

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky
Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenvatinibum 4 mg (ve formě lenvatinibi mesilas).

Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenvatinibum 10 mg (ve formě lenvatinibi mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky

Žlutočervené tělo a žlutočervené víčko, přibližná délka 14,3 mm, černým inkoustem vytištěný symbol „E“ na víčku a „LENV 4 mg“ na těle.

Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky

Žluté tělo a žlutočervené víčko, přibližná délka 14,3 mm, černým inkoustem vytištěný symbol „E“ na víčku a „LENV 10 mg“ na těle.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kisplyx je indikován v kombinaci s everolimem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem ledvin (*renal cell carcinoma* – RCC) po jedné předcházející léčbě cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (*vascular endothelial growth factor* – VEGF).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Kisplyx má zahajovat a vést lékař se zkušenostmi v oblasti léčby zhoubných nádorů.

Dávkování

Doporučená denní dávka lenvatinibu je 18 mg (jedna 10mg tobolka a dvě 4mg tobolky) jednou denně v kombinaci s 5 mg everolimu jednou denně. Denní dávky lenvatinibu a, pokud je to nezbytné, everolimu mají být upraveny dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity.

Vynechá-li pacient dávku a nebude-li ji moci užít v průběhu 12 hodin, musí tuto dávku vynechat a další dávku užít v obvyklé době podání.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává klinický přínos nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Před jakýmkoliv přerušением léčby nebo snížením dávky lenvatinibu má být zahájena optimální léčba nauzey, zvracení a průjmu; gastrointestinální toxicitu je třeba aktivně léčit, aby se snížilo riziko rozvoje poruchy funkce ledvin nebo renálního selhání (viz bod 4.4 Porucha funkce ledvin a renální selhání).

Úprava dávkování

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení léčby, úpravu dávkování nebo ukončení léčby touto kombinací (viz bod 4.4). Lehké až středně těžké nežádoucí účinky (např. 1. nebo 2. stupeň) zpravidla vyžadují přerušení léčby touto kombinací pouze v případě, že pacient léčbu netoleruje ani po její optimalizaci. Závažné (např. 3. stupeň) nebo netolerovatelné nežádoucí účinky vyžadují přerušení léčby touto kombinací léků, dokud se stav nezlepší na 0.–1. stupeň nebo výchozí stav.

Při toxicitě, u které se předpokládá, že má spojitost s užíváním lenvatinibu (viz tabulka 1), se po odeznění/zlepšení nežádoucích účinků na 0.–1. stupeň nebo výchozí stav má v léčbě pokračovat se sníženou dávkou lenvatinibu tak, jak je uvedeno v tabulce 2.

Při toxicitě, u které se předpokládá, že má spojitost s užíváním everolimu, má být léčba přerušena, dávkování sníženo na užívání obden nebo má být léčba zcela ukončena (viz pokyny týkající se specifických nežádoucích účinků v souhrnu údajů o přípravku pro everolimus).

Při toxicitě, u které se předpokládá, že má spojitost s užíváním lenvatinibu i everolimu, se má snižovat nejprve dávka lenvatinibu (viz tabulka 2) a pak everolimu.

Léčbu je nutné ukončit v případě život ohrožujících reakcí (např. 4. stupeň) s výjimkou laboratorních abnormalit, které byly posouzeny jako život neohrožující, a v tom případě je lze zvládnout stejně jako závažné reakce (např. 3. stupeň).

Stupně se zakládají na obecných terminologických kritériích Národního institutu pro zhoubné nádory (*National Cancer Institute – NCI*) definujících nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky vyžadující úpravu dávkování lenvatinibu

Nežádoucí účinek	Závažnost	Postup	Úprava dávkování a pokračování v užívání lenvatinibu
Hypertenze	3. stupeň (navzdory optimální léčbě antihypertenzivy)	Přerušte	Po odeznění na 0., 1. nebo 2. stupeň. Viz podrobný návod v tabulce 3 v bodě 4.4.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
Proteinurie	≥ 2 g/24 hodin	Přerušte	Po odeznění na méně než 2 g/24 hodin.
Nefrotický syndrom	-----	Ukončete	Nepokračujte
Porucha funkce ledvin a renální selhání	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň*	Ukončete	Nepokračujte
Srdeční dysfunkce	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
PRES/RPLS	Všechny stupně	Přerušte	Zvažte pokračování v léčbě při snížené dávce po odeznění na 0.–1. stupeň.
Hepatotoxicita	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň*	Ukončete	Nepokračujte

Nežádoucí účinek	Závažnost	Postup	Úprava dávkování a pokračování v užívání lenvatinibu
Arteriální tromboembolie	Všechny stupně	Ukončete	Nepokračujte
Krvácení	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
GI perforace a tvorba píštělí	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
Píštěl mimo GIT	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
Prodloužení QT intervalu	> 500 ms	Přerušte	Po odeznění na < 480 ms nebo výchozí stav.
Průjem	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň (navzdory odpovídající léčbě)	Ukončete	Nepokračujte

* Laboratorní abnormality 4. stupně, které byly posouzeny jako život neohrožující, lze léčit stejně jako závažné reakce (např. 3. stupeň).

Tabulka 2 Úprava dávkování podle doporučené denní dávky lenvatinibu^a

Úroveň dávky	Denní dávka	Počet tobolek
Doporučená denní dávka	18 mg perorálně jednou denně	Jedna 10mg tobolka plus dvě 4mg tobolky
První snížení dávky	14 mg perorálně jednou denně	Jedna 10mg tobolka plus jedna 4mg tobolka
Druhé snížení dávky	10 mg perorálně jednou denně	Jedna 10mg tobolka
Třetí snížení dávky	8 mg perorálně jednou denně	Dvě 4mg tobolky

^a: O dávkách do 8 mg jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Zvláštní populace

Pro většinu ze zvláštních populací nejsou dostupné údaje týkající se této kombinace. Následující informace jsou odvozeny z klinických zkušeností při podávání lenvatinibu v monoterapii u pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy (*differentiated thyroid carcinoma* – DTC; viz souhrn údajů o přípravku Lenvima).

U všech ostatních pacientů, kteří nemají těžkou poruchu funkce jater nebo ledvin (viz níže), se má léčba zahájit doporučenou dávkou 18 mg lenvatinibu s 5 mg everolimu jednou denně a následně má být dávka upravena v závislosti na individuální snášenlivosti.

Pacienti s hypertenzí

Před zahájením léčby lenvatinibem je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku a v průběhu léčby jej pravidelně kontrolovat (viz bod 4.4). Viz také bod 4.8, Další zvláštní populace.

Pacienti s poruchou funkce jater

Nejsou dostupné údaje týkající se podávání této kombinace pacientům s poruchou funkce jater. U pacientů s lehkou (Child-Pugh skóre A) nebo středně těžkou (Child-Pugh skóre B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava počáteční dávky této kombinace podle funkce jater. U pacientů s těžkou (Child-Pugh skóre C) poruchou funkce jater je doporučena počáteční dávka lenvatinibu 10 mg užívaná jednou denně v kombinaci s dávkou everolimu doporučenou pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater dle souhrnu údajů o přípravku pro everolimus. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. Tato kombinace se má používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případě, že předpokládaný přínos léčby převáží nad riziky. Viz také bod 4.8, Další zvláštní populace.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava počáteční dávky podle funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena počáteční dávka 10 mg lenvatinibu s 5 mg everolimu užívaná jednou denně. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. Nebyly provedeny studie u pacientů s terminálním stadiem renálního onemocnění, a proto se používání lenvatinibu u těchto pacientů nedoporučuje. Viz také bod 4.8, Další zvláštní populace.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava počáteční dávky podle věku. O používání tohoto přípravku u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou dostupné pouze omezené údaje (viz také bod 4.8, Další zvláštní populace).

Pediatrická populace

Z důvodu bezpečnostních rizik identifikovaných ve studiích na zvířatech se lenvatinib nemá používat u dětí ve věku do 2 let (viz bod 5.3). Bezpečnost a účinnost lenvatinibu u dětí ve věku od 2 do < 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Rasa

Není nutná žádná úprava počáteční dávky podle rasy (viz bod 5.2). O použití u pacientů jiného než europoidního nebo asijského etnického původu jsou dostupné pouze omezené údaje (viz také bod 4.8, Další zvláštní populace).

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 60 kg

Není nutná žádná úprava počáteční dávky podle tělesné hmotnosti. O používání tohoto přípravku u pacientů s RCC a s tělesnou hmotností nižší než 60 kg jsou dostupné pouze omezené údaje (viz také bod 4.8, Další zvláštní populace).

Pacienti s vysokým skóre ECOG

Pacienti se skóre ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) o hodnotě 2 nebo vyšší byli vyloučeni z RCC studie (viz bod 5.1). Přínos a rizika léčby nebyly u těchto pacientů hodnoceny.

Způsob podání

Lenvatinib je určen k perorálnímu podání. Tobolky se mají užívat s jídlem nebo bez jídla každý den přibližně ve stejnou denní dobu (viz bod 5.2). Tobolky lze polykat celé a zapít vodou. Pečující osoby nesmí tobolky otevírat, aby se zabránilo jejich opakované expozici obsahu tobolky.

Jako alternativa mohou být tobolky lenvatinibu, bez toho, aby se rozlomily nebo nadrtily, rozpuštěny ve skleničce s polévkovou lžící vody nebo jablečného džusu za vytvoření suspenze. Tobolky se musí v tekutině nechat nejméně 10 minut a míchat nejméně 3 minuty, aby se rozpustily. Suspenze se musí vypít. Po vypití musí být do skleničky přidáno stejné množství vody nebo jablečného džusu (jedna polévková lžice) a obsah se musí několikrát promíchat. Zbylá tekutina se musí vypít.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena hypertenze, která se obvykle objevovala v počáteční fázi léčby (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Před zahájením léčby lenvatinibem je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku a, pokud je známo, že pacient má hypertenzi, má být takový pacient léčen stabilní dávkou antihypertenziv po dobu alespoň 1 týdne před léčbou lenvatinibem. Byly hlášeny závažné komplikace nedostatečně kontrolované hypertenze, včetně aortální disekce. Je důležité včasné zjištění a účinná léčba hypertenze, aby byla minimalizována potřeba přerušit léčbu a snížit dávku lenvatinibu. S podáváním antihypertenziv se má začít, jakmile je potvrzen zvýšený krevní tlak. Krevní tlak je

třeba sledovat po 1 týdnu léčby lenvatinibem, následně každé 2 týdny po dobu prvních 2 měsíců a poté jednou za měsíc. Výběr antihypertenzní léčby má být přizpůsoben klinické situaci pacienta a má probíhat podle standardní lékařské praxe. U pacientů, kteří byli dříve normotenzní, se má při zjištění zvýšeného krevního tlaku začít s monoterapií jednou ze tříd antihypertenziv. U pacientů, kteří již užívají antihypertenzní léčbu, je možné zvýšit dávku užívaného léčiva nebo, pokud je to vhodné, lze přidat jedno léčivo nebo více léčiv z jiné třídy antihypertenziv. V případě potřeby zahajte léčbu hypertenze postupem doporučeným v tabulce 3.

