih pri bolnikih, primernih za oceno, na podlagi ocene raziskovalca po merilih RECIST v1.1 ali RANO (za bolnike s HGG). V kohortah EWS in HGG niso opazili objektivnega odziva; v kohorti RMS so opazili 2 delna odziva (PR – partial response) z ORR 10 % (95-% IZ: 1,2; 31,7) po 16 tednih.

Študija 231 je multicentrična, odprta študija košarice faze 2 za oceno protitumorske aktivnosti in varnosti pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih, starih od 2 do ≤ 21 let s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji, vključno s EWS, RMS in HGG. Skupno 127 bolnikov je bilo vključenih in zdravljenih s priporočenim odmerkom lenvatiniba (14 mg/m²) v naslednjih kohortah: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) in drugi čvrsti tumorji (po n = 9 za difuzni gliom mediane linije, meduloblastom in ependimom; vsi drugi čvrsti tumorji n = 66). Primarno merilo izida učinkovitosti je bila ORR po 16 tednih pri bolnikih, primernih za oceno, na podlagi ocene raziskovalca

po merilih RECIST v1.1 ali RANO (za bolnike s HGG). Pri bolnikih s HGG, difuznim gliomom mediane linije, meduloblastomom in ependimomom niso opazili objektivnega odziva. V kohortah EWS in RMS so opazili po dva delna odziva za ORR 22,2 % (95-% IZ: 2,8; 60,0) in 11,8 % (95-% IZ: 1,5; 36,4) po 16 tednih. Pri vseh drugih čvrstih tumorjih (pri bolnikih s sinovialnim sarkomom [n = 2], kaposiformnim hemangioendoteliomom [n = 1], nefroblastomom, t. i. Wilmsovim tumorjem [n = 1], in svetloceličnim karcinomom [n = 1]) je bilo opaženih pet delnih odzivi, pri čemer je bila ORR po 16 tednih 7,7 % (95-% IZ: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre lenvatiniba so proučevali pri zdravih odraslih preiskovancih, odraslih preiskovancih z okvaro jeter, okvaro ledvic in čvrstimi tumorji.

Absorpcija

Lenvatinib se po peroralnem dajanju hitro absorbira, t_{max} je navadno od 1 do 4 ure po odmerku. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije, a upočasni hitrost absorpcije. Kadar ga dajemo zdravim preiskovancem z obrokom hrane, se najvišje plazemske koncentracije zakasniijo za 2 uri. Absolutne biološke uporabnosti pri ljudeh niso določili, vendar podatki iz študije masnega ravnovesja kažejo, da je približno 85 %.

Porazdelitev

Vezava lenvatiniba na beljakovine humane plazme *in vitro* je velika, v razponu od 98 % do 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Ta vezava je bila v glavnem na albumine z manjšo vezavo na $\alpha 1$ -kislil glikoprotein in γ -globulin. V plazmi preiskovancev z okvaro jeter ali okvaro ledvic in primerljivih zdravih preiskovancev so opazili podoben obseg vezave na beljakovine v plazmi (od 97 % do 99 %), ki ni bil odvisen od koncentracij lenvatiniba (od 0,2 do 1,2 µg/ml).

Razmerje koncentracij lenvatiniba v krvi in plazmi *in vitro* je bilo v mejah od 0,589 do 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

In vitro študije kažejo, da je lenvatinib substrat za P-gp in BCRP. Lenvatinib kaže minimalno ali sploh nikakršne inhibicijske aktivnosti proti transportnim dejavnostim, posredovanim s P-gp in BCRP. Prav tako niso opazili nikakršne indukcije ekspresije P-gp mRNA. Lenvatinib ni substrat za OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ali BSEP. V citosolu človeških jeter lenvatinib ni zaviral aktivnosti aldehydne oksidaze.

Pri bolnikih je mediani navidezni porazdelitveni volumen (V_z/F) prvega odmerka segal od 50,5 l do 92 l in je bil na splošno skladen v vseh skupinah odmerkov od 3,2 mg do 32 mg. Analogni mediani navidezni porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja (V_z/F_{ss}) je bil tudi na splošno skladen in je segal od 43,2 l do 121 l.

Biotransformacija

In vitro so pokazali, da je citokrom P450 3A4 prevladujoča (> 80 %) izooblika, vpletena v presnovo lenvatiniba, ki poteka preko P450. Vendar so podatki *in vivo* pokazali, da so presnovne poti, ki ne potekajo preko citokroma P450, prispevale k pomembnemu deležu celotne presnove lenvatiniba. Zato so *in vivo* spodbujevalci in zaviralci CYP 3A4 imeli minimalen učinek na izpostavljenost lenvatinibu (glejte poglavje 4.5).

V mikrosomih človeških jeter so ugotovili, da je poglavitni presnovek demetilirana oblika lenvatiniba (M2). M2' in M3', poglavitna presnovka v človeškem blatu, sta nastala iz M2 oziroma lenvatiniba z aldehydno oksidazo.

