

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kispplx 4 mg tvrde kapsule
Kispplx 10 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kispplx 4 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

Kispplx 10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kispplx 4 mg tvrde kapsule

Žućkasto-crveno tijelo i žućkasto-crvena kapica, približne duljine 14,3 mm, s oznakom "C" otisnutom crnom tintom na kapici i "LENV 4 mg" na tijelu.

Kispplx 10 mg tvrde kapsule

Žuto tijelo i žućkasto-crvena kapica, približne duljine 14,3 mm, s oznakom "C" otisnutom crnom tintom na kapici i "LENV 10 mg" na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kispplx je indiciran u kombinaciji s everolimusom za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) nakon jedne prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Kispplx treba započeti i nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

Doziranje

Preporučena dnevna doza lenvatiniba je 18 mg (jedna kapsula od 10 mg i dvije kapsule od 4 mg) jedanput na dan, u kombinaciji s 5 mg everolimusa jedanput na dan. Dnevne doze lenvatiniba i, ako treba, everolimusa prilagođavaju se po potrebi, prema planu određivanja doze s obzirom na toksičnost.

Ako bolesnik propusti dozu i ne može je uzeti u roku od 12 sati, tu dozu treba preskočiti i uzeti sljedeću u uobičajeno vrijeme primjene.

Liječenje treba nastaviti sve dok se opaža klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Optimalno medicinsko zbrinjavanje (tj. liječenje ili terapija) mučnine, povraćanja i proljeva treba započeti prije bilo kakvog privremenog prekida terapije lenvatinibom ili smanjenja doze; međutim, gastrointestinalnu toksičnost treba aktivno liječiti kako bi se smanjio rizik od razvoja oštećenja funkcije bubrega ili zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4, Zatajenje bubrega i oštećenje bubrežne funkcije).

Prilagodba doze

Zbog zbrinjavanja nuspojava možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom kombinirane terapije (vidjeti dio 4.4). Blage do umjerene nuspojave (npr. 1. ili 2. stupnja) u pravilu ne zahtijevaju privremeni prekid kombinirane terapije, osim ako su bolesniku nepodnošljive unatoč optimalnom zbrinjavanju. Teške (npr. 3. stupnja) ili nepodnošljive nuspojave zahtijevaju privremeni prekid kombinirane primjene lijekova sve do poboljšanja nuspojave na 0 do 1. stupnja ili do vraćanja na početno stanje.

Za toksičnosti za koje se smatra da su povezane s lenvatinibom (vidjeti tablicu 1), nakon povlačenja nuspojave / poboljšanja na 0 do 1. stupnja ili vraćanja na početno stanje, liječenje treba nastaviti smanjenom dozom lenvatiniba prema preporukama iz tablice 2.

Za toksičnosti za koje se smatra da su povezane s everolimusom, liječenje treba privremeno prekinuti, smanjiti na doziranje svaki drugi dan ili potpuno prestati s primjenom (za savjet u slučaju specifičnih nuspojava vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za everolimus).

Za toksičnosti za koje se smatra da su povezane i s lenvatinibom i everolimusom, dozu lenvatiniba treba smanjiti (vidjeti tablicu 2) prije smanjenja doze everolimusa.

Liječenje treba potpuno prekinuti u slučaju životno ugrožavajućih nuspojava (npr. 4. stupnja), uz iznimku abnormalnosti laboratorijskih nalaza za koje se procijeni da nisu životno ugrožavajuće i koje u tom slučaju treba zbrinjivati kao teške nuspojave (npr. 3. stupnja).

Stupnjevi se temelje na Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI).

Tablica 1 Nuspojave koje zahtijevaju promjenu doze lenvatiniba

Nuspojava	Težina	Što poduzeti s obzirom na primjenu	Smanjenje doze i nastavak primjene lenvatiniba
Hipertenzija	3. stupnja (unatoč optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji)	Privremeno prekinuti	Povukla se na 0, 1. ili 2. stupanj Vidjeti detaljne smjernice u tablici 3, dio 4.4
	4. stupnja	Prestati	Ne nastavljati
Proteinurija	≥2 g/24 h	Privremeno prekinuti	Povukla se na vrijednost manju od 2 g/24 h
Nefrotski sindrom	-----	Prestati	Ne nastavljati
Oštećenje funkcije bubrega ili zatajenje bubrega	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povukla se na 0-1. stupanj ili na početno stanje
	4. stupnja*	Prestati	Ne nastavljati
Poremećaj srčane funkcije	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povukla se na 0-1. stupanj ili na početno stanje
	4. stupnja	Prestati	Ne nastavljati