Tabulka 3 Doporučený postup léčby hypertenze

Hodnota krevního tlaku (KT)	Doporučený postup
Systolický KT \geq 140 mmHg až $<$ 160 mmHg nebo diastolický KT \geq 90 mmHg až $<$ 100 mmHg	Pokračujte v podávání lenvatinibu a zahajte anihypertenzní léčbu, nebyla-li již zahájena. NEBO Pokračujte v podávání lenvatinibu a zvyšte dávku stávající antihypertenzní léčby nebo zahajte léčbu dalšími antihypertenzivy.
Systolický KT \geq 160 mmHg nebo diastolický KT \geq 100 mmHg navzdory optimální léčbě antihypertenzivy	1. Přerušete léčbu lenvatinibem. 2. Bude-li systolický KT \leq 150 mmHg a diastolický KT \leq 95 mmHg a pacient bude užívat stabilní dávku antihypertenzní léčby po dobu minimálně 48 hodin, obnovte léčbu lenvatinibem ve snížené dávce (viz bod 4.2).
Život ohrožující stavy (maligní hypertenze, neurologický deficit nebo hypertenzní krize)	Je indikována okamžitá intervence. Přerušete podávání lenvatinibu a zahajte odpovídající léčbu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby lenvatinibem a ještě jeden měsíc po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). V současné době není známo, zda lenvatinib v kombinaci s perorální antikoncepcí zvyšuje riziko tromboembolických příhod.

Proteinurie

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena proteinurie, která se obvykle objevovala v počáteční fázi léčby (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Je třeba pravidelně sledovat množství bílkovin v moči. Bude-li testovací proužek indikovat proteinurii \geq 2+, může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2). U pacientů léčených lenvatinibem byly hlášeny případy nefrotického syndromu. Léčba lenvatinibem se má ukončit v případě nefrotického syndromu.

Porucha funkce ledvin a renální selhání

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena porucha funkce ledvin a renální selhání (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Primárním identifikovaným rizikovým faktorem byla dehydratace a/nebo hypovolemie následkem gastrointestinální toxicity. Gastrointestinální toxicitu je třeba aktivně léčit, aby se snížilo riziko rozvoje poruchy funkce ledvin nebo renálního selhání. U pacientů užívajících léčiva působící na renin-angiotenzin aldosteronový systém je zapotřebí dbát opatrnosti vzhledem k možnému vyššímu riziku akutního renálního selhání při kombinované léčbě. Může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné počáteční dávku lenvatinibu upravit (viz body 4.2 a 5.2).

Srdeční dysfunkce

U pacientů léčených lenvatinibem bylo hlášeno srdeční selhání (< 1 %) a snížená ejekční frakce levé srdeční komory (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). U pacientů je nutné sledovat klinické příznaky nebo známky srdeční dekompenzace, neboť může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES*) / syndrom okcipitální reverzibilní leukoencefalopatie (*reversible posterior leucoencephalopathy syndrome – RPLS*)

U pacientů léčených lenvatinibem byl hlášen PRES (rovněž známý jako RPLS) (< 1 %; viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). PRES je neurologická porucha, která se může projevat bolestmi hlavy, záchvaty, letargií, zmateností, změněnou mentální funkcí, slepotou a jinými poruchami vidění nebo neurologickými poruchami. Může být přítomna lehká až těžká hypertenze. Pro potvrzení diagnózy PRES je nutné vyšetření pomocí magnetické rezonance. Je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku (viz bod 4.4, Hypertenze). U pacientů se známky nebo příznaky PRES může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita

Nežádoucí účinky související s játry, které byly nejčastěji hlášeny u pacientů léčených lenvatinibem, zahrnovaly zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy a zvýšení bilirubinu v krvi. U pacientů léčených lenvatinibem bylo hlášeno selhání jater a akutní hepatitida (< 1 %; viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Případy selhání jater byly zpravidla hlášeny u pacientů s progresivními jaterními metastázami. Funkční jaterní testy je nutné sledovat před zahájením léčby, následně každé 2 týdny po dobu prvních 2 měsíců a poté v průběhu léčby jednou za měsíc. V případě hepatotoxicity může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutné počáteční dávku lenvatinibu upravit (viz body 4.2 a 5.2).

Arteriální tromboembolie

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena arteriální tromboembolie (cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka a infarkt myokardu) (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Lenvatinib nebyl hodnocen u pacientů, u kterých se vyskytla arteriální tromboembolie v předcházejících 6 měsících, a proto je třeba jej u takových pacientů používat s opatrností. Rozhodnutí o léčbě má vycházet z posouzení přínosů a rizik u každého pacienta. Léčba lenvatinibem se má ukončit po arteriální trombotické příhodě.

Krvácení

Závažné krvácení související s nádorem, včetně fatálních hemoragických příhod, se objevilo v klinických studiích a bylo hlášeno po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Během sledování po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy závažného a fatálního krvácení z karotid u pacientů s anaplastickým karcinomem štítné žlázy (*anaplastic thyroid carcinoma – ATC*) častěji než u pacientů s DTC nebo jiným typem nádoru. Stupeň invaze/infiltrace nádoru do velkých cév (např. karotid) se má zvážit kvůli potenciálnímu riziku závažného krvácení spojeného se zmenšením/nekrózou nádoru po terapii lenvatinibem. Některé případy krvácení se objevily sekundárně po zmenšení nádoru a vytvoření píštěle, např. tracheozofageální píštěle. U některých pacientů s mozkovými metastázami nebo bez mozkových metastáz byly hlášeny případy fatálního intrakraniálního krvácení. Také byly hlášeny případy krvácení v jiných částech těla než mozku (např. v trachei, v břišní dutině, v plicích).

V případě krvácení může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu ukončit (viz bod 4.2, tabulka 2).

Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena gastrointestinální perforace a tvorba píštělí (viz bod 4.8). Ve většině případů se gastrointestinální perforace a tvorba píštělí objevily u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předchozí operace nebo radioterapie. V případě gastrointestinální perforace nebo píštělí může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

Píštěl mimo gastrointestinální trakt

U pacientů léčených lenvatinibem může být zvýšené riziko vzniku píštělí. Během klinických studií a po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy tvorby píštělí nebo jejich rozšíření, které zahrnovaly další části těla než žaludek nebo střeva (např. píštělí tracheálních, tracheoefageálních, ezofageálních, kožních, postihujících ženské pohlavní ústrojí). Kromě toho byl hlášen pneumotorax s jasným průkazem bronchopleurální píštěle nebo bez tohoto průkazu. Některá hlášení píštěle a pneumotoraxu byla spojena s regresí nádoru nebo nekrózou. Další přispívající rizikové faktory mohou být předchozí operace a radioterapie. Riziko pneumotoraxu mohou zvyšovat také plicní metastázy. U pacientů s píštělí se nemá zahájit podávání lenvatinibu, aby nedošlo ke zhoršení stavu, a podávání lenvatinibu se má trvale ukončit u pacientů s ezofageálním nebo tracheobronchiálním postižením a jakoukoliv píštělí 4. stupně (viz bod 4.2); ohledně přerušení a úpravy dávkování při řešení jiných příhod jsou dostupné omezené informace, ale bylo pozorováno zhoršení některých případů a je třeba dbát opatrnosti. Lenvatinib může jako další látky ze stejné třídy nepříznivě ovlivnit proces hojení ran.

Prodloužení QT intervalu

Prodloužení QT/QTc intervalu bylo u pacientů léčených lenvatinibem hlášeno s vyšší incidencí než u pacientů léčených placebem (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). U všech pacientů je třeba sledovat elektrokardiogramy, přičemž zvláštní pozornost se má věnovat pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT, s měštnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, včetně antiarytmik třídy Ia a III. Podávání lenvatinibu se musí přerušit v případě rozvoje prodloužení QT intervalu na více než 500 ms. V léčbě lenvatinibem se má pokračovat se sníženou dávkou, když se upraví prodloužení QTc na < 480 ms nebo výchozí hladinu.

Elektrolytové poruchy, jako například hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnezemie, zvyšují riziko prodloužení QT intervalu, a proto je u všech pacientů před zahájením léčby a poté pravidelně v průběhu léčby nutné monitorovat a korigovat abnormální hladiny elektrolytů. V průběhu léčby se má se zvážit pravidelné sledování EKG a elektrolytů (hořčiku, draslíku a vápníku). Hladina vápníku v krvi se musí sledovat nejméně jednou měsíčně a vápník se musí během léčby lenvatinibem v případě potřeby doplňovat. Podávání lenvatinibu se musí přerušit nebo se musí upravit dávkování v závislosti na závažnosti, přítomnosti změn EKG a přetrvávající hypokalcemii.

Porucha suprese tyreostimulačního hormonu / Porucha funkce štítné žlázy

Hypothyreóza byla hlášena u pacientů léčených lenvatinibem (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Funkce štítné žlázy se má monitorovat před zahájením léčby lenvatinibem a také pravidelně během této léčby. Hypothyreóza se léčí podle standardní lékařské praxe, aby se zachoval eutyroidní stav.

Lenvatinib narušuje exogenní supresi štítné žlázy (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Je třeba pravidelně kontrolovat hladiny tyreostimulačního hormonu (*thyroid stimulating hormone* – TSH) a upravit podávání tyreoidálních hormonů, aby se dosáhlo přiměřené hladiny TSH podle léčebného cíle pacienta.

Průjem

U pacientů léčených lenvatinibem byl často hlášen průjem, který se obvykle objevoval v počáteční fázi léčby (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků). Aby se předešlo dehydrataci, je třeba okamžitě zahájit odpovídající léčbu průjmu. Podávání lenvatinibu se musí přerušit v případě přetrvávání průjmu 4. stupně navzdory poskytnutí odpovídající léčby.

Komplikace hojení ran

Nebyly provedeny žádné studie účinku lenvatinibu na hojení ran. U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena porucha hojení ran. U pacientů podstupujících velkou chirurgickou proceduru je třeba zvážit dočasné přerušení podávání lenvatinibu. Klinické zkušenosti týkající se načasování opětovného zahájení podávání lenvatinibu po velké chirurgické proceduře jsou omezené. Proto má být rozhodnutí znovu zahájit podávání lenvatinibu po velké chirurgické proceduře založeno na klinickém posouzení dostatečného zhojení rány.

Zvláštní populace

U pacientů jiného než europoidního či asijského etnického původu a u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou dostupné omezené údaje. U těchto pacientů se má lenvatinib používat s opatrností, vzhledem ke snížené snášenlivosti lenvatinibu u pacientů asijského etnika a u starších pacientů (viz bod 4.8, Další zvláštní populace).