V vzorcih plazme, odvzetih do 24 ur po dajanju zdravila, je lenvatinib predstavljal 97 % radioaktivnosti v radiokromatogramih plazme, presnovek M2 pa je predstavljal še dodatna 2,5 %. Na

podlagi $AUC_{(0-\infty)}$ je lenvatinib predstavljal 60 % oziroma 64 % celotne radioaktivnosti v plazmi oziroma krvi.

Podatki iz študije masnega ravnovesja/izločanja pri ljudeh kažejo, da se lenvatinib pri ljudeh intenzivno presnavlja. Ugotovili so, da so poglavitne presnovne poti pri ljudeh oksidacija z aldehidno oksidazo, demetilacija s CYP3A4, konjugacija z glutationom z odstranitvijo O-arilne skupine (klorofenilni del molekule) in kombinacije teh presnovnih poti, ki jim sledijo nadaljnje biotransformacije (npr. glukuronidacija, hidroliza glutationskega dela molekule, razgradnja cisteinskega dela molekule in intramolekulska prerazporeditev cisteinilglicinskih in cisteinskih konjugatov s poznejšo dimerizacijo). Te presnovne poti *in vivo* se ujemajo s podatki, ki so jih dale študije *in vitro* s človeškimi biomateriali.

Študije prenašalcev in vitro

Glejte poglavje o porazdelitvi.

Izločanje

Koncentracije v plazmi se po C_{max} zmanjšujejo biekspencialno. Povprečna končna eksponencialna razpolovna doba lenvatiniba je približno 28 ur.

Po dajanju radioaktivno označenega lenvatiniba 6 bolnikom s čvrstimi tumorji se je približno dve tretjini oziroma ena četrtnina radioaktivnega označevalca odstranila iz telesa z blatom oziroma urinom. Kot analit v izločkih je prevladoval presnovek M3 (~17 % odmerka), presnovkov M2' (~11 % odmerka) in M2 (~4,4 % odmerka) je bilo manj.

Linearnost/nelinearnost

Proporcionalnost odmerku in akumulacija

Pri bolnikih s čvrstimi tumorji, ki so prejeli enkratne in večkratne odmerke lenvatiniba enkrat na dan, se je izpostavljenost lenvatinibu (C_{max} in AUC) zvečala neposredno sorazmerno danemu odmerku v razponu od 3,2 do 32 mg enkrat na dan.

Lenvatinib kaže v stanju ravnovesja minimalno kopičenje. V tem območju je indeks medianega kopičenja (Rac) segal od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Farmakokinetiko lenvatiniba po enkratnem 10-miligramskem odmerku so ovrednotili pri 6 preiskovancih z blago in 6 preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A oziroma Child-Pugh B). Petmiligramski odmerek so ovrednotili pri 6 preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). Osem zdravih, demografsko podobnih preiskovancev je služilo za kontrole in prejelo 10-miligramski odmerek. Mediana razpolovna doba je bila primerljiva pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter, pa tudi pri tistih z normalno funkcijo jeter, in je bila v razponu od 26 ur do 31 ur. Odstotni delež v urinu izločenega odmerka lenvatiniba je bil v vseh kohortah majhen (< 2,16 % v zdravljenih kohortah).

Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi podatkov $AUC_{(0-t)}$ in $AUC_{(0-\infty)}$, popravljenih za odmerek, je bila 119 %, 107 % oziroma 180 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter. Ugotovilo se je, da je v plazmi preiskovancev z okvaro jeter vezava na plazemske beljakovine podobna vezavi pri ustreznih zdravih preiskovancih, odvisnost od koncentracije pa ni bila opažena. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko lenvatiniba po enkratnem 24-miligramskem odmerku so ovrednotili pri 6 preiskovancih z blago, 6 preiskovancih z zmerno in 6 preiskovancih s hudo okvaro ledvic in rezultate primerjali z 8 zdravimi, demografsko podobnimi preiskovanci. Preiskovancev z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali.

Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi podatkov $AUC_{(0-inf)}$ je bila 101 %, 90 % oziroma 122 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic. Ugotovilo se je, da je v plazmi preiskovancev z okvaro ledvic vezava na plazemske beljakovine podobna vezavi pri ustreznih zdravih preiskovancih, odvisnost od koncentracije pa ni bila opažena. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