Tablica 1 Nuspojave koje zahtijevaju promjenu doze lenvatiniba

Nuspojava	Težina	Što poduzeti s obzirom na primjenu	Smanjenje doze i nastavak primjene lenvatiniba
PRES/RPLS	Bilo kojeg stupnja	Privremeno prekinuti	Ako se povuče na 0-1. stupanj, razmisliti o nastavku primjene u nižoj dozi
Hepatotoksičnost	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povukla se na 0-1. stupanj ili na početno stanje
	4. stupnja*	Prestati	Ne nastavljati
Arterijska tromboembolija	Bilo kojeg stupnja	Prestati	Ne nastavljati
Krvarenje	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povukla se na 0-1. stupanj
	4. stupnja	Prestati	Ne nastavljati
Gastrointestinalna perforacija ili fistula	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povukla se na 0-1. stupanj ili na početno stanje
	4. stupnja	Prestati	Ne nastavljati
Fistula koja nije gastrointestinalna	4. stupnja	Prestati	Ne nastavljati
Produljenje QT intervala	>500 ms	Privremeno prekinuti	Povukla se na <480 ms ili na početno stanje
Proljev	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povukla se na 0-1. stupanj ili na početno stanje
	4. stupnja (unatoč medicinskom zbrinjavanju)	Prestati	Ne nastavljati

*Odstupanja u nalazima laboratorijskih testova 4. stupnja za koje se procijeni da nisu životno ugrožavajuća mogu se zbrinjavati kao teške nuspojave (npr. 3. stupnja)

Tablica 2 Promjene preporučene dnevne doze lenvatiniba^a

Razina doze	Dnevna doza	Broj kapsula
Preporučena dnevna doza	18 mg peroralno jedanput na dan	Jedna kapsula od 10 mg i dvije kapsule od 4 mg
Prvo sniženje doze	14 mg peroralno jedanput na dan	Jedna kapsula od 10 mg i jedna kapsula od 4 mg
Drugo sniženje doze	10 mg peroralno jedanput na dan	Jedna kapsula od 10 mg
Treće sniženje doze	8 mg peroralno jedanput na dan	Dvije kapsule od 4 mg

^a Podaci za doze niže od 8 mg su ograničeni.

Posebne populacije

Za većinu posebnih populacija nema dostupnih podataka o kombiniranoj primjeni lijekova. Informacije u nastavku dobivene su iz kliničkog iskustva u primjeni samo lenvatiniba u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu).

Svi bolesnici osim onih s teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti niže) trebaju započeti liječenje preporučenom dozom od 18 mg lenvatiniba i 5 mg everolimusa jedanput na dan, nakon čega dozu treba dodatno prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju podnošljivosti.

Bolesnici s hipertenzijom

Prije početka liječenja lenvatinibom krvni tlak mora biti dobro kontroliran, a tijekom liječenja mora se redovito pratiti (vidjeti dio 4.4). Pogledati i dio 4.8 pod naslovom Druge posebne populacije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nema podataka o primjeni kombinacije lijekova u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebna prilagodba početne doze kombinacije lijekova na temelju funkcije jetre u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre, preporučena početna doza lenvatiniba je 10 mg jedanput na dan, u kombinaciji s dozom everolimusa koja se za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje u Sažetku opisa svojstava lijeka za everolimus. Mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze na temelju podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Ovu kombinaciju lijekova treba upotrijebiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre samo ako je očekivana korist veća od rizika. Pogledati i dio 4.8 pod naslovom Druge posebne populacije.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju funkcije bubrega u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučena početna doza je 10 mg lenvatiniba i 5 mg everolimusa jedanput na dan. Mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze na temelju podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Bolesnici sa završnim stadijem bubrežne bolesti nisu bili ispitani pa se stoga ne preporučuje primjena lenvatiniba u tih bolesnika. Pogledati i dio 4.8 pod naslovom Druge posebne populacije.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju dobi. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika u dobi ≥ 75 godina (vidjeti dio 4.8 pod naslovom Druge posebne populacije).

Pedijatrijska populacija

Lenvatinib se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine zbog sigurnosnih razloga utvrđenih ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Sigurnost i djelotvornost lenvatiniba u djece u dobi od 2 do <18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema podataka o primjeni u djece.

Rasa

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju rase (vidjeti dio 5.2). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika koji po etničkom porijeklu nisu bijelci ili azijski (vidjeti dio 4.8 pod naslovom Druge posebne populacije).

Tjelesna težina manja od 60 kg

Nije potrebna prilagodba početne doze s obzirom na tjelesnu težinu. Za bolesnike s karcinomom bubrežnih stanica i tjelesnom težinom manjom od 60 kg podaci su ograničeni (vidjeti dio 4.8 pod naslovom Druge posebne populacije).

Bolesnici s visokim ECOG statusom

Bolesnici s procjenom općeg stanja prema kriterijima ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) od 2 ili više bili su isključeni iz ispitivanja karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1). U tih bolesnika nije procijenjen omjer koristi i rizika.