Neexistují žádné údaje o použití lenvatinibu ihned po sorafenibu nebo jiné protinádorové léčbě a může existovat riziko aditivních toxicit, pokud mezi léčbami není dodrženo přiměřené vymývací (wash out) období. Minimální vymývací (wash out) období v klinických studiích bylo 4 týdny.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na lenvatinib

Chemoterapeutika

Současné podání lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemělo žádný významný vliv na farmakokinetiku jakékoliv z těchto 3 látek.

Vliv lenvatinibu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A4

Klinická studie lékových interakcí (drug-drug interaction, DDI) u pacientů s rakovinou ukázala, že plazmatické koncentrace midazolamu (citlivý substrát CYP3A a Pgp) se v přítomnosti lenvatinibu nezměnily. Proto se neočekává žádná významná léková interakce mezi lenvatinibem a jinými substráty CYP3A4/Pgp.

Perorální antikoncepce

V současné době není známo, zda může lenvatinib snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto mají ženy užívající perorální hormonální antikoncepci používat ještě bariérovou ochranu (viz bod 4.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby lenvatinibem a ještě minimálně jeden měsíc po ukončení terapie vyvarovat otěhotnění a musí používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda může lenvatinib snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto mají ženy užívající perorální hormonální antikoncepci používat ještě bariérovou ochranu.

Těhotenství

Údaje o podávání lenvatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Lenvatinib byl embryotoxický a teratogenní při podání potkanům a králíkům (viz bod 5.3).

Lenvatinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to naprosto nezbytné a až po pečlivém zvážení potřeb matky a rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se lenvatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Lenvatinib a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka potkanů (viz bod 5.3).

Riziko pro kojenečného novorozence nebo děti nelze vyloučit, a proto je podávání lenvatinibu během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinky u člověka nejsou známy. U potkanů, psů a opic však byla pozorována testikulární a ovariální toxicita (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lenvatinib má kvůli nežádoucím účinkům, jako jsou únava a závratě, malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto příznaky, by měli při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil lenvatinibu v kombinaci s everolimem vychází z údajů získaných od 62 pacientů, což umožňuje charakterizovat pouze časté nežádoucí účinky léku u pacientů s RCC. Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě vycházejí z kombinace údajů o bezpečnosti 62 pacientů s RCC (viz bod 5.1) a 458 pacientů s DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v populacích pacientů s RCC a DTC (vyskytujícími se u $\geq 30\%$ pacientů) byly průjem (80,6 %), hypertenze (70,1 %)*, únava (59,7 %), snížená chuť k jídlu (53,7 %), snížení tělesné hmotnosti (52,6 %)*, zvracení (48,4 %), nauzea (45,2 %), proteinurie (38,9 %)*, stomatitida (36,9 %)*, bolest hlavy (35,8 %)*, dysfonie (35,6 %)*, syndrom palmoplantární erythrodysestázie (PPE) (34,1 %)*, periferní edém (33,9 %) a hypercholesterolemie (30,6 %). Hypertenze a proteinurie se obvykle vyskytují v časných fázích léčby lenvatinibem (viz body 4.4 a 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků; četnosti označené hvězdičkou byly zaznamenány u populace pacientů s DTC).

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly poruchy funkce ledvin a renální selhání (11,3 %), arteriální tromboembolie (3,9 %)*, srdeční selhání (1,6 %), krvácení do mozku (1,6 %), krvácení do intrakraniálního nádoru (0,7 %)*, PRES/RPLS (0,2 %)* a selhání jater (0,2 %)* (četnosti označené hvězdičkou byly zaznamenány u populace pacientů s DTC).

Ve studii RCC (viz bod 5.1) vedly nežádoucí účinky ke snížení dávek u 67,7 % pacientů a u 18 (29,0 %) pacientů byla léčba ukončena. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 5\%$), které vedly ke snížení dávek ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem, byly průjem (21,0 %), trombocytopenie (6,5 %) a zvracení (6,5 %).

Souhrn nežádoucích účinků ze studií RCC a DTC v tabulce

V klinických studiích u RCC a DTC byly pozorovány podobné nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky, které se vyskytují častěji u kombináční léčby než u monoterapie lenvatinibem, jsou hypotyreóza (včetně zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu v krvi), hypercholesterolemie a závažný průjem.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené při podávání lenvatinibu po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 4.

Frekvence jsou definovány takto:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
- Nemí známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem

Třídy orgánových systémů (Terminologie MedDRA [*])	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	Infekce močových cest		Perineální absces	
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^a	Lymfopenie ^a	Infarkt sleziny	
Endokrinní poruchy	Hypotyreóza ^{**} Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ^{‡**}			
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie [‡] Hypercholesterolemie ^{b**} Hypokalemie Snížená chuť k jídlu Snížení tělesné hmotnosti	Dehydratace Hypomagnezemie ^b		
Psychiatrické poruchy	Insomnie			
Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy Dysgeuzie	Cévní mozková příhoda	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie Monoparéza Tranzitorní ischemická ataka	
Srdeční poruchy		Infarkt myokardu ^{c,†} Srdeční selhání Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu Snížení ejekční frakce		
Cévní poruchy	Krvácení ^{d, †, ‡} Hypertenze ^{e, ‡} Hypotenze		Aortální disekce ^{***}	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Plicní embolie [†]	Pneumotorax	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{†***} Gastrointestinální a břišní bolest ^f Zvracení Nauzea Zánět v dutině ústní ^g Bolest v dutině ústní ^h Zácpa Dyspepsie Sucho v ústech	Anální píštěl Flatulence Zvýšená hladina lipáz Zvýšená hladina amyláz	Pankreatitida	

Třídy orgánových systémů (Terminologie MedDRA*)	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená aspartátaminotransferáza [†] Hypoalbuminemie [‡] Zvýšená alaninaminotransferáza [†] Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Abnormální jaterní funkce Zvýšená gamaglutamyltransferáza ^k Zvýšený bilirubin v krvi [†] Cholecystitida	Hepatoceulární poškození/hepatitida ⁱ	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Syndrom palmoplantární erythrodysestézie Palmární erytém Vyrážka Alopecie	Hyperkeratóza		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad Artralgie Myalgie Bolest v končetině Muskuloskeletální bolest			
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie [‡]	Renální selhání ^{j, †, ‡} Porucha funkce ledvin [‡] Zvýšení kreatininu v krvi Zvýšení močoviny v krvi	Nefrotický syndrom	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Astenie Periferní edém	Malátnost	Porucha hojení ^{***}	Píštěl mimo gastro-intestinální trakt ^k

*: Slovník lékařské terminologie pro regulační činnosti (MedDRA) verze 17.1. Preferované termíny byly přiřazeny do třídy orgánových systémů (SOC) nejrelevantnější pro cílový orgán.

** : Tyto nežádoucí účinky se vyskytují častěji u kombinační léčby ve srovnání s monoterapií lenvatinibem.

***: Zjištěno při podávání lenvatinibu po uvedení přípravku na trh.

†: Zahrnuje případy s fatálními následky.

‡: Podrobnější charakteristika viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků.

Následující pojmy byly zkombinovány:

- a: Trombocytopenie zahrnuje trombocytopenii a snížení počtu trombocytů. Lymfopenie zahrnuje lymfopenii a snížení počtu lymfocytů.
- b: Hypomagnezemie zahrnuje hypomagnezemií a snížení hořčíku v krvi. Hypercholesterolemie zahrnuje hypercholesterolemii a zvýšení cholesterolu v krvi.
- c: Infarkt myokardu zahrnuje infarkt myokardu a akutní infarkt myokardu.
- d: Krvácení zahrnuje epistaxi, hemoptýzu, hematurii, kontuzi, hematochezii, krvácení z dásně, petechie, plicní krvácení, rektální krvácení, přítomnost krve v moči, hematoma, vaginální krvácení, krvácení

- spojivky, hemoroidální krvácení, intrakraniální nádorové krvácení, krvácení hrtanu, ekchymózu, zvýšenou náchylnost k tvoření modřin, krvácení po výkonu, purpuru, krvácení kůže, rupturu aneurysmatu, arteriální krvácení, oční krvácení, žaludeční krvácení, hemoragickou gastroduodenitidu, gastrointestinální krvácení, hematemézu, hemoragii, hemoragickou mozkovou příhodu, melenu, metroragii, krvácení nehtového lůžka, hemotorax, postmenopauzální krvácení, hemoragickou proktitidu, renální hematom, krvácení ze sleziny, třískovité hemoragie, subarachnoidální krvácení, krvácení z trachey a nádorové krvácení.
- e: Hypertenze zahrnuje hypertenzi, hypertenzní krizi, zvýšení diastolického krevního tlaku a zvýšení krevního tlaku.
- f: Gastrointestinální a břišní bolest zahrnuje břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní citlivost, epigastrický diskomfort a gastrointestinální bolest.
- g: Zánět v dutině ústní zahrnuje aftózní vřed, stomatitidu, glositidu, vřed úst a zánět sliznice.
- h: Bolest v dutině ústní zahrnuje bolest v dutině ústní, glosodynii a orofaryngeální bolest.
- i: Hepatocelulární poškození a hepatitida zahrnuje polékové poškození jater, jaterní steatózu a cholestatické poranění jater.
- j: Renální selhání zahrnuje akutní prerenální selhání, renální selhání, akutní poškození ledvin a renální tubulární nekrózu.
- k: Píštěle mimo gastrointestinální trakt zahrnují případy píštělí, které se vyskytly mimo žaludek a střevo, jako píštěle tracheální, tracheozofageální, ezofageální, postihující ženské pohlavní ústrojí a kožní píštěl.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypertenze (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) byla hypertenze hlášena u 41,9 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem (incidence hypertenze 3. a 4. stupně byla 12,9 %) a u 10,0 % pacientů ve skupině léčené everolimem (incidence hypertenze 3. a 4. stupně byla 2,0 %). Medián doby do nástupu u pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem byl 4,9 týdne (všechny stupně) a 6,9 týdne (stupeň ≥ 3).

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byla hypertenze (zahrnující hypertenzi, hypertenzní krizi, zvýšení diastolického krevního tlaku a zvýšení krevního tlaku) hlášena u 72,8 % pacientů léčených lenvatinibem a u 16 % pacientů léčených placebem. Medián doby do nástupu u pacientů léčených lenvatinibem byl 16 dní. Reakce 3. nebo vyššího stupně (včetně 1 reakce 4. stupně) se objevily u 44,4 % pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání s 3,8 % pacientů léčených placebem. Ve většině případů reakce ustoupily nebo odezněly po přerušení léčby nebo snížení dávky, ke kterému bylo přistoupeno u 13,0 %, resp. 13,4 % pacientů. Hypertenze vedla k trvalému ukončení léčby u 1,1 % pacientů.