Starost, spol, telesna masa, rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikov, ki so prejeli do 24 mg lenvatiniba enkrat na dan, starost, spol, telesna masa in rasa (Japonci v primerjavi z drugimi, belci v primerjavi z drugimi) niso pomembno vplivali na očistek (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 12 let, ki je vključevala podatke 3 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do < 3 let, 28 pediatričnih bolnikov, starih od ≥ 3 do < 6 let, in 89 pediatričnih bolnikov, starih od 6 do ≤ 12 let, iz pediatričnega programa lenvatiniba, je na peroralni očistek lenvatiniba vplivala telesna masa, ne pa starost. Predvidene ravni izpostavljenosti v smislu površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{ss}) pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerek 14 mg/m², so bile primerljive z ravnmi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli fiksni odmerek 24 mg. V teh študijah ni bilo očitnih razlik v farmakokinetiki učinkovine lenvatiniba med otroki (od 2 do 12 let), mladostniki in mladimi odraslimi bolniki s preučevanimi vrstami tumorjev, vendar je podatkov pri otrocih razmeroma malo za dokončne zaključke (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (do 39 tednov) je lenvatinib povzročal toksikološke spremembe v različnih organih in tkivih, ki so bile povezane s pričakovanimi farmakološkimi učinki lenvatiniba, vključno z glomerulopatijo, testikularno hipocelularnostjo, atrezijo ovarijskih foliklov, spremembami prebavil, spremembami kosti, spremembami nadledvičnih žlez (pri podganah in psih) in arterijskimi (arterijska fibrinoidna nekroza, degeneracija medije ali krvavitev) lezijami pri podganah, psih in opicah *Cynomolgus*. Pri podganah, psih in opicah so opazili tudi zvišane ravni transaminaz, povezane z znaki hepatotoksičnosti. Pri vseh raziskovanih živalskih vrstah so opazili reverzibilnost toksikoloških sprememb ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

Genotoksičnost

Lenvatinib ni bil genotoksičen.

Študij kancerogenosti z lenvatinibom niso opravili.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Z lenvatinibom niso opravili specifičnih študij na živalih za oceno učinka na plodnost. Vendar so opazili testikularne (hipocelularnost seminiferne epitelija) in ovarijske (folikularna atrezija) spremembe v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri živalih pri izpostavljenostih, ki so bile 11-krat do 15-krat večje (podgana) ali 0,6-krat do 7-krat večje (opica) od predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za ljudi. Te ugotovitve so bile reverzibilne ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

Dajanje lenvatiniba med organogenezo je povzročilo smrtnost zarodkov in teratogenost pri podganah (fetalne zunanje in skeletne anomalije) pri izpostavljenostih, manjših od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za človeka, in kuncih (fetalne zunanje, visceralne ali skeletne anomalije) na podlagi telesne površine; mg/m² pri največjem toleriranem odmerku za človeka. Te ugotovitve kažejo, da ima lenvatinib teratogen potencial, ki je verjetno povezan s farmakološko aktivnostjo lenvatiniba kot antiangiogenega sredstva.

Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan.

Študije toksičnosti na mladičih živali

Smrtnost je bila toksičnost, ki je omejevala odmerke pri mladičih podgan, pri katerih se je odmerjanje začelo na postnatalni dan (PND) 7 ali PND21 in so jo opazovali pri izpostavljenostih, ki so bile 125-krat oziroma 12-krat manjše od izpostavljenosti, pri kateri so ugotavljali smrtnost pri odraslih podganah, kar kaže, da občutljivost za toksičnost raste s padanjem starosti. Zato lahko smrtnost pripišemo zapletom, povezanim s primarnimi duodenalnimi lezijami, z možnim prispevkom dodatnih toksičnosti v nezrelih ciljnih organih.

Toksičnost lenvatiniba je bila izrazitejša pri mlajših podganah (odmerjanje se je začelo na PND7) kot pri tistih, pri katerih se je odmerjanje začelo na PND21, poleg tega so smrtnost in nekatere toksičnosti prej opazili pri mladičih podgan pri odmerku 10 mg/kg v primerjavi z odraslimi podganami, ki so prejemale enako raven odmerkov. Pri mladičih podgan so opazili tudi upočasnitev rasti, sekundarno zakasnitev telesnega razvoja in lezije, ki jih lahko pripišemo farmakološkemu učinku (sekalci, stegnenica [epifizna rastna plošča], ledvice, nadledvične žleze in dvanajstnik).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

kalcijev karbonat,
manitol,
mikrokristalna celuloza,
hidroksipropilceluloza,
nizko substituirana hidroksipropilceluloza,
smukec.

Ovojnica kapsule

hipromeloza,
titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172),
rdeči železov oksid (E172).

Tiskarsko črnilo

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid,
propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija, ki vsebujejo po 10 kapsul. Ena kartonska škatla vsebuje 30, 60 ali 90 trdih kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Skrbniki bolnikov naj ne odpirajo kapsul, da se bodo izognili ponavljajočemu se izpostavljanju vsebini kapsul.