Način primjene

Lenvatinib se primjenjuje peroralno. Kapsule treba uzeti svakog dana u otprilike isto vrijeme, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Kapsule se mogu progutati cijele s vodom. Osobe koje skrbe o bolesniku ne smiju otvarati kapsulu kako bi izbjegle ponavljanje izlaganje sadržaju kapsule.

Druga mogućnost je da se kapsule lenvatiniba bez prethodnog drobljenja ili otvaranja kapsula, stave u malu čašu i doda žlica vode ili soka od jabuke kako bi se dobila suspenzija. Kapsule treba ostaviti u tekućini najmanje 10 minuta, a zatim miješati barem 3 minute da se otope ovojnice kapsula. Suspenziju treba popiti, a zatim u čašu dodati istu količinu vode ili soka od jabuka (jednu žlicu) i promućkati nekoliko puta. Tu naknadno dodanu tekućinu također treba popiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipertenzija

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je hipertenzija koja obično nastaje rano u tijeku liječenja (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Prije početka liječenja lenvatinibom, krvni tlak treba dobro kontrolirati, a bolesnici za koje se zna da imaju hipertenziju trebaju biti na stabilnoj dozi antihipertenzivne terapije najmanje tjedan dana prije početka liječenja lenvatinibom. Zabilježene su ozbiljne komplikacije uslijed loše kontrolirane hipertenzije, uključujući disekciju aorte. Važno je rano otkrivanje i učinkovito liječenje hipertenzije kako bi se smanjila potreba za privremenim prekidom primjene i sniženjem doze lenvatiniba. Terapiju antihipertenzivima treba započeti čim se potvrdi povišen krvni tlak. Krvni tlak treba pratiti nakon jednog tjedna liječenja lenvatinibom, zatim svaka 2 tjedna tijekom prvih 2 mjeseca, a nakon toga svakog mjeseca. Izbor antihipertenzivnog liječenja treba biti prilagođen pojedinom bolesniku prema kliničkim okolnostima, te u liječenju treba slijediti standardnu medicinsku praksu. Kad se opazi povišen krvni tlak u prethodno normotenzivnih osoba, potrebno je započeti monoterapiju jednom od skupina antihipertenziva. U onih bolesnika koji već uzimaju antihipertenzivnu terapiju, doza lijeka koji trenutno uzimaju može se povisiti ako je to primjereno, ili treba dodati jedan ili više lijekova iz druge skupine antihipertenziva. Kad je potrebno, liječite hipertenziju prema preporukama u tablici 3.

Tablica 3 Preporuke za liječenje hipertenzije

Razina krvnog tlaka (KT)	Preporučeni postupak
Sistolički KT ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg ili dijastolički KT ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg	Nastavite s lenvatinibom i uvedite antihipertenzivnu terapiju, ako je bolesnik već ne uzima ILI Nastavite s lenvatinibom i povišite dozu antihipertenzivne terapije koju bolesnik već uzima ili uvedite dodatnu antihipertenzivnu terapiju
Sistolički KT ≥ 160 mmHg ili dijastolički KT ≥ 100 mmHg usprkos optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji	1. Privremeno prekinite primjenu lenvatiniba 2. Kada je sistolički tlak KT ≤ 150 mmHg, dijastolički KT ≤ 95 mmHg, a bolesnik je na stabilnoj dozi antihipertenzivne terapije najmanje 48 sati, nastavite s primjenom lenvatiniba u sniženoj dozi (vidjeti dio 4.2)
Životno ugrožavajuće posljedice (maligna hipertenzija, neurološki deficit ili hipertenzivna kriza)	Indicirana je hitna intervencija. Prestanite s primjenom lenvatiniba i započnite s odgovarajućim medicinskim liječenjem.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lenvatiniba i još mjesec dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6). Trenutno nije poznato povećava li lenvatinib rizik od tromboembolijskih događaja kad se kombinira s oralnim kontraceptivima.

Proteinurija

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je proteinurija koja obično nastaje rano u tijeku liječenja (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Potrebno je redovito pratiti proteine u mokraći. Ako se urinskom test-trakom ustanovi proteinurija $\geq 2+$, može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2). Slučajevi nefrotskog sindroma zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali lenvatinib. Primjenu lenvatiniba treba prekinuti u slučaju nastanka nefrotskog sindroma.

Zatajenje bubrega i oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeno je oštećenje bubrežne funkcije i zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Utvrđeno je da je primarni čimbenik rizika dehidracija i/ili hipovolemija zbog gastrointestinalne toksičnosti. Gastrointestinalnu toksičnost treba aktivno liječiti kako bi se smanjio rizik od razvoja oštećenja funkcije ili zatajenja bubrega. U bolesnika koji primaju lijekove s djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav potrebno je postupati s oprezom zbog potencijalno većeg rizika za akutno zatajenje bubrega uz kombinirano liječenje. Može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2).