Proteinurie (viz bod 4.4)

V studii RCC (viz bod 5.1) byla proteinurie hlášena u 30,6 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem (u 8,1 % z nich byl stupeň ≥ 3) a u 14,0 % pacientů ve skupině léčené everolimem (u 2,0 % z nich byl stupeň ≥ 3). Medián doby do nástupu proteinurie byl ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem 6,1 týdne (všechny stupně) a 20,1 týdne (stupeň ≥ 3). U 4,8 % pacientů vedla proteinurie k trvalému ukončení léčby.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byla proteinurie hlášena u 33,7 % pacientů léčených lenvatinibem a u 3,1 % pacientů léčených placebem. Medián doby do nástupu byl 6,7 týdne. Reakce 3. stupně se objevily u 10,7 % pacientů léčených lenvatinibem; u pacientů léčených placebem se neobjevily žádné. Ve většině případů reakce ustoupily nebo odezněly po přerušení léčby nebo snížení dávky, ke kterému bylo přistoupeno u 16,9 %, resp. 10,7 % pacientů. Proteinurie vedla k trvalému ukončení léčby u 0,8 % pacientů.

Renální selhání a porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) se u 8,1 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem rozvinulo renální selhání a u 3,2 % se rozvinula porucha funkce ledvin (u 9,7 % pacientů se objevily případy 3. stupně renálního selhání nebo poruchy funkce ledvin). Ve skupině léčené everolimem v monoterapii se u 2,0 % pacientů rozvinulo renální selhání (2,0 % z nich bylo 3. stupně).

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) u 5,0 % pacientů došlo k rozvoji renálního selhání a u 1,9 % pacientů k poruše funkce ledvin (3,1 % pacientů mělo stupeň renálního selhání nebo poruchy funkce ledvin ≥ 3). Ve skupině s placebem došlo k rozvoji renálního selhání nebo poruchy funkce ledvin u 0,8 % pacientů (u 0,8 % z nich byl stupeň ≥ 3).

Srdeční dysfunkce (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) byl hlášen pokles ejekční frakce/srdeční selhání u 4,8 % pacientů (u 3,2 % z nich byl stupeň ≥ 3) ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem a u 4,0 % pacientů ve skupině léčené everolimem (u 2,0 % z nich byl stupeň ≥ 3). Medián doby do poklesu ejekční frakce a srdečního selhání byl ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem 15,7 týdne (všechny stupně) a 32,8 týdne (stupeň ≥ 3).

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byl hlášen pokles ejekční frakce/srdeční selhání u 6,5 % pacientů (u 1,5 % z nich byl stupeň ≥ 3) ve skupině léčené lenvatinibem a u 2,3 % pacientů ve skupině s placebem (u žádného z nich nebyl stupeň ≥ 3).

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) / syndrom okcipitální reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) se ve skupině léčené lenvatinibem objevil 1 případ PRES (stupeň 3), vyskytnul se po 18,4 týdnu léčby. Ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem ani ve skupině léčené everolimem v monoterapii nebyly hlášeny žádné případy.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byla 1 příhoda PRES (stupeň 2) ve skupině léčené lenvatinibem a žádné hlášení ve skupině s placebem.

Mezi 1 166 pacienty léčenými lenvatinibem byly 4 případy (0,3 %) PRES (0,3 % byly 3. nebo 4. stupně), z nichž po léčbě a/nebo vynechání dávky nebo trvalém přerušení podávání všechny odezněly.

Hepatotoxicita (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) byly ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s játry zvýšení jaterních enzymů, včetně zvýšení alaninaminotransferázy (9,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (4,8 %), zvýšení alkalické fosfatázy (4,8 %) a zvýšení bilirubinu v krvi (3,2 %). Medián doby do nástupu jaterních příhod byl ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem 6,7 týdne (všechny stupně) a 14,2 týdne (stupeň ≥ 3). Reakce související s játry 3. stupně se objevily u 3,2 % pacientů léčených lenvatinibem s everolimem. Reakce související s játry vedly k přerušení léčby u 1,6 % pacientů, k úpravě dávkování u 1,6 % pacientů a k trvalému ukončení léčby u 3,2 % pacientů.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s játry hypoalbuminémie (9,6 % lenvatinib vs. 1,5 % placebo) a zvýšení jaterních enzymů, včetně zvýšení alaninaminotransferázy (7,7 % lenvatinib vs. 0 placebo), zvýšení aspartátaminotransferázy (6,9 % lenvatinib vs. 1,5 % placebo) a zvýšení bilirubinu v krvi (1,9 % lenvatinib vs. 0 placebo). Medián doby do nástupu jaterních reakcí u pacientů léčených lenvatinibem byl 12,1 týdne. Reakce související s játry 3. nebo vyššího stupně (včetně 1 případu selhání jater 5. stupně) se objevily u 5,4 % pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání s 0,8 % pacientů léčených placebem. Reakce související s játry vedly k přerušení léčby u 4,6 % pacientů, k úpravě dávkování u 2,7 % pacientů a k trvalému ukončení léčby u 0,4 % pacientů.

Mezi 1 166 pacienty léčenými lenvatinibem byly 3 případy (0,3 %) selhání jater, všechny s fatálními následky. K jednomu případu došlo u pacienta, který neměl jaterní metastázy. Rovněž se objevil případ akutní hepatitidy u pacienta bez jaterních metastáz.

Arteriální tromboembolie (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) zaznamenalo 1,6 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem případy arteriální tromboembolie. Doba do nástupu byla 69,9 týdne. Ve skupině léčené everolimem byla arteriální tromboembolie hlášena u 6,0 % pacientů (4,0 % z nich byl stupeň ≥ 3). Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byly hlášeny případy arteriální tromboembolie u 5,4 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem a u 2,3 % pacientů ve skupině užívající placebo.

Mezi 1 166 pacienty léčenými lenvatinibem bylo 5 případů (0,4 %) arteriální tromboembolie (3 případy infarktu myokardu a 2 případy cévní mozkové příhody) s fatálními následky.

Krvácení (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) bylo krvácení hlášeno u 38,7 % pacientů (8,1 % z nich bylo stupeň ≥ 3) ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem. Mezi reakce, které se objevily s incidencí $\geq 2,0$ % patřily: epistaxe (22,6 %), hematurie (4,8 %), hematomy (3,2 %), žaludeční krvácení (3,2 %). Medián doby do nástupu u pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem byl 10,2 týdne (všechny stupně) a 7,6 týdne (stupeň ≥ 3). Incidence závažného krvácení byla 4,8 % (krvácení do mozku, žaludeční krvácení a hemarthros). Reakce související s příhodami krvácení vedly k přerušení léčby u 3,2 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem. Vyskytnul se jeden případ fatálního krvácení do mozku ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem a jeden případ fatálního intrakraniálního krvácení ve skupině léčené lenvatinibem.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) bylo krvácení hlášeno u 34,9 % pacientů léčených lenvatinibem (1,9 % bylo ≥ 3 . stupně) oproti 18,3 % pacientů léčených placebem (3,1 % bylo ≥ 3 . stupně). Mezi reakce, které se objevily s incidencí $\geq 0,75$ % v porovnání s placebem patřily: epistaxe (11,9 %), hematurie (6,5 %), kontuze (4,6 %), krvácení z dásně (2,3 %), hematochezie (2,3 %), rektální krvácení (1,5 %), hematom (1,1 %), hemoroidální krvácení (1,1 %), laryngeální krvácení (1,1 %), petechie (1,1 %) a intrakraniální nádorové krvácení (0,8 %). Během této studie se mezi 16 pacienty, kterým byl podáván lenvatinib a na začátku studie měli metastázy v CNS, vyskytl 1 případ fatálního intrakraniálního krvácení.

Medián doby do prvního nástupu u pacientů léčených lenvatinibem byl 10,1 týdne. Mezi pacienty léčenými lenvatinibem a pacienty léčenými placebem nebyly pozorovány žádné rozdíly v incidenci závažných reakcí (3,4 % vs. 3,8 %), reakcí vedoucích k předčasnému ukončení léčby (1,1 % vs. 1,5 %), reakcí vedoucích k přerušení léčby (3,4 % vs. 3,8 %) nebo ke snížení dávky (0,4 % vs. 0).

Mezi 1 166 pacienty léčenými lenvatinibem bylo u 2 % pacientů hlášeno krvácení 3. nebo vyššího stupně, u 3 pacientů (0,3 %) se objevilo krvácení 4. stupně a u 5 pacientů (0,4 %) reakce 5. stupně, včetně arteriálního krvácení, hemoragické cévní mozkové příhody, intrakraniálního nádorového krvácení, hemoptýzy a nádorového krvácení.

Hypokalcemie (viz bod 4.4, Prodloužení QT intervalu)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) byla hypokalcemie hlášena u 8,1 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem (u 3,2 % z nich byl stupeň ≥ 3) a 4,0 % pacientů ve skupině léčené everolimem (u žádného z nich nebyl stupeň ≥ 3). Medián doby do nástupu hypokalcemie u pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem byl 28,3 týdne (všechny stupně) a 45,9 týdne (stupeň ≥ 3). Vyskytnul se jeden případ nežádoucího účinku souvisejícího s léčbou (TEAE – *treatment-emergent adverse event*) 4. stupně. Žádná příhoda hypokalcemie nevyžadovala snížení dávkování nebo přerušení léčby a u žádného pacienta nebyla kvůli hypokalcemii léčba trvale ukončena.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byla hypokalcemie hlášena u 12,6 % pacientů léčených lenvatinibem oproti žádnému případu ve skupině léčené placebem. Medián doby do prvního nástupu u pacientů léčených lenvatinibem byl 11,1 týdne. Reakce 3. nebo 4. stupně závažnosti se objevily u 5,0 % pacientů léčených lenvatinibem; u pacientů léčených placebem se neobjevily žádné. Většina reakcí odezněla po podpůrné léčbě, aniž by muselo dojít k přerušení léčby nebo snížení dávky; ke kterému bylo přikročeno u 1,5 %, resp. 1,1 % pacientů; u 1 pacienta s hypokalcemií 4. stupně byla léčba trvale ukončena.

Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) se ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem objevilo 1,6 % případů apendicitidy s perforací (3. stupně), ve skupině léčené lenvatinibem nebo everolimem nebyly hlášeny žádné případy.

Ve studii DTC byly hlášeny případy gastrointestinální perforace nebo tvorby píštělí u 1,9 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem a u 0,8 % pacientů ve skupině užívající placebo.

Fistuly mimo gastrointestinální trakt (viz bod 4.4)

Používání lenvatinibu bylo spojeno s případy tvorby píštělí včetně reakcí končících úmrtím. Případy píštělí v jiných částech těla než žaludku a střevě byly pozorovány u různých indikací. Reakce byly hlášeny v různých fázích během léčby v rozmezí od dvou týdnů do více než 1 roku od zahájení podávání lenvatinibu. Medián latence je přibližně 3 měsíce.

Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) byl hlášen nárůst QTc intervalu o více než 60 ms u 11 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem. Incidence QTc intervalu delšího než 500 ms byla ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem 6 %. Prodloužení QTc intervalu delšího než 500 ms nebo nárůst o více než 60 ms nebyly ve skupině léčené everolimem hlášeny.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) bylo hlášeno prodloužení QT/QTc intervalu u 8,8 % pacientů léčených lenvatinibem a u 1,5 % pacientů léčených placebem. Incidence QT intervalu delšího než 500 ms byla ve skupině léčené lenvatinibem 2 % oproti žádnému zaznamenanému případu ve skupině léčené placebem.

Zvýšený tyreostimulační hormon v krvi (viz bod 4.4, Porucha suprese tyreostimulačního hormonu / Porucha funkce štítné žlázy)(viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) se hypotyreóza vyskytla u 24 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem a u 2 % pacientů ve skupině léčené everolimem. Všechny příhody hypotyreózy ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem byly 1. nebo 2. stupně. U pacientů s normální výchozí hladinou TSH bylo po zahájení léčby pozorováno zvýšení hladiny TSH u 60,5 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem ve srovnání s žádným pacientem ve skupině léčené pouze everolimem.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) mělo 88 % všech pacientů výchozí hladinu TSH nižší nebo rovnu 0,5 mU/l. U pacientů s normální výchozí hladinou TSH bylo po zahájení léčby pozorováno zvýšení hladiny TSH nad 0,5 mU/l u 57 % pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání se 14 % pacientů léčených placebem.

Průjem (viz bod 4.4)

Ve studii RCC (viz bod 5.1) byl hlášen průjem u 80,6 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem (u 21,0 % z nich byl stupeň ≥ 3) a u 34,0 % pacientů ve skupině léčené everolimem (u 2,0 % z nich byl stupeň ≥ 3). Medián doby do nástupu byl ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem 4,1 týdne (všechny stupně) a 8,1 týdne (stupeň ≥ 3). Průjem byl nejčastější příčinou přerušování podávání nebo snížení dávky a navzdory snížení dávky docházelo k opakovanému výskytu. Průjem byl důvodem k ukončení léčby u jednoho pacienta.

Ve studii DTC (viz souhrn údajů o přípravku Lenvima) byl průjem hlášen u 67,4 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem (u 9,2 % z nich byl stupeň ≥ 3) a u 16,8 % pacientů ve skupině s placebem (u žádného z nich nebyl stupeň ≥ 3).

Pediatrická populace

Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Další zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů s RCC ve věku ≥ 75 let jsou dostupné omezené údaje. Nicméně u pacientů s DTC ve věku ≥ 75 let byla větší pravděpodobnost výskytu hypertenze 3. nebo 4. stupně, proteinurie, snížené chutě k jídlu a dehydratace.

Pohlaví

U pacientů s DTC, se u žen více vyskytovala hypertenze (včetně hypertenze 3. nebo 4. stupně), proteinurie a PPE, zatímco u mužů se častěji vyskytovala snížená ejekční frakce, gastrointestinální perforace a tvorba píštělí.

Etnický původ

U pacientů asijského etnického původu s RCC jsou dostupné omezené údaje. Nicméně incidence periferního edému, hypertenze, únavy, PPE, proteinurie, trombocytopenie a zvýšeného tyreostimulačního hormonu v krvi byla vyšší u pacientů asijského etnického původu s DTC ve srovnání s pacienty europoidního etnika.

Hypertenze ve výchozím stavu

U pacientů s DTC, u kterých se vyskytla hypertenze ve výchozím stavu, byla incidence hypertenze, proteinurie, průjmu a dehydratace 3. nebo 4. stupně vyšší a tito pacienti zaznamenali více závažných případů dehydratace, hypotenze, plicní embolie, maligní pleurální efuze, atriální fibrilace a gastrointestinálních příznaků (bolest břicha, průjem a zvracení). U pacientů s RCC, u kterých se vyskytla hypertenze ve výchozím stavu, byla vyšší incidence dehydratace, únavy a hypertenze 3. nebo 4. stupně.

Diabetes mellitus ve výchozím stavu

U pacientů s RCC, u kterých se vyskytl diabetes mellitus ve výchozím stavu, byla vyšší incidence hypertenze, hypertriacylglycerolémie a akutního renálního selhání 3. nebo 4. stupně.

Porucha funkce jater

U pacientů s RCC, u kterých se vyskytla porucha funkce jater, jsou dostupné omezené údaje. Nicméně u pacientů s DTC, u kterých se vyskytla porucha funkce jater ve výchozím stavu, byla vyšší incidence hypertenze a PPE a vyšší incidence hypertenze, astenie, únavy a hypokalcemie 3. nebo 4. stupně ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s DTC, u kterých se vyskytla porucha funkce ledvin ve výchozím stavu, byla vyšší incidence hypertenze, proteinurie, únavy, stomatitidy, periferního edému, trombocytopenie, dehydratace, prodlouženého QT intervalu na elektrokardiogramu, hypotyreózy, hyponatremie, zvýšeného tyreostimulačního hormonu v krvi a pneumonie 3. nebo 4. stupně ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U těchto pacientů byla také zaznamenána vyšší incidence renálních reakcí a tendence k vyšší incidenci jaterních reakcí. U pacientů s RCC, u kterých se vyskytla porucha funkce ledvin ve výchozím stavu, byla vyšší incidence únavy 3. stupně.

Pacienti s tělesnou hmotností < 60 kg

U pacientů s RCC, jejichž tělesná hmotnost je < 60 kg, jsou dostupné omezené údaje. Nicméně u pacientů s DTC a s nízkou tělesnou hmotností (< 60 kg) byla zaznamenána vyšší incidence PPE, proteinurie a hypokalcemie a hyponatremie 3. nebo 4. stupně a tendence k vyšší incidenci snížené chuti k jídlu 3. nebo 4. stupně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávky lenvatinibu podávaného v klinických studiích byly 32 mg a 40 mg denně. V klinických studiích se také objevily náhodné chyby v medikaci vedoucí k jednorázovým dávkám 40 až 48 mg. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky při těchto dávkách byly hypertenze, nauzea, průjem, únava, stomatitida, proteinurie, bolest hlavy a zhoršení PPE. Byly rovněž hlášeny případy předávkování lenvatinibem zahrnující jednorázová podání 6 až 10násobku doporučené denní dávky. Tyto případy byly spojeny s výskytem nežádoucích účinků ve shodě se známým bezpečnostním profilem lenvatinibu (tj. renální a srdeční selhání) nebo byly bez nežádoucích účinků.

Na předávkování lenvatinibem neexistuje žádné specifické antidotum. V případě podezření na předávkování se má přerušit podávání lenvatinibu a poskytnout vhodná podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy, ATC kód: L01XE29

Mechanismus účinku

Lenvatinib je inhibitor receptorové tyrosinkinázy (RTK), který selektivně inhibuje kinázovou aktivitu receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), kromě jiných RTK souvisejících s proangiogenní a onkogenní dráhou, včetně receptorů pro růstový faktor pro fibroblasty FGFR1, 2, 3 a 4, receptoru pro růstový faktor pro krevní destičky PDGFR α , KIT a RET. Kombinace lenvatinibu a everolimu vykazovala zvýšenou antiangiogenní a protinádorovou aktivitu, prokázanou sníženou proliferací lidských endoteliálních buněk, tvorbou tubulů a signalizací VEGF *in vitro* a větší zmenšení objemu nádoru u myších xenograftových modelů lidského karcinomu ledvin, než každý lék samostatně.

Přestože mechanismus účinku pro hypertenzi nebyl studován přímo s lenvatinibem, předpokládá se, že je zprostředkován inhibicí VEGFR2 v endoteliálních buňkách cév. Podobně přestože nebyl přímo studován, se předpokládá, že mechanismus účinku pro proteinurii je zprostředkován down regulací VEGFR1 a VEGFR2 v podocytech glomerulu.

Mechanismus účinku pro hypotyreózu není zcela objasněn.

Mechanismus účinku kombinace související se zhoršováním hypercholesterolemie nebyl přímo studován a není plně objasněn.

Ačkoliv neproběhly konkrétní studie, předpokládá se, že mechanismus účinku kombinace související se zhoršováním průjmu je zprostředkován poruchou funkce střeva související s mechanismy účinku jednotlivých léčiv – inhibicí VEGF/VEGFR a c-KIT lenvatinibem a inhibicí mTOR/NHE3 everolimem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Multicentrická, randomizovaná, nezaslepená klinická studie byla provedena za účelem stanovení bezpečnosti a účinnosti lenvatinibu podávaného samostatně nebo v kombinaci s everolimem u subjektů s neresekovatelným pokročilým nebo metastatickým RCC. Studie se skládala z části fáze 1b zjištění dávky a z části fáze 2. Fáze 1b zahrnovala 11 pacientů, kteří užívali kombinaci 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu. Do části fáze 2 bylo zahrnuto celkem 153 pacientů s neresekovatelným pokročilým nebo metastatickým RCC po 1 předcházející léčbě cílené na VEGF. Celkem 62 pacientů užívalo kombinaci lenvatinibu a everolimu v doporučené dávce. U pacientů bylo mimo jiné vyžadováno, aby měli histologicky potvrzený RCC převážně ze světlých buněk, radiografický průkaz progresu onemocnění s použitím kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů ve verzi 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST 1.1*), jednu předcházející léčbu cílenou na VEGF a skóre (*Performance Status – PS*) ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) hodnoty 0 nebo 1.

Pacienti byli v poměru 1:1:1 náhodně rozřazeni do jedné ze tří skupin: 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu, 24 mg lenvatinibu nebo 10 mg everolimu. Pacienti byli stratifikováni podle hladiny hemoglobinu (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl pro muže a $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl pro ženy) a korigované hladiny vápníku v séru (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl). Medián průměrné denní dávky ve skupině s kombinací byl 13,5 mg lenvatinibu (75,0 % zamýšlené dávky 18 mg) a 4,7 mg everolimu (93,6 % zamýšlené dávky 5 mg) na subjekt. Konečná úroveň dávky pro pacienty ve skupině s kombinací byla 18 mg u 29 % pacientů, 14 mg u 31 % pacientů, 10 mg u 23 % pacientů, 8 mg u 16 % pacientů a 4 mg u 2 % pacientů.