Priprava in dajanje suspenzije:

- Suspenzija se lahko pripravi z uporabo vode, jabolčnega soka ali mleka. Če se suspenzija daje po cevki za hranjenje, jo je treba pripraviti z vodo.
- Kapsulo oziroma kapsule, ki ustrezajo predpisanemu odmerku (do 5 kapsul), dajte v majhno posodo (prostornine približno 20 ml (4 čajne žličke)) ali brizgo za peroralno dajanje (20 ml); kapsul ne lomite ali drobite.
- V posodo ali brizgo za peroralno dajanje dodajte 3 ml tekočine. Počakajte 10 minut, da ovojnica kapsule (zunanja površina) razpade, nato mešanico mešajte ali stresajte 3 minute, dokler kapsule popolnoma ne razpadejo.
 - Če uporabljate brizgo za peroralno dajanje, jo spodaj zaprite s pokrovčkom, odstranite bat in z drugo brizgo ali umerjeno kapalko dodajte tekočino v prvo brizgo, nato znova namestite bat in premešate.
- Uporabite celotno vsebino posode ali brizge za peroralno dajanje. Suspenzija se lahko daje iz posode neposredno v usta oziroma iz brizge za peroralno dajanje neposredno v usta ali po cevki za hranjenje.
- Nato v posodo ali brizgo za peroralno dajanje z drugo brizgo ali kapalko dodajte dodatna 2 ml tekočine, zavrtite ali pretresite in uporabite. Ta korak ponovite vsaj dvakrat in dokler ni vidnih ostankov, da zagotovite zaužitje vsega zdravila.

Opomba: združljivost je bila potrjena za polipropilenske brizge in cevke za hranjenje s premerom najmanj 5 French (polivinilkloridna ali poliuretanska cevka), najmanj 6 French (silikonska cevka) in do 16 French za polivinilkloridno, poliuretansko ali silikonsko cevko.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Kisplyx 4 mg trde kapsule

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/003

EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg trde kapsule

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. avgust 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 17. junij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kisplyx 4 mg trde kapsule
lenvatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1128/001 (pakiranje 30 trdih kapsul)
EU/1/16/1128/003 (pakiranje 60 trdih kapsul)
EU/1/16/1128/004 (pakiranje 90 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kisplyx 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Kispplx 4 mg trde kapsule
lenvatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kisplyx 10 mg trde kapsule
lenvatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1128/002 (pakiranje 30 trdih kapsul)
EU/1/16/1128/005 (pakiranje 60 trdih kapsul)
EU/1/16/1128/006 (pakiranje 90 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kisplyx 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Kisplyx 10 mg trde kapsule
lenvatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kisplyx 4 mg trde kapsule Kisplyx 10 mg trde kapsule

lenvatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kisplyx in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kisplyx
3. Kako jemati zdravilo Kisplyx
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kisplyx
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kisplyx in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Kisplyx

Kisplyx je zdravilo, ki vsebuje učinkovino lenvatinib. Uporablja se skupaj s pembrolizumabom kot zdravljenje prvega izbora za odrasle z napredujočim ledvičnim rakom (napredujočim karcinomom ledvičnih celic). Uporablja se tudi skupaj z everolimusom za zdravljenje odraslih z napredujočim ledvičnim rakom, če drugi načini zdravljenja (tako imenovana »terapija, usmerjena v VEGF«) niso pomagali zaustaviti bolezni.

Kako zdravilo Kisplyx deluje

Zdravilo Kisplyx zavira delovanje beljakovin, imenovanih receptorji tirozin-kinaze (RTK), ki so vpletene v razvoj novih krvnih žil, ki preskrbujejo celice s kisikom in hranilnimi snovmi in jim pomagajo rasti. Te beljakovine so lahko prisotne v velikih količinah v rakastih celicah, z zaviranjem njihovega delovanja pa zdravilo Kisplyx lahko upočasni hitrost razmnoževanja rakavih celic in rast tumorja in pomaga prekiniti preskrbo s krvjo, ki jo rak potrebuje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kisplyx

Ne jemljite zdravila Kisplyx:

- če ste alergični na lenvatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite (glejte poglavje Kontracepcija, nosečnost in dojenje v nadaljevanju).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Kisplyx se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate visok krvni tlak;
- ste ženska, ki bi lahko zanosila (glejte poglavje »Kontracepcija, nosečnost in dojenje« v nadaljevanju);
- ste v preteklosti imeli težave s srcem ali ste doživeli možgansko kap;
- imate težave z jetri ali ledvicami;

- ste pred nedavnim imeli operacijo ali zdravljenje z obsevanjem;
- boste morali prestati kirurški poseg. Zdravnik bo morda razmislil o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Kisplyx, če boste imeli večji kirurški poseg, saj zdravilo Kisplyx lahko vpliva na celjenje ran. Zdravilo Kisplyx se lahko ponovno uvede, ko je doseženo ustrezno celjenje ran;
- ste starejši od 75 let;
- pripadate etnični skupini, ki ni niti bela niti azijska;
- tehtate manj kot 60 kg;
- ste v preteklosti imeli nenormalne povezave, (ki jim rečemo fistula) med različnimi organi v telesu ali med organom in kožo;
- imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile;
- imate ali ste imeli bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekline ali rane v ustih, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti ali se vam maje zob. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kisplyx vam bodo morda svetovali, da opravite zobozdravniški pregled, saj so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kisplyx, poročali o poškodbi kosti v čeljusti (osteonekrozi). Če potrebujete invazivno zobozdravstveno zdravljenje ali zobozdravstveni kirurški poseg, zobozdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom Kisplyx, zlasti če poleg tega prejimate ali ste prejeli injekcije difosfonatov (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje boleznih kosti);
- prejimate ali ste prejeli nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze (protiresorpcijska zdravila) ali zdravila za zdravljenje raka, ki spremenijo tvorbo žil (tako imenovani zaviralci angiogeneze), saj je lahko povečano tveganje za poškodbe kosti v čeljusti.