Ako bolesnici imaju teško oštećenje funkcije bubrega, potrebno je prilagoditi početnu dozu lenvatiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Poremećaj srčane funkcije

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeno je zatajenje srca (<1%) i smanjena ejectiveska frakcija lijeve klijetke (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Kod bolesnika je potrebno pratiti kliničke simptome ili znakove dekompenzacije srca jer može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježen je PRES, poznat i kao RPLS (<1%; vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). PRES je neurološki poremećaj koji se može manifestirati glavoboljom, napadajem, letargijom, smetenošću, promijenjenom mentalnom funkcijom, sljepoćom i drugim vidnim ili neurološkim poremećajima. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Da bi se potvrdila dijagnoza PRES-a, potrebno je oslikavanje magnetskom rezonancijom. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za kontrolu krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4, Hipertenzija). U bolesnika sa znakovima ili simptomima PRES-a može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost

Nuspojave povezane s jetrom koje su najčešće bile zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom, uključivale su povišenje alanin aminotransferaze, povišenje aspartat aminotransferaze i povišenje bilirubina u krvi. U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeni su zatajenje jetre i akutni hepatitis (<1%; vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Slučajevi zatajenja jetre uglavnom su bili zabilježeni u bolesnika s progresivnim metastazama na jetri. Testove funkcije jetre treba pratiti prije početka liječenja, zatim svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca, a nakon toga svakog mjeseca tijekom liječenja. U slučaju hepatotoksičnosti može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2).

Ako bolesnici imaju teško oštećenje funkcije jetre, potrebno je prilagoditi početnu dozu lenvatiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Arterijska tromboembolija

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je arterijska tromboembolija (cerebrovaskularni inzult, tranzitorna ishemijska ataka i infarkt miokarda) (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Lenvatinib nije ispitan u bolesnika koji su imali arterijsku tromboemboliju u prethodnih 6 mjeseci pa ga stoga treba primjenjivati s oprezom u takvih bolesnika. Odluku o liječenju treba temeljiti na procjeni omjera koristi i rizika u pojedinog bolesnika. Primjenu lenvatiniba treba prekinuti nakon pojave događaja arterijske tromboze.

Krvarenje

Ozbiljna krvarenja povezana s tumorom, uključujući događaje krvarenja sa smrtnim ishodom, zabilježena su u kliničkim ispitivanjima, a zabilježena su i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ozbiljna krvarenja iz karotidne arterije kao i ona sa smrtnim ishodom opažena su češće u bolesnika s anaplastičnim karcinomom štitnjače nego s diferenciranim karcinomom štitnjače ili drugim vrstama tumora. Stupanj invazije/infiltracije tumora u velike krvne žile (npr. karotidnu arteriju) treba uzeti u obzir zbog mogućeg rizika od teškog krvarenja povezanog sa smanjenjem veličine/nekrozom tumora nakon terapije lenvatinibom. Neki slučajevi krvarenja dogodili su se kao posljedica smanjenja veličine tumora i stvaranja fistule, npr. traheoezofagealne fistule. Slučajevi intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom zabilježeni su u nekih bolesnika s metastazama u mozgu ili bez njih. Također su zabilježena krvarenja na drugim mjestima osim mozga (npr. u traheji, abdomenu, plućima).

U slučaju krvarenja može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2, tablica 2).

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeni su gastrointestinalna perforacija ili fistule (vidjeti dio 4.8). U većini su slučajeva gastrointestinalna perforacija i fistule nastale u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su prethodni kirurški zahvat ili radioterapija. U slučaju gastrointestinalne perforacije ili fistule može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2).

Fistula koja nije gastrointestinalna

Bolesnici mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja fistule kad se liječe lenvatinibom. Slučajevi stvaranja fistule ili njenog povećanja u drugim područjima tijela osim želuca ili crijeva opaženi su kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet (npr. trahealna, traheoezofagealna, ezofagealna, kožna fistula, fistula ženskog genitalnog sustava). Nadalje, zabilježen je pneumotoraks sa i bez jasnog dokaza bronhopleuralne fistule. Neki slučajevi fistule i pneumotoraksa pojavili su se povezano s regresijom ili nekrozom tumora. Prethodni kirurški zahvat i radioterapija mogu biti dodatni čimbenici rizika. Plućne metastaze mogu također povećati rizik od pneumotoraksa. Primjena lenvatiniba ne smije se započeti u bolesnika s fistulom kako bi se izbjeglo pogoršanje, a lenvatinib treba trajno ukinuti u bolesnika s ezofagealnom fistulom ili fistulom traheobronhalnog stabla i bilo kojom fistulom 4. stupnja (vidjeti dio 4.2); dostupni su ograničeni podaci o privremenom prekidu ili sniženju doze kao načinu zbrinjavanja drugih događaja, ali u nekim je slučajevima opaženo pogoršanje pa je potreban oprez. Lenvatinib može štetno utjecati na cijeljenje rana kao i drugi lijekovi iste skupine.