Ze 153 náhodně rozdělených pacientů bylo 73 % mužů, medián věku byl 61 let, 37 % bylo ve věku 65 let a starších, 7 % bylo ve věku 75 let a starších a 97 % bylo europoidního etnického původu. Metastázy byly přítomny u 95 % pacientů a neresekovatelné pokročilé stádium onemocnění bylo přítomno u 5 %. Všichni pacienti měli výchozí skóre ECOG o hodnotě 0 (55 %) nebo 1 (45 %) s podobným rozložením ve všech třech skupinách. Špatný rizikový profil podle MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer*) byl pozorován u 39 % pacientů ve skupině užívající lenvatinib a everolimus, 44 % ve skupině užívající lenvatinib a 38 %

ve skupině užívající everolimus. Špatný rizikový profil podle IMDC (*International mRCC Database Consortium*) byl pozorován u 20 % pacientů ve skupině užívající lenvatinib a everolimus, u 23 % pacientů ve skupině užívající lenvatinib a u 24 % pacientů ve skupině s everolimem. Medián doby od diagnózy do podání první dávky byl 32 měsíců ve skupině léčené lenvatinibem a everolimem, 33 měsíců ve skupině léčené lenvatinibem a 26 měsíců ve skupině léčené everolimem. Všichni pacienti byli předtím léčeni 1 inhibítorem VEGF; 65 % sunitinibem, 23 % pazopanibem, 4 % tivozanibem, 3 % bevacizumabem, 2 % sorafenibem a 2 % axitinibem.

Primárním ukazatelem účinnosti, založeným na hodnocení odpovědi tumoru řešitelem, bylo přežití bez progresse onemocnění (*progression free survival – PFS*) u skupiny užívající lenvatinib a everolimus vs. skupiny užívající everolimus a u skupiny užívající lenvatinib vs. skupiny užívající everolimus. Dalšími ukazateli účinnosti byly celkové přežití (*overall survival – OS*) a řešitelem hodnocený výskyt objektivních odpovědí (*objective response rate – ORR*). Hodnocení tumoru byla provedena podle kritérii RECIST 1.1.

Skupina užívající lenvatinib a everolimus vykazovala statisticky signifikantní a klinicky významné zlepšení PFS ve srovnání se skupinou užívající everolimus (viz tabulka 5 a obrázek 1). Na základě výsledků post-hoc exploratorní analýzy u omezeného počtu pacientů v každé podskupině byl pozitivní účinek na PFS pozorován nezávisle na tom, jaký inhibitor VEGF byl použit v předchozí terapii: sunitinib (poměr rizik [HR] = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] nebo jiné terapie (HR = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). Skupina užívající lenvatinib také vykazovala zlepšení PFS ve srovnání se skupinou užívající everolimus. Celkové přežití bylo delší ve skupině užívající lenvatinib a everolimus (viz tabulka 5 a obrázek 2). Studie neměla za cíl analyzovat celkové přežití.

Účinek léčby kombinací na PFS a ORR byl také potvrzen retrospektivním nezávislým post-hoc zaslepeným přezkoumáním snímků. Skupina užívající lenvatinib a everolimus vykazovala statisticky signifikantní a klinicky významné zlepšení PFS ve srovnání se skupinou užívající everolimus. Výsledky ORR se shodovaly s hodnocením řešitele, 35,3 % ve skupině užívající lenvatinib a everolimus s jednou úplnou odpovědí a 17 částečnými odpověďmi; žádný subjekt neměl objektivní odpověď ve skupině užívající everolimus ($P < 0,0001$) ve prospěch skupiny užívající lenvatinib a everolimus.

Tabulka 5 Výsledky hodnocení účinnosti u karcinomu ledvin

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (n=51)	lenvatinib 24 mg (n=52)	everolimus 10 mg (n=50)
Přežití bez progresse onemocnění (PFS)^a dle hodnocení řešitele			
Medián PFS v měsících (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Poměr rizik (99% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
Hodnota p lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,0005	-	-
Přežití bez progresse onemocnění (PFS)^a dle retrospektivního nezávislého post-hoc hodnocení			
Medián PFS v měsících (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Poměr rizik (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
Hodnota p lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,003	-	-

Celkové přežití^c			
Počet případů úmrtí, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medián celkového přežití, v měsících (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Poměr rizik (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Výskyt objektivních odpovědí n (%) dle hodnocení řešitele			
Úplné odpovědi	1 (2)	0	0
Částečné odpovědi	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Výskyt objektivních odpovědí	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilní onemocnění	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Doba trvání odpovědi, měsíce, medián (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Hodnocení tumoru bylo založeno na kritériích RECIST 1.1. Datum uzávěrky údajů = 13. června 2014
 Procenta jsou vypočtena pomocí celkového počtu subjektů v úplném analyzovaném souboru
 v odpovídající léčené skupině.

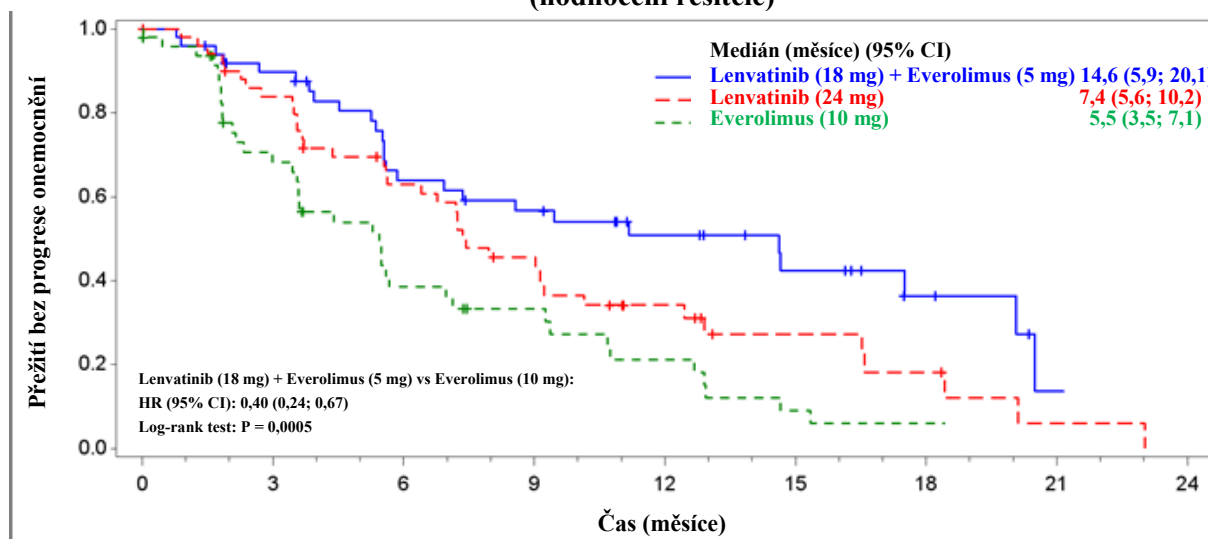
CI = interval spolehlivosti; NE = neodhadnutelné

^aBodové odhady jsou vypočteny pomocí Kaplan-Meierovy metody; 95% CI vycházejí z Greenwoodova vzorce s využitím log-log transformace.

^bStratifikovaný poměr rizik je vypočten pomocí stratifikovaného regresního Coxova modelu zahrnujícího léčbu jako kovarianční faktor a hemoglobin a korigovanou hladinu vápníku v séru jako *strata*. Efronova metoda byla použita pro korekci událostí probíhajících ve stejném čase.

^cDatum uzávěrky údajů = 31. července 2015

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresse onemocnění (hodnocení řešitele)



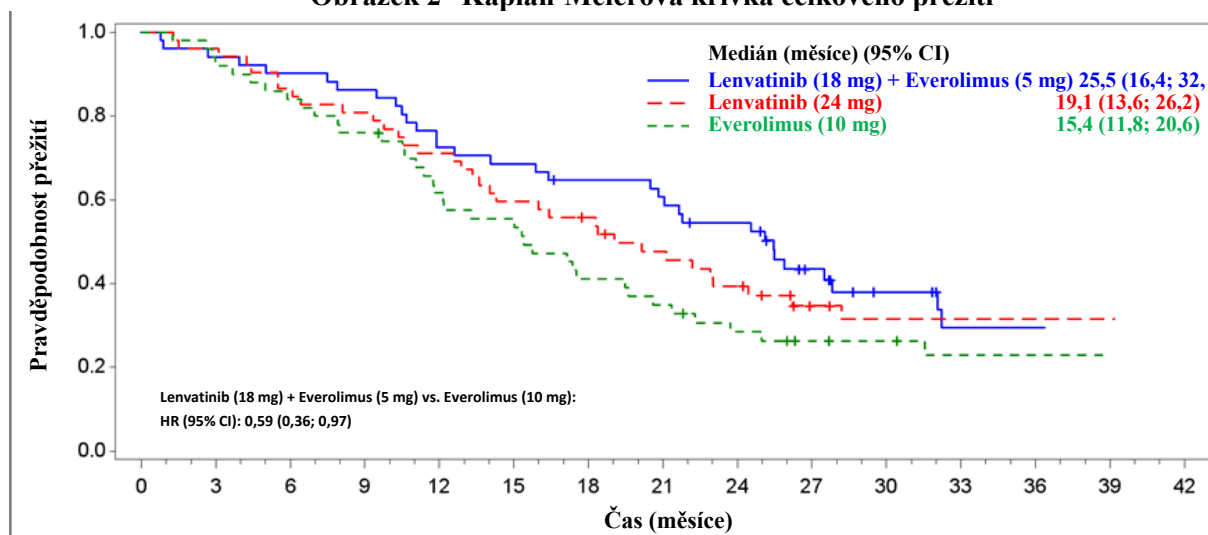
Počet pacientů v riziku:

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 uzávěrky údajů: 13. června 2014

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka celkového přežití



Počet pacientů v riziku:

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

L(18 mg) + E(5 mg) = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg) = Lenvatinib 24 mg; E(10 mg) = Everolimus 10 mg
Datum uzávěrky údajů: 31. července 2015

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s lenvatinibem u všech podskupin pediatrické populace s karcinomem ledvin (*renal cell carcinoma – RCC*).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry lenvatinibu byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů, dospělých subjektů s poruchou funkce jater, poruchou funkce ledvin a solidními nádory.

Absorpce

Lenvatinib je rychle absorbován po perorálním podání s t_{max} zpravidla pozorovaným od 1 do 4 hodin po podání dávky. Jídlo nemá vliv na rozsah absorpce, zpomaluje ale rychlost absorpce. Maximální plazmatická koncentrace při podání zdravým dobrovolníkům spolu s jídlem je opožděna o 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost nebyla u člověka stanovena; údaje ze studie hmotnostní bilance však naznačují, že je v řádu 85 %.

Distribuce

Vazba lenvatinibu *in vitro* na lidské plazmatické proteiny je vysoká a pohybuje se od 98 % do 99 % (0,3-30 µg/ml, lenvatinib-mesilát). Tato vazba byla hlavně na albumin s menší vazbou na α1-kyselý glykoprotein a γ-globulin.

In vitro se poměr koncentrace lenvatinibu v krvi ke koncentraci v plazmě pohyboval od 0,598 do 0,608 (0,1-10 µg/ml, lenvatinib-mesilát).