Pred začetkom jemanja zdravila Kisplyx vam lahko zdravnik naredi nekatere krvne preiskave, lahko vam na primer kontrolira krvni tlak in delovanje jeter ali ledvic in se prepriča, ali imate v krvi nizko raven soli in visoko raven tiroideo stimulirajočega hormona. Zdravnik se bo pogovoril z vami o rezultatih teh preiskav in se odločil, ali vam lahko uvede zdravilo Kisplyx. Mogoče se boste morali dodatno zdraviti z drugimi zdravili, jemati manjši odmerek zdravila Kisplyx ali pa biti zaradi zvečanega tveganja neželenih učinkov še posebej pazljivi.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Kisplyx.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila Kisplyx trenutno ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Kisplyx

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila rastlinskega izvora in zdravila brez recepta.

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Med jemanjem tega zdravila in vsaj še en mesec po končanem zdravljenju morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Ne jemljite zdravila Kisplyx, če načrtujete zanositev med zdravljenjem. To bi namreč lahko resno škodovalo vašemu otroku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Kisplyx zanosite, to takoj povejte zdravniku. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj se zdravljenje nadaljuje.
- Ne dojite, če jemljete zdravilo Kisplyx. Zdravilo namreč prehaja v materino mleko in bi lahko resno škodovalo vašemu dojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Kisplyx lahko povzroči neželene učinke, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Če ste omotični ali utrujeni, ne vozite in ne uporabljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Kisplyx

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

- Priporočeni dnevni odmerek zdravila Kisplyx je 20 mg enkrat na dan (dve kapsuli po 10 mg) skupaj z 200 mg pembrolizumaba vsake 3 tedne ali 400 mg pembrolizumaba vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne intravenske infuzije.
- Priporočeni odmerek zdravila Kisplyx je 18 mg enkrat na dan (1 kapsula po 10 mg in 2 kapsuli po 4 mg) skupaj z eno 5-miligramsko tableto everolimusa enkrat na dan.
- Če imate hude težave z jetri ali ledvicami, je priporočeni dnevni odmerek zdravila Kisplyx 10 mg enkrat na dan (1 kapsula po 10 mg) skupaj z eno 5-miligramsko tableto everolimusa enkrat na dan. Če prejimate lenvatinib skupaj s pembrolizumabom, bo zdravnik ali farmacevt preveril, koliko pembrolizumaba morate prejeti.
- Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, če se pri vas pojavijo neželeni učinki.

Jemanje tega zdravila

- Kapsule lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Ne odpirajte kapsul, da se izognete izpostavljenosti vsebini kapsule.
- Kapsule pogoltnite cele z vodo. Če ne morete pogoltniti celih kapsul, lahko pripravite tekočo mešanico z uporabo vode, jabolčnega soka ali mleka. Tekočo mešanico lahko dajete skozi usta ali po cevki za hranjenje. Če jo dajete po cevki za hranjenje, je treba tekočo mešanico pripraviti z vodo. Če tekoče mešanice ne uporabite takoj po pripravi, jo lahko hranite v pokriti posodi, vendar obvezno v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur. Ko vzamete tekočo mešanico iz hladilnika, jo stresajte 30 sekund. Če tekoče mešanice ne uporabite v 24 urah po pripravi, jo je treba zavreči.
Priprava in dajanje tekoče mešanice:
 - Celo kapsulo oziroma cele kapsule, ki ustrezajo predpisanemu odmerku (do 5 kapsul), dajte v majhno posodo (prostornine približno 20 ml (4 čajne žličke)) ali brizgo za peroralno dajanje (20 ml); kapsul ne lomite ali drobite.
 - V posodo ali brizgo za peroralno dajanje dodajte 3 ml tekočine. Počakajte 10 minut, da se ovojnica kapsule (zunanja površina) raztopi, nato mešanico mešajte ali stresajte 3 minute, dokler se kapsule popolnoma ne raztopijo.
 - Če za pripravo tekoče mešanice uporabljate brizgo za peroralno dajanje, jo spodaj zaprite s pokrovčkom, odstranite bat in z drugo brizgo ali medicinsko kapalko dodajte tekočino v prvo brizgo, nato znova namestite bat in premešajte.
 - Popijte tekočo mešanico iz posode ali jo dajte iz brizge za peroralno dajanje neposredno v usta ali po cevki za hranjenje.
 - Nato v posodo ali brizgo za peroralno dajanje z drugo brizgo ali kapalko dodajte dodatna 2 ml tekočine, zavrtite ali pretresite in uporabite. Ta korak ponovite vsaj dvakrat in dokler ni vidnih ostankov mešanice, da zagotovite zaužitje vsega zdravila.
- Kapsule vzemite vsak dan približno ob istem času.