Produljenje QT intervala

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je veća incidencija produljenja QT/QTc intervala nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Potrebno je elektrokardiografski pratiti sve bolesnike, a posebnu pozornost treba posvetiti onima s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama i onima koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval, uključujući antiaritmike skupine Ia i III. Primjenu lenvatiniba treba privremeno prekinuti u slučaju razvoja produljenog QT intervala duljeg od 500 ms. Kada se produljenje QTc intervala poboljša na <480 ms ili vrati na početnu vrijednost, primjenu lenvatiniba treba nastaviti u smanjenoj dozi.

Poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija, hipokalcemija ili hipomagnezemija povećavaju rizik od produljenja QT intervala, pa stoga treba pratiti poremećaje elektrolita i ispraviti ih u svih bolesnika prije početka liječenja. Tijekom liječenja potrebno je razmotriti potrebu povremenog praćenja EKG-a i elektrolita (magnezija, kalija i kalcija). Koncentracije kalcija u krvi treba pratiti barem jednom mjesečno, a kalcij nadomještati prema potrebi tijekom liječenja lenvatinibom. Primjenu lenvatiniba treba privremeno prekinuti ili prilagoditi dozu prema potrebi, ovisno o težini poremećaja, prisutnosti promjena u EKG-u i ustrajnom postojanju hipokalcemije.

Narušena supresija tireotropina / poremećaj funkcije štitnjače

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je hipotireoza (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Funkciju štitnjače treba pratiti prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja lenvatinibom. Hipotireozu treba liječiti prema standardima medicinske prakse kako bi se održalo eutiroidno stanje.

Lenvatinib narušava egzogenu supresiju štitnjače (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Razine tireotropina (TSH) treba redovito pratiti i prilagoditi primjenu hormona štitnjače kako bi se postigle odgovarajuće razine TSH-a, sukladno cilju terapije u bolesnika.

Proljev

Proljev je često zabilježen u bolesnika liječenih lenvatinibom, a obično se javlja rano tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava). Potrebno je brzo uvesti medicinsko zbrinjavanje proljeva kako bi se spriječila dehidracija. U slučaju da proljev 4. stupnja ustraje unatoč medicinskom zbrinjavanju, treba prestati s primjenom lenvatiniba.

Komplikacije cijeljenja rana

Nisu provedena nikakva formalna ispitivanja učinka lenvatiniba na cijeljenje rana. Zabilježeno je smanjeno cijeljenje rana kod bolesnika koji primaju lenvatinib. Treba razmotriti privremeni prekid davanja lenvatiniba u bolesnika kod kojih se izvode veliki kirurški zahvati. Kliničko iskustvo u pogledu primjerenog vremena ponovnog početka davanja lenvatiniba nakon velikih kirurških zahvata je ograničeno. Stoga, odluku o nastavku davanja lenvatiniba nakon velikih kirurških zahvata treba donositi na temelju kliničke prosudbe primjerenog cijeljenja rane.

Posebne populacije

Za bolesnike koji po etničkom porijeklu nisu bijelci ili azijati, i za bolesnike u dobi ≥ 75 godina, dostupni su ograničeni podaci. U takvih bolesnika lenvatinib treba primjenjivati s oprezom, s obzirom na smanjenu podnošljivost lenvatiniba u bolesnika azijatskog porijekla i starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8, Druge posebne populacije).

Nema podataka o primjeni lenvatiniba neposredno nakon liječenja sorafenibom ili drugim lijekovima protiv raka i može postojati mogući rizik od aditivnih toksičnih učinaka, osim ako je između liječenja proteklo odgovarajuće razdoblje ispiranja lijeka iz organizma (engl. *washout*). U kliničkim ispitivanjima minimalno razdoblje ispiranja lijeka iz organizma iznosilo je 4 tjedna.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na lenvatinib

Kemoterapijski lijekovi

Istodobna primjena lenvatiniba, karboplatina i paklitaksela nema značajan utjecaj na farmakokinetiku nijedne od te 3 tvari.

Učinak lenvatiniba na druge lijekove

Supstrati CYP3A4

Kliničko ispitivanje interakcija lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction*, DDI) u bolesnika s karcinomom pokazalo je da se koncentracije midazolama u plazmi (supstrat osjetljiv na CYP3A i Pgp) nisu mijenjale u prisutnosti lenvatiniba. Stoga se ne očekuju značajne lijek-lijek interakcije između lenvatiniba i drugih supstrata CYP3A4/Pgp.