In vitro studie naznačují, že lenvatinib je substrátem P-glykoproteinu a BCRP. Lenvatinib prokazuje minimální nebo neprokazuje žádnou inhibiční aktivitu vůči transportní činnosti zprostředkované P-gp a BCRP. Podobně nebyla pozorována žádná indukce exprese P-gp mRNA. Lenvatinib není substrátem OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 nebo BSEP. V lidském jaterním cytosolu lenvatinib neinhiboval aktivitu aldehyd-oxidázy.

U pacientů se medián hodnoty zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) první dávky pohyboval v rozmezí 50,5 l až 92 l a byl obecně konzistentní ve všech skupinách s dávkami od 3,2 mg do 32 mg. Analogický zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu (V_z/F_{ss}) byl rovněž obecně konzistentní a pohyboval se od 43,2 l do 121 l.

Biotransformace

Bylo prokázáno, že cytochrom P450 3A4 je *in vitro* převládající (> 80 %) izoformou podílející se na metabolismu lenvatinibu zprostředkovaném P450. Údaje *in vivo* však naznačují, že významný podíl celkové metabolizace lenvatinibu je zprostředkován jinou cestou než P-450. Z toho vyplývá, že induktory a inhibitory CYP3A4 *in vivo* měly minimální vliv na expozici lenvatinibu (viz bod 4.5).

V lidských jaterních mikrosomech byla demetylovaná forma lenvatinibu (M2) identifikována jako hlavní metabolit. M2' a M3', hlavní metabolity v lidské stolici, vznikly za přispění aldehyd-oxidázy z M2, resp. z lenvatinibu.

Ve vzorcích plazmy odebraných do 24 hodin po podání tvořil lenvatinib 97 % radioaktivity v radiochromatogramech plazmy, zatímco metabolit M2 tvořil dalších 2,5 %. Podle $AUC_{(0-\infty)}$ tvořil lenvatinib 60 % celkové radioaktivity v plazmě a 64 % v krvi.

Údaje ze studie hmotnostní bilance / studie vylučování naznačují, že se lenvatinib u člověka v rozsáhlé míře metabolizuje. Hlavní metabolické cesty u člověka byly identifikovány jako oxidace aldehyd-oxidázou, demethylace cestou CYP3A4, konjugace s glutathionem s eliminací O-arylové skupiny (chlorfenylová složka) a kombinace těchto cest následované dalšími biotransformacemi (např. glukuronidace, hydrolýza glutathionové složky, degradace cysteinové složky a intramolekulární přeskupení cysteinylglycinových a cysteinových konjugátů s následnou dimerizací). Tyto *in vivo* metabolické cesty jsou v souladu s údaji získanými v *in vitro* studiích s využitím lidských biomateriálů.

In vitro studie transportérů

Viz bod Distribuce.

Eliminace

Koncentrace v plazmě klesají biexponenciálně po dosažení C_{max} . Střední terminální exponenciální poločas lenvatinibu činí přibližně 28 hodin.

Po podání radioaktivně značeného lenvatinibu 6 pacientům se solidními nádory byly přibližně dvě třetiny radioaktivně značeného lenvatinibu eliminovány ve stolici a jedna čtvrtina v moči. Převládajícím analytem v exkrementech byl metabolit M3 (~ 17 % dávky), následovaný metabolitem M2' (~ 11 % dávky) a metabolitem M2 (~ 4,4 % dávky).

Linearita/nelinearita

Závislost na dávce a akumulace

U pacientů se solidními nádory, kterým byla podána jednorázová dávka a opakované dávky lenvatinibu jednou denně, se expozice lenvatinibu (C_{max} a AUC) zvýšila přímo úměrně k podané dávce v rozmezí 3,2 až 32 mg jednou denně.

Lenvatinib vykazuje minimální akumulaci v ustáleném stavu. V tomto rozmezí se medián indexu kumulace (Rac) pohyboval od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika lenvatinibu po jednorázové 10mg dávce byla hodnocena u 6 subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A, resp. Child-Pugh skóre B). 5mg dávka byla hodnocena u 6 subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C). Osm zdravých subjektů se shodnými demografickými parametry sloužilo jako kontrolní skupina a užívalo 10mg dávku. Medián poločasu byl srovnatelný u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, jakož i u pacientů s normální funkcí jater a pohyboval se v rozmezí od 26 hodin do 31 hodin. Procento dávky lenvatinibu vyloučeného močí bylo nízké ve všech kohortách (< 2,16 % ve všech léčených kohortách).

Expozice lenvatinibu, podle hodnot AUC_{0-t} a AUC_{0-inf} upravených dle dávky, byla 119 % normálu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, 107 % normálu u pacientů se středně těžkou poruchou a 180 % normálu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Není známo, zda u subjektů s poruchou funkce jater dochází ke změně ve vazbě na plazmatické bílkoviny. Doporučené dávkování viz bod 4.2

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika lenvatinibu po jednorázové 24mg dávce byla hodnocena u 6 subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s 8 zdravými subjekty se shodnými demografickými parametry. Subjekty s terminálním stadiem renálního onemocnění nebyly hodnoceny.

Expozice lenvatinibu podle hodnot AUC_{0-inf} byla u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin 101 %, u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin 90 % a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin 122 %. Není známo, zda u subjektů s renální poruchou dochází ke změně ve vazbě na plazmatické bílkoviny. Doporučené dávkování viz bod 4.2.

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasa

Podle farmakokinetické populační analýzy dat pacientů užívajících 24 mg lenvatinibu jednou denně neměl věk, pohlaví, tělesná hmotnost a rasa (japonská vs. ostatní, europoidní vs. ostatní) žádný významný vliv na clearance (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

U pediatrikých pacientů nebyly provedeny studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách (až do 39 týdnů) způsobil lenvatinib toxikologické změny v různých orgánech a tkáních ve vztahu k očekávanému farmakologickému účinku lenvatinibu včetně glomerulopatie, testikulární hypocelularity, atrezie ovariálních folikulů, gastrointestinálních změn, změn kostí, změn nadledvin (potkaní a psi) a arteriálních (arteriální fibrinoidní nekróza, mediální degenerace nebo krvácení) lézí u potkanů, psů a opic rodu *cynomolgus*. U potkanů, psů a opic byly rovněž pozorovány zvýšené hladiny transaminázy spojené se známkami hepatotoxicity. U všech druhů zvířat byla na konci 4týdenního období rekonvalescence pozorována reverzibilita toxikologických změn.

Genotoxicita

Lenvatinib nebyl genotoxický.

U lenvatinibu nebyly provedeny studie kancerogenity.

Reprodukční a vývojová toxicita

Nebyly provedeny žádné specifické studie na zvířatech pro zjištění vlivu lenvatinibu na fertilitu. Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u zvířat byly ale pozorovány testikulární (hypocelularita semenotvorného epitelu) a ovariální změny (atrezie folikulů) při expozicích 11 až 15násobku (potkan) nebo 0,6- až 7násobku (opice) očekávané klinické expozice (podle AUC) při maximální tolerované dávce pro člověka. Tyto nálezy byly reverzibilní na konci 4týdenního období rekonvalescence.

Podání lenvatinibu v období organogeneze vedlo k embryoletalitě a teratogenitě u potkanů (externí a skeletální anomálie plodu) při expozicích pod klinickou expozicí (podle AUC) při maximální tolerované dávce pro člověka a u králíků (externí, viscerální nebo skeletální anomálie plodu) podle plochy povrchu těla; mg/m^2 při maximální tolerované dávce pro člověka. Tyto nálezy naznačují, že lenvatinib má teratogenní potenciál, pravděpodobně související s farmakologickou antiangiogenní aktivitou lenvatinibu.

Lenvatinib a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka potkanů.

Studie toxicity na juvenilních zvířatech

Příčinou mortality byla dávka limitující toxicita u juvenilních potkanů, u nichž bylo dávkování zahájeno postnatálním dnem (PND) 7 nebo PND 21. Byla pozorována při expozicích, které byly 125-, resp. 12krát nižší v porovnání s expozicí, při níž byla pozorována mortalita u dospělých potkanů, což naznačuje zvýšenou

citlivost k toxicitě s klesajícím věkem. Proto lze mortalitu přisoudit komplikacím spojeným s primárními duodenálními lézemi s možným přispěním aditivních toxicit u nezralých cílových orgánů.

Toxicita lenvatinibu byla výraznější u mladších potkanů (dávkování zahájeno v PND 7) v porovnání s potkany, u nichž bylo dávkování zahájeno v PND 21 a mortalita a některé toxicity byly pozorovány dříve u juvenilních potkanů při dávce 10 mg/kg v porovnání s dospělými potkany, kterým byla podávána stejná úroveň dávky. U juvenilních potkanů byly rovněž pozorovány retardace růstu, sekundární opoždění fyzického vývoje a léze, které lze přisoudit farmakologickým účinkům (řezáky, femur [epifyzární růstová ploténka], ledviny, nadledviny a duodenum).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Uhličitan vápenatý

Mannitol

Mikrokrystalická celulóza

Hyprolosa

Částečně substituovaná hyprolosa

Mastek

Tobolka

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Barva na potisk

Šelak

Černý oxid železitý (E172)

Hydroxid draselný

Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyamid/Al/PVC/Al blistry obsahující 10 tobolek. Jedna krabička obsahuje 30 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pečující osoby nesmí tobolky otevírat, aby se zabránilo jejich opakované expozici obsahu tobolky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Německo
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. srpna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Velká Británie

Nebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky
lenvatnibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenvatnibum 4 mg (ve formě lenvatnibi mesilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Europe Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts AL10 9SN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1128/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kispilyx 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky
lenvatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky
lenvatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg lenvatinibu (ve formě lenvatinibi mesilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai Europe Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts AL10 9SN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1128/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kispilyx 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky
lenvatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eisai

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky

lenvatinibum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kisplyx a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kisplyx užívat
3. Jak se přípravek Kisplyx užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kisplyx uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kisplyx a k čemu se používá

Co je přípravek Kisplyx

Kisplyx je léčivý přípravek obsahující léčivou látku lenvatinib. Používá se v kombinaci s everolimem k léčbě pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním ledvin (pokročilým stádiem karcinomu ledvin), kde jiná léčba (tzv. „léčba cílená na VEGF“) nepomohla onemocnění zastavit.