Kako dolgo jemljite zdravilo Kisplyx

Navadno boste jemali to zdravilo tako dolgo, kolikor vam bo koristilo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kisplyx, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Kisplyx, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Škatlico z zdravilom vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kisplyx

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Kaj storiti, če pozabite vzeti odmerek, je odvisno od tega, koliko še manjka do naslednjega odmerka.

- Če do naslednjega odmerka manjka 12 ur ali več: vzemite pozabljeni odmerek, takoj ko se spomnite nanj. Nato vzemite naslednji odmerek ob normalnem času.

- Če do naslednjega odmerka manjka manj kot 12 ur: pozabljeni odmerek izpustite. Nato vzemite naslednji odmerek ob normalnem času.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – mogoče boste potrebovali nujno zdravljenje:

- občutek odrevenelosti ali šibkosti na eni strani telesa, močan glavobol, napad krčev, zmedenost, otežen govor, spremembe vida ali občutek omotice – to so lahko znaki možganske kapi, možganske krvavitve ali učinki močno zvišanega krvnega tlaka na možgane;
- bolečina ali stiskanje v prsih, bolečina v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti, kratka sapa, hiter ali nereden srčni utrip, kašelj, modrikasta barva ustnic ali prstov, občutek močne utrujenosti – to so lahko znaki težav s srcem, krvnega strdka v pljučih ali uhajanja zraka iz pljuč v prsni koš, tako da se pljuča ne morejo napihniti;
- močna bolečina v trebuhu (abdomnu) - ta lahko nastane zaradi luknje v steni črevesa ali fistule (luknja v črevesu, ki je po cevastem prehodu povezana z drugim delom vašega telesa ali kožo);
- črno, smolasto ali krvavo blato ali izkašljevanje krvi – to so lahko znaki notranje krvavitve;
- driska, občutek siljenja na bruhanje (navzea) in bruhanje – to so zelo pogosti neželeni učinki, ki lahko postanejo resni, če zaradi njih postanete dehidrirani, kar lahko povzroči odpoved ledvic. Zdravnik vam bo lahko dal zdravilo, ki bo zmanjšalo te neželene učinke;
- bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekline ali rane v ustih, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti ali majanje zoba – to so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroza).

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite kakega od spodaj navedenih neželenih učinkov.

Naslednji neželeni učinki se lahko pojavijo, ko se to zdravilo daje kot samostojno zdravilo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven krvnih ploščic v krvi, kar lahko povzroči modrice in oteženo celjenje ran,
- zmanjšano število belih krvničk,
- premalo aktivna ščitnica (utrujenost, povečanje telesne mase, zaprtje, občutek mraza, suha koža) in spremembe rezultatov krvnih preiskav tiroideo stimulirajočega hormona (zvišan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav kalija (znižan) in kalcija (znižan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav magnezija (znižan) in holesterola (zvišan),
- izguba apetita ali hujšanje,
- nespečnost,
- omotica,
- glavobol,
- krvavitve (najpogosteje krvavitve iz nosu, lahko pa tudi druge vrste krvavitev, na primer kri v urinu, modrice, krvavitve iz dlesni ali črevesne stene),
- visok ali nizek krvni tlak,
- hripavost,
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) in bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, prebavne motnje,
- suha, boleča ali vneta usta, občutek čudnega okusa,
- zvišane ravni lipaze in amilaze (encimov, ki sodelujeta pri prebavi),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja jeter,
- rdečina, občutljivost in otekanje kože dlani in stopal (palmarno-plantarna eritrodizesteziya),
- izpuščaji,
- izpadanje las,
- bolečine v hrbtu,