Oralni kontraceptivi

Trenutno nije poznato može li lenvatinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva pa stoga žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i mehaničku metodu (vidjeti dio 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću i koristiti visokoučinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lenvatinibom i još najmanje mjesec dana nakon završetka liječenja. Trenutno nije poznato može li lenvatinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva, pa stoga žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i mehaničku metodu.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lenvatiniba u trudnica. Lenvatinib je bio embriotoksičan i teratogen kad se primjenjivao u štakora i kunića (vidjeti dio 5.3).

Lenvatinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neupitno potrebno te nakon pažljive procjene potreba majke i rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lenvatinib u majčino mlijeko. Lenvatinib i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakora (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče ili dojenče pa je, stoga, lenvatinib kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Učinci u ljudi nisu poznati. Međutim, u štakora, pasa i majmuna opažena je toksičnost za testise i jajnike (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lenvatinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog nuspojava kao što su umor i omaglica. Bolesnici kod kojih se jave ti simptomi moraju biti oprezni kad upravljaju vozilima i rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lenvatiniba u kombinaciji s everolimusom temelji se na podacima dobivenim za 62 ispitanika, što omogućava karakterizaciju samo čistih nuspojava lijeka u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica. Nuspojave navedene u ovom dijelu odnose se na kombinirane podatke o sigurnosti primjene u 62 bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1) i 458 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu).

Nuspojave najčešće zabilježene u populacijama bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica i diferenciranim karcinomom štitnjače (nastale u $\geq 30\%$ bolesnika) bile su proljev (80,6%), hipertenzija (70,1%)*, umor (59,7%), smanjeni apetit (53,7%), smanjena tjelesna težina (52,6%)*, povraćanje (48,4%), mučnina (45,2%), proteinurija (38,9%)*, stomatitis (36,9%)*, glavobolja (35,8%)*, disfonija (35,6%)*, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE) (34,1%)*, periferni edem (33,9%) i hiperkolesterolemija (30,6%). Hipertenzija i proteinurija imaju tendenciju nastajanja rano u tijeku liječenja lenvatinibom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Opis odabranih nuspojava; zvjezdicom označene učestalosti odnose se na populaciju s diferenciranim karcinomom štitnjače).

Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su zatajenje i oštećenje funkcije bubrega (11,3%), arterijska tromboembolija (3,9%)*, zatajenje srca (1,6%), cerebralno krvarenje (1,6%), krvarenje intrakranijalnog tumora (0,7%)*, PRES / RPLS (0,2%)* i zatajenje jetre (0,2%)* (zvjezdicom označene učestalosti odnose se na populaciju s diferenciranim karcinomom štitnjače).

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), nuspojave su dovele do smanjenja doze u 67,7% bolesnika i 18 (29,0%) bolesnika prekinulo je liječenje. U skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom, najčešće nuspojave ($\geq 5\%$) koje su za posljedicu imale smanjenje doze bile su proljev (21,0%), trombocitopenija (6,5%) i povraćanje (6,5%).

Tablični popis nuspojava u ispitivanjima karcinoma bubrežnih stanica i diferenciranog karcinoma štitnjače

U kliničkim ispitivanjima opažene su slične nuspojave za karcinom bubrežnih stanica i diferencirani karcinom štitnjače. Nuspojave koje su se događale češće uz kombiniranu terapiju nego monoterapiju lenvatinibom bile su hipotireoza (uključujući povišenu razinu tireotropina u krvi), hiperkolesterolemija i teški proljev.

Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tablici 4.

Učestalosti su definirane kao:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti, padajućim redoslijedom.

Tablica 4 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija*)	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava		perinealni apsces	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija ^a	limfopenija ^a	infarkt slezene	
Endokrini poremećaji	hipotireoza ^{**} povišen tireotropin u krvi ^{†**}			
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalcemija [‡] hiperkolesterolemija ^{b*} hipokalemija smanjen apetit smanjena tjelesna težina	dehidracija hipomagnezemija ^b		
Psihijatrijski poremećaji	nesanica			
Poremećaji živčanog sustava	omaglica glavobolja disgeuzija	cerebrovaskularni inzult	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije monopareza tranzitorna ishemijska ataka	

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija*)	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Srčani poremećaji		infarkt miokarda ^{c,†} zatajenje srca produljen QT interval na elektrokardiogram u smanjena ejekcijska frakcija		
Krvožilni poremećaji	krvarenje ^{d,†,‡} hipertenzija ^{e,‡} hipotenzija		disekcija aorte ^{***}	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	disfonija	plućna embolija [†]	pneumotoraks	
Poremećaji probavnog sustava	proljev ^{***} gastrointestinalni i abdominalni bolovi ^f povraćanje mučnina oralna upala ^g oralni bol ^h konstipacija dispepsija suha usta	analna fistula flatulencija povišena lipaza povišena amilaza	pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		povišena aspartat aminotransferaza [‡] hipoalbuminemija [‡] povišena alanin aminotransferaza [‡] povišena alkalna fosfataza u krvi abnormalna funkcija jetre povišena gama-glutamyl transferaza ^k povišen bilirubin u krvi [‡] kolecistitis	hepatocelularno oštećenje/hepatitis ⁱ	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske palmarni eritem osip alopecija	hiperkeratoza		