Jak přípravek Kisplyx působí

Přípravek Kisplyx blokuje působení bílkovin, které se označují jako receptorové tyrozininázy (RTK). Ty se účastní vývoje nových krevních cév, které dodávají kyslík a živiny do buněk a pomáhají jim růst. Tyto bílkoviny mohou být přítomné ve velkém množství v nádorových buňkách a zablokováním jejich působení může přípravek Kisplyx zpomalit rychlost dělení nádorových buněk a rychlost růstu nádoru a může pomoci zastavit zásobování nádorových buněk krví, kterou tyto buňky potřebují.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kisplyx užívat

Neužívejte přípravek Kisplyx:

- jestliže jste alergický(á) na lenvatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte (viz níže uvedený bod Antikoncepce, těhotenství a kojení).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Kisplyx se poradte se svým lékařem, jestliže:

- máte vysoký krevní tlak;
- jste žena v plodném věku (viz bod Antikoncepce, těhotenství a kojení uvedený níže);

- jste měl(a) v minulosti srdeční potíže nebo cévní mozkovou příhodu;
- máte problémy s játry nebo ledvinami;
- jste v nedávné době prodělal(a) operaci nebo léčbu ozařováním;
- musíte podstoupit chirurgický zákrok. Lékař může zvážit ukončení léčby přípravkem Kisplyx, jestliže budete podstupovat velký chirurgický zákrok, neboť přípravek Kisplyx může ovlivnit hojení ran. Léčbu přípravkem Kisplyx je možné znovu zahájit, jakmile se rána dostatečně zhojí;
- je vám více než 75 let;
- patříte do jiné než bílé nebo asijské etnické skupiny;
- vážíte méně než 60 kg;
- jste měl(a) v minulosti abnormální kanálky (známé jako píštěle) spojující různé orgány v těle nebo orgán a kůži.

Před užitím přípravku Kisplyx Vám lékař může provést některá vyšetření krve, např. zkontrolovat krevní tlak a funkci jater nebo ledvin, aby viděl, zda máte nízkou hladinu soli nebo vysokou hladinu hormonu štítné žlázy v krvi. Váš lékař s Vámi výsledky vyšetření probere a rozhodne, zda Vám může být podáván přípravek Kisplyx. Můžete potřebovat další léčbu jinými léky, užívat nižší dávku přípravku Kisplyx nebo dostávat speciální péči v důsledku zvýšeného rizika nežádoucích účinků.

Pokud si nejste něčím jistý(á), informujte svého lékaře před užitím přípravku Kisplyx.

Děti a dospívající

Přípravek Kisplyx se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím. Účinky přípravku Kisplyx u osob mladších 18 let nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek Kisplyx

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a volně prodejných léčivých přípravků.

Antikoncepce, těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Používejte po dobu léčby tímto přípravkem a nejméně jeden měsíc po jejím ukončení vysoce účinnou antikoncepci.
- Neužívejte přípravek Kisplyx, pokud v době léčby plánujete otěhotnět. Mohlo by dojít k závažnému ohrožení Vašeho dítěte.
- Jestliže otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Kisplyx, ihned to sdělte svému lékaři. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda máte v léčbě pokračovat.
- Během užívání přípravku Kisplyx nekojte. Mohlo by dojít k závažnému ohrožení Vašeho kojeného dítěte, protože přípravek přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Kisplyx může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Neřídte ani neobsluhujte stroje, pokud pocítíte závratě nebo únavu.

3. Jak se přípravek Kisplyx užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

- Doporučená denní dávka přípravku Kisplyx je 18 mg jednou denně (jedna 10mg tobolka a dvě 4mg tobolky) v kombinaci s jednou 5mg tabletou everolimu jednou denně.
- Máte-li závažné potíže s játry nebo ledvinami, je doporučená dávka přípravku Kisplyx 10 mg jednou denně (jedna 10mg tobolka) v kombinaci s jednou 5mg tabletou everolimu jednou denně.
- Pokud zaznamenáte nežádoucí účinky, může Vám lékař dávku snížit.

Užívání tohoto přípravku

- Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Tobolky polykejte celé a zapijte vodou nebo rozpust'te. V případě rozpouštění nalijte polévkovou lžici vody nebo jablečného džusu do skleničky a tobolky vložte do roztoku, aniž byste je rozlomil(a) nebo nadrtil(a). Nechte je takto nejméně 10 minut a pak míchejte nejméně 3 minuty, aby se rozpustily tobolky. Směs vypijte. Po vypití přidejte stejné množství vody nebo jablečného džusu, zamíchejte a spolkněte.
- Užívejte tobolky každý den přibližně ve stejnou denní dobu.
- Pečující osoby nesmí tobolku otvírat, aby se vyhnuly expozici obsahu tobolky.

Jak dlouho se přípravek Kisplyx užívá

Obvykle budete tento přípravek užívat do té doby, dokud pro Vás bude léčba přínosná.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Kisplyx, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Kisplyx, než jste měl(a), sdělte to ihned svému lékaři nebo lékárníkovi. Vezměte si s sebou balení tohoto léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Kisplyx

Nezdvojnásobujte následující dávku (neužívejte dvě dávky najednou), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Co máte dělat, jestliže jste zapomněl(a) užít svou dávku, závisí na tom, za jak dlouho máte užít další dávku.

- Jestliže máte další dávku užít za 12 nebo více hodin, užíjte vynechanou dávku ihned, jak si vzpomenete. Pak pokračujte další dávkou v obvyklou dobu podání.
- Jestliže máte další dávku užít za méně než 12 hodin, vynechanou dávku neužívejte. Pak pokračujte další dávkou v obvyklou dobu.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při užívání tohoto přípravku se mohou vyskytnout níže uvedené nežádoucí účinky.

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků – můžete potřebovat naléhavou lékařskou péči:

- pocit snížené citlivosti nebo slabosti na jedné straně těla, těžká bolest hlavy, záchvat, zmatenost, potíže s mluvením, změny vidění nebo pocit závratí – to mohou být známky cévní mozkové příhody, krvácení do mozku nebo vlivu závažného zvýšení krevního tlaku na mozek;
- bolest nebo tlak na hrudi, bolest paží, zad, krku nebo čelisti, dušnost, rychlá nebo nepravidelná srdeční frekvence, kašláni, modré zbarvení rtů nebo prstů na rukou, pocit silné únavy – to mohou být známky srdečních potíží, krevní sraženiny v plicích nebo unikání vzduchu z plic do hrudníku, takže plíce se nemohou rozepnout;
- silná bolest v břiše – důvodem může být proděravění střešní stěny nebo píštěl (otvor ve střevech, který je trubicovým vývodem propojen s další částí těla nebo kůží);
- černá, dehtovitá nebo krvavá stolice nebo vykašlávání krve – to mohou být známky vnitřního krvácení v těle;
- průjem, nevolnost nebo zvracení – to jsou velmi časté nežádoucí účinky, které mohou být závažné, pokud v jejich důsledku dojde k dehydrataci (nedostatku vody v organismu) a následnému selhání ledvin. Lékař Vám může poskytnout léky, které tyto nežádoucí účinky omezují.

Ihned informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- vysoký nebo nízký krevní tlak

- ztráta chuti k jídlu nebo váhový úbytek
- nevolnost nebo zvracení, zácpa, průjem, bolest břicha, porucha trávení
- pocit silné únavy nebo slabosti
- chraptivý hlas
- otok nohou
- vyrážka
- suchá, bolestivá nebo zanícená ústa, pocit zvláštní chuti v ústech
- bolest kloubů nebo svalů
- pocit závratí
- vypadávání vlasů
- krvácení (nejčastěji krvácení z nosu, ale také další typy krvácení, např. krev v moči, podlitiny, krvácení z dásní nebo ze stěny střeva)
- obtíže se spánkem
- vysoká hladina bílkovin v moči a močové infekce (zvýšená četnost močení a bolestivé močení)
- bolest hlavy a zad
- zarudnutí, bolest a otok kůže na rukou a nohou (syndrom ruka-noha)
- změny výsledků krevních testů hladiny draslíku (nízké), hladiny vápníku (nízké), hladiny cholesterolu (vysoké) a hormonu štítné žlázy (vysoké)
- nedostatečná činnost štítné žlázy (únava, zvýšení tělesné hmotnosti, zácpa, pocit chladu, suchá kůže)
- nízké hladiny krevních destiček v krvi, což může vést k tvorbě modřin a obtížnému hojení ran

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- ztráta tělesných tekutin (dehydratace)
- bušení srdce
- suchá kůže, ztlustění a svědění kůže
- pocit nadýmání nebo přítomnost plynu ve střevě (plynatost)
- srdeční potíže nebo krevní sraženiny v plicích (obtížné dýchání, bolest na hrudi) nebo v jiných orgánech
- pocit nemoci
- cévní mozková příhoda
- zánět žlučníku
- řitní píštěl (kanálek, který se vytvoří mezi řití a okolní kůží)
- změny výsledků krevních testů jaterních enzymů, bílých krvinek (nízké), hořčičku v krvi (nízké)
- změny výsledků krevních testů funkce ledvin a selhání ledvin
- zvýšená hladina lipáz a amyláz (enzymů zapojených do trávení)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- bolestivá infekce nebo podráždění v okolí konečníku
- malá cévní mozková příhoda
- poškození jater
- závažná bolest v levé horní části břicha, která může být spojená s horečkou, zimnicí, pocitem na zvracení a zvracením
- zánět slinivky břišní
- problémy s hojením ran
- silná bolest v zádech, na hrudi nebo v břiše spojená s natržením stěny aorty a vnitřním krvácením

Není známo (následující nežádoucí účinky byly zaznamenány po uvedení lenvatinibu na trh, ale frekvence jejich výskytu není známa)

- další typy píštělí (abnormální spojení mezi různými orgány v těle nebo mezi kůží a tkání ležící pod ní, např. jícnem nebo průdušnicí). Příznaky závisí na místě, kde se píštěl nachází. Informujte svého lékaře, pokud pocítíte jakékoliv nové nebo nezvyklé příznaky, např. kašel při polykání.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kisplyx uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kisplyx obsahuje

- Léčivou látkou je lenvatinibum.
 - Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky: - Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenvatinibum 4 mg (ve formě lenvatinibi mesilas).
 - Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky: - Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenvatinibum 10 mg (ve formě lenvatinibi mesilas).
- Dalšími složkami jsou uhličitan vápenatý, mannitol, mikrokrytalická celulóza, hyprolosa, částečně substituovaná hyprolosa, mastek. Tobolka obsahuje hypromelosu, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172). Inkoust na potisk obsahuje šelak, černý oxid železitý (E172), hydroxid draselný, propylenglykol.

Jak přípravek Kisplyx vypadá a co obsahuje toto balení

- Kisplyx 4 mg tvrdá tobolka: žlutočervené tělo a žlutočervené víčko, přibližná délka je 14,3 mm, černým inkoustem je vytištěný symbol „C“ na víčku a „LENV 4 mg“ na těle.
- Kisplyx 10 mg tvrdá tobolka: žluté tělo a žlutočervené víčko, přibližná délka je 14,3 mm, černým inkoustem je vytištěný symbol „C“ na víčku a „LENV 10 mg“ na těle.
- Tobolky jsou baleny v polyamid/Al/PVC blistrech s protlačovací hliníkovou fólií v krabičkách obsahujících 30 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Německo
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Výrobce

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velká Británie.

Nebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main

Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
(Nemčija)

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

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

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

Eisai Europe Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.