- bolečine v sklepih ali mišicah,
- spremembe rezultatov preiskav urina glede beljakovin (zvišane) in okužb sečil (pogostnejše uriniranje in bolečine pri uriniranju),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja ledvic in odpovedi ledvic,
- močna utrujenost ali šibkost,
- otekanje nog.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izguba telesnih tekočin (dehidracija),
- znaki možganske kapi, vključno z občutkom odrevenelosti ali šibkosti na eni strani telesa, močan glavobol, napad krčev, zmedenost, otežen govor, spremembe vida ali občutek omotice,
- razbijanje srca,
- težave s srcem ali krvni strdki v pljučih (oteženo dihanje, bolečina v prsih) ali drugih organih, kar lahko vključuje bolečino ali stiskanje v prsih, bolečino v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti, kratko sapo, hiter ali nereden srčni utrip, kašelj, modrikasto barvo ustnic ali prstov in občutek močne utrujenosti,
- analna fistula (majhen kanal, ki nastane med zadnjikom in kožo ob zadnjiku),
- občutek napihnjenosti ali prekomerni vetrovi,
- odpoved jeter,
- zaspanost, zmedenost, slaba miselna osredotočenost, izguba zavesti, ki so lahko znaki odpovedi jeter,
- vnetje žolčnika,
- suha koža, zadebelitev in srbenje kože,
- slabo počutje,
- luknja (perforacija) v želodcu ali črevesu.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- boleča okužba ali razdraženost blizu zadnjika,
- močna bolečina v zgornjem levem delu trebuha (abdomna), ki jo lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, mrzlica, občutek siljenja na bruhanje (navzea) in bruhanje (infarkt vranice),
- mala možganska kap,
- hudo oteženo dihanje in bolečina v prsih zaradi uhajanja zraka iz pljuč v prsni koš, tako da se pljuča ne morejo napihniti,
- vnetje trebušne slinavke,
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- okvara jeter,
- poškodba kosti v čeljusti (osteonekroza),
- težave s celjenjem ran,
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze.

Neznana pogostnost (o naslednjih neželenih učinkih so poročali od prihoda zdravila Kisplyx na trg, vendar pogostnost, s katero se pojavljajo, ni znana):

- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij),
- druge vrste fistul (fistula je nenormalna povezava med različnimi telesnimi organi ali med kožo in spodaj ležečo strukturo, na primer med žrelom in sapnikom). Simptomi so odvisni od lokacije fistule. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakšne nove ali nenavadne simptome, na primer kašljanje med požiranjem.

Naslednji neželeni učinki se lahko pojavijo, ko se to zdravilo daje v kombinaciji z everolimusom:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven krvnih ploščic v krvi, kar lahko povzroči modrice in oteženo celjenje ran,
- zmanjšano število belih krvničk,
- premalo aktivna ščitnica (utrujenost, povečanje telesne mase, zaprtje, občutek mraza, suha koža) in spremembe rezultatov krvnih preiskav tiroideo stimulirajočega hormona (zvišan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav kalija (znižan) in kalcija (znižan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav magnezija (znižan) in holesterola (zvišan),
- izguba apetita ali hujšanje,
- nespečnost,
- glavobol,
- krvavitve (najpogosteje krvavitve iz nosu, lahko pa tudi druge vrste krvavitev, na primer kri v urinu, modrice, krvavitve iz dlesni ali črevesne stene),
- visok krvni tlak,
- hripavost,
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) in bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, prebavne motnje,
- boleča ali vneta usta, občutek čudnega okusa,
- zvišane ravni lipaze in amilaze (encimov, ki sodelujeta pri prebavi),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja jeter,
- rdečina, občutljivost in otekanje kože dlani in stopal (palmarno-plantarna eritrodizesteziya),
- izpuščaji,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- spremembe rezultatov preiskav urina glede beljakovin (zvišane),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja ledvic in odpovedi ledvic,
- močna utrujenost ali šibkost,
- otekanje nog.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe sečil (pogostnejše uriniranje in bolečine pri uriniranju),
- izguba telesnih tekočin (dehidracija),
- omotičnost,
- razbijanje srca,
- težave s srcem ali krvni strdki v pljučih (oteženo dihanje, bolečina v prsih) ali drugih organih, kar lahko vključuje bolečino ali stiskanje v prsih, bolečino v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti, kratko sapo, hiter ali nereden srčni utrip, kašelj, modrikasto barvo ustnic ali prstov in občutek močne utrujenosti,
- nizek krvni tlak,
- hudo oteženo dihanje in bolečina v prsih zaradi uhajanja zraka iz pljuč v prsni koš, tako da se pljuča ne morejo napihniti,
- suha usta,
- občutek napihnenosti ali prekomerni vetrovi,
- vnetje žolčnika,
- izpadanje las,
- slabo počutje,
- luknja (perforacija) v želodcu ali črevesju.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- boleča okužba ali razdraženost blizu zadnjika,
- znaki možganske kapi, vključno z občutkom odrevenelosti ali šibkosti na eni strani telesa, močan glavobol, napad krčev, zmedenost, otežen govor, spremembe vida ali občutek omotice,
- mala možganska kap,
- vnetje trebušne slinavke,

- analna fistula (majhen kanal, ki nastane med zadnjikom in kožo ob zadnjiku),
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- odpoved jeter ali znaki okvare jeter, vključno z rumeno kožo ali porumenelostjo beločnice (zlatenica), ali zaspanost, zmedenost, slaba miselna osredotočenost,
- poškodba kosti v čeljusti (osteonekroza),
- suha koža, zadebelitev in srbenje kože,
- težave s celjenjem ran,
- druge vrste fistul (fistula je nenormalna povezava med različnimi telesnimi organi ali med kožo in spodaj ležečo strukturo, na primer med žrelom in sapnikom). Simptomi so odvisni od lokacije fistule. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakšne nove ali nenavadne simptome, na primer kašljanje med požiranjem,
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze.