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija*)	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima artralgija mijalgija bol u udovima mišićno-koštani bol			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija [‡]	zatajenje bubrega ^{†,‡,‡} oštećenje funkcije bubrega [‡] povišen kreatinin u krvi povišena ureja u krvi	nefrotski sindrom	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor astenija periferni edem	malaksalost	smanjeno cijeljenje rana ^{***}	fistula koja nije gastrointestinalna ^k

*: Medicinski rječnik za regulatorne poslove (MedDRA), verzija 17.1. Preporučeni izrazi dodijeljeni su klasi organskog sustava najrelevantnijoj za ciljni organ.

** : Ove nuspojave javljaju se češće kod kombinirane terapije u usporedbi s monoterapijom lenvatinibom

***: Utvrđeno pri primjeni lenvatiniba nakon stavljanja proizvoda u promet.

†: Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom.

‡: Vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava za dodatno objašnjenje.

Kombinirani su sljedeći izrazi:

- a: Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita. Limfopenija uključuje limfopeniju i smanjeni broj limfocita.
- b: Hipomagnezija uključuje hipomagneziju i sniženi magnezij u krvi. Hiperkolesterolemija uključuje hiperkolesterolemiju i povišen kolesterol u krvi.
- c: Infarkt miokarda uključuje infarkt miokarda i akutni infarkt miokarda.
- d: Krvarenje uključuje: epistaksu, hemoptizu, hematuriju, kontuziju, hematoheziju, krvarenje iz desni, petehije, plućno krvarenje, rektalno krvarenje, prisutnost krvi u mokraći, hematoma, vaginalno krvarenje, konjunktivalno krvarenje, hemoroidalno krvarenje, krvarenje intrakranijalnog tumora, laringealno krvarenje, ekhimoza, povećanu sklonost nastanku modrica, krvarenje nakon postupka, purpuru, krvarenje u kožu, rupturu aneurizme, arterijsko krvarenje, krvarenje u oko, želučano krvarenje, hemoragijski gastroduodenitis, gastrointestinalno krvarenje, hematemezu, hemoragiju, hemoragijski moždani udar, melenu, metroragiju, krvarenje u ležište nokta, hemotoraks, postmenopausalno krvarenje, hemoragijski proktitis, bubrežni hematoma, krvarenje iz slezene, krvarenje ispod nokta, subarahnoidalno krvarenje, trahealno krvarenje, krvarenje tumora.
- e: Hipertenzija uključuje: hipertenziju, hipertenzivnu krizu, povišen dijastolički krvni tlak i povišen krvni tlak.
- f: Gastrointestinalni i abdominalni bol uključuje: abdominalnu nelagodu, abdominalni bol, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, abdominalnu osjetljivost, nelagodu u epigastriju i gastrointestinalni bol.
- g: Oralna upala uključuje: aftozni vrijed, stomatitis, glositis, ulceracije u ustima i upalu sluznice.
- h: Oralni bol uključuje: oralni bol, glosodiniju i orofaringealni bol.
- i: Hepatocelularno oštećenje i hepatitis uključuju: oštećenje jetre uzrokovano lijekom, steatozu jetre i kolestatsko oštećenje jetre.

- j: Zatajenje bubrega uključuje: akutno prerenalno zatajenje, zatajenje bubrega, akutno oštećenje bubrega i bubrežnu tubularnu nekrozu.
- k: Fistula koja nije gastrointestinalna uključuje slučajeve fistule koja se javlja izvan želuca i crijeva, kao što je trahealna, traheozofagealna, ezofagealna, fistula ženskog genitalnog sustava i kožna fistula.

Opis odabranih nuspojava

Hipertenzija (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), hipertenzija je bila zabilježena u 41,9% bolesnika liječenih lenvatinibom i everolimusom (incidencija hipertenzije 3. ili 4. stupnja bila je 12,9%) i 10,0% bolesnika u skupini liječenoj everolimusom (incidencija hipertenzije 3. ili 4. stupnja bila je 2,0%). Medijan vremena do nastupa hipertenzije u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom iznosio je 4,9 tjedana (bilo kojeg stupnja) i 6,9 tjedana (≥ 3 . stupnja).