Neznana pogostnost (o naslednjih neželenih učinkih so poročali, od prihoda zdravila Kisplyx na trg, vendar pogostnost, s katero se pojavljajo, ni znana):

- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

Naslednji neželeni učinki se lahko pojavijo, ko se to zdravilo daje v kombinaciji s pembrolizumabom:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven krvnih ploščic v krvi, kar lahko povzroči modrice in oteženo celjenje ran,
- zmanjšano število belih krvničk,
- premalo aktivna ščitnica (utrujenost, povečanje telesne mase, zaprtje, občutek mraza, suha koža) in spremembe rezultatov krvnih preiskav tiroideo stimulirajočega hormona (zvišan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav kalija (znižan) in kalcija (znižan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav magnezija (znižan) in holesterola (zvišan),
- izguba apetita ali hujšanje,
- nespečnost,
- omotica,
- glavobol,
- krvavitve (najpogosteje krvavitve iz nosu, lahko pa tudi druge vrste krvavitev, na primer kri v urinu, modrice, krvavitve iz dlesni ali črevesne stene),
- visok krvni tlak,
- hripavost,
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) in bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, prebavne motnje,
- suha, boleča ali vneta usta, občutek čudnega okusa,
- zvišane ravni lipaze in amilaze (encimov, ki sodelujeta pri prebavi),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja jeter,
- rdečina, občutljivost in otekanje kože dlani in stopal (palmarno-plantarna eritrodizestezija),
- izpuščaji,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- spremembe rezultatov preiskav urina glede beljakovin (zvišane),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja ledvic in odpovedi ledvic,
- močna utrujenost ali šibkost,
- otekanje nog.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe sečil (pogostnejše uriniranje in bolečine pri uriniranju),
- izguba telesnih tekočin (dehidracija),
- razbijanje srca,

- težave s srcem ali krvni strdki v pljučih (oteženo dihanje, bolečina v prsih) ali drugih organih, kar lahko vključuje bolečino ali stiskanje v prsih, bolečino v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti, kratko sapo, hiter ali nereden srčni utrip, kašelj, modrikasto barvo ustnic ali prstov in občutek močne utrujenosti,
- nizek krvni tlak,
- vnetje trebušne slinavke,
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- občutek napihnjenosti ali prekomerni vetrovi,
- vnetje žolčnika,
- suha koža, zadebelitev in srbenje kože,
- izpadanje las,
- slabo počutje,
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze,
- luknja (perforacija) v želodcu ali črevesju.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- boleča okužba ali razdraženost blizu zadnjika,
- znaki možganske kapi, vključno z občutkom odrevenelosti ali šibkosti na eni strani telesa, močan glavobol, napad krčev, zmedenost, otežen govor, spremembe vida ali občutek omotice,
- mala možganska kap,
- resno oteženo dihanje in bolečina v prsih zaradi uhajanja zraka iz pljuč v prsni koš, tako da se pljuča ne morejo napihniti,
- analna fistula (majhen kanal, ki nastane med zadnjikom in kožo ob zadnjiku),
- odpoved jeter ali znaki okvare jeter, vključno z rumeno kožo ali porumenelostjo beločnice (zlatenica), ali zaspanost, zmedenost, slaba miselna osredotočenost,
- težave s celjenjem ran,
- druge vrste fistul (fistula je nenormalna povezava med različnimi telesnimi organi ali med kožo in spodaj ležečo strukturo, na primer med žrelom in sapnikom). Simptomi so odvisni od lokacije fistule. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakšne nove ali nenavadne simptome, na primer kašljanje med požiranjem.

Neznana pogostnost (o naslednjih neželenih učinkih so poročali, od prihoda zdravila Kisplyx na trg, vendar pogostnost, s katero se pojavljajo, ni znana):

- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kisplyx

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kisplyx

- Učinkovina je lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg trde kapsule: - ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mezilata).
 - Kisplyx 10 mg trde kapsule: - ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mezilata).
- Druge sestavine zdravila so kalcijev karbonat, manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, smukec. Ovojnica kapsule vsebuje hipromelozo, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172). Tiskarsko črnilo vsebuje šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid, propilenglikol.

Izgled zdravila Kisplyx in vsebina pakiranja

- Kisplyx 4 mg trda kapsula: rumenkastordeče telo in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 4 mg« na telesu kapsule.
- Kisplyx 10 mg trda kapsula: rumeno telo in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 10 mg« na telesu kapsule.
- Kapsule so na voljo v pretisnih omotih, prekritih z aluminijevo folijo za predrtje, v kartonskih škatlah s po 30, 60 ali 90 trdimi kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.