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), hipertenzija je zabilježena u 72,8% bolesnika liječenih lenvatinibom (uključujući hipertenziju, hipertenzivnu krizu, povišeni dijastolički krvni tlak i povišeni krvni tlak) i 16,0% bolesnika u skupini liječenoj placebom. U skupini liječenoj lenvatinibom, medijan vremena do nastupa hipertenzije iznosio je 16 dana. Hipertenzija 3. ili višeg stupnja (uključujući 1 slučaj 4. stupnja) razvila se u 44,4% bolesnika liječenih lenvatinibom u usporedbi s 3,8% bolesnika u skupini liječenoj placebom. U većini slučajeva nastupilo je poboljšanje ili se hipertenzija povukla nakon privremenog prekida primjene, što je bio slučaj u 13,0% bolesnika, ili smanjenja doze što je postignuto u 13,4% bolesnika. U 1,1% bolesnika hipertenzija je dovela do trajnog prekida liječenja.

Proteinurija (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), proteinurija je bila zabilježena u 30,6% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom (u 8,1% proteinurija je bila ≥ 3 . stupnja) i 14,0% bolesnika u skupini koja je liječena samo everolimusom (u 2,0% proteinurija je bila ≥ 3 . stupnja). Medijan vremena do nastupa proteinurije u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom iznosio je 6,1 tjedan (bilo kojeg stupnja) i 20,1 tjedan (≥ 3 . stupnja). Proteinurija je dovela do trajnog prestanka liječenja u 4,8% bolesnika.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), proteinurija je zabilježena u 33,7% bolesnika liječenih lenvatinibom i 3,1% bolesnika u skupini liječenoj placebom. Medijan vremena do nastupa proteinurije iznosio je 6,7 tjedana. Nuspojave 3. stupnja razvile su se u 10,7% bolesnika liječenih lenvatinibom, dok u skupini liječenoj placebom nije zabilježen nijedan slučaj. U većini slučajeva nastupilo je poboljšanje ili se proteinurija povukla nakon privremenog prekida primjene, što je bio slučaj u 16,9% bolesnika, ili smanjenja doze što je postignuto u 10,7% bolesnika. U 0,8% bolesnika proteinurija je dovela do trajnog prekida liječenja.

Zatajenje bubrega i oštećenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), 8,1% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom razvilo je zatajenje bubrega, a 3,2% bolesnika oštećenje funkcije bubrega (9,7% bolesnika imalo je zatajenje bubrega ili oštećenje bubrežne funkcije 3. stupnja). U skupini koja je primala monoterapiju everolimusom, zatajenje bubrega razvilo je 2,0% bolesnika (2,0% bilo je 3. stupnja).

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), 5,0% bolesnika razvilo je zatajenje bubrega, a 1,9% oštećenje funkcije bubrega (3,1% bolesnika imalo je događaj zatajenja bubrega ili oštećenje funkcije bubrega ≥ 3 . stupnja). U skupini koja je primala placebo, zatajenje bubrega ili oštećenje funkcije bubrega razvilo je 0,8% bolesnika (0,8% bilo je ≥ 3 . stupnja).

Poremećaj srčane funkcije (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), smanjena ejectionjska frakcija/zatajenje srca zabilježeno je u 4,8% bolesnika (3,2% bilo je ≥ 3 . stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom i

everolimusom, a 4,0% u skupini liječenoj samo everolimusom (2,0% bilo je ≥ 3 . stupnja). Medijan vremena do nastupa smanjene ejakcijske frakcije i zatajenja srca iznosio je 15,7 tjedana (bilo kojeg stupnja), a 32,8 tjedana (≥ 3 . stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), smanjena ejakcijska frakcija/zatajenje srca zabilježeno je u 6,5% bolesnika (1,5% slučajeva bilo je ≥ 3 . stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom i 2,3% u onoj koja je primala placebo (nije bilo slučajeva ≥ 3 . stupnja).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1) zabilježen je 1 događaj PRES-a (3. stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom, a dogodio se nakon 18,4 tjedana liječenja. Takvi događaji nisu zabilježeni u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom ili onoj liječenoj monoterapijom everolimusom.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), zabilježen je 1 događaj PRES-a (2. stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom, dok u skupini koja je primala placebo nije zabilježen nijedan takav događaj.

Među 1166 bolesnika liječenih lenvatinibom bila su 4 slučaja (0,3%) PRES-a (0,3% bila su 3. ili 4. stupnja), a svi su se povukli nakon liječenja i/ili privremenog prekida primjene doze ili trajnog prestanka primjene lijeka.

Hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom najčešće zabilježene nuspojave povezane s jetrom bile su povišenje razine jetrenih enzima, uključujući povišenje razina alanin aminotransferaze (9,7%), aspartat aminotransferaze (4,8%), alkalne fosfataze (4,8%) i bilirubina u krvi (3,2%). U skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom medijan vremena do nastupa događaja povezanih s jetrom iznosio je 6,7 tjedana (bilo kojeg stupnja) i 14,2 tjedna (≥ 3 . stupnja). Nuspojave 3. stupnja povezane s jetrom nastale su u 3,2% bolesnika liječenih lenvatinibom i everolimusom. Nuspojave povezane s jetrom dovele su do privremenog prekida primjene u 1,6% i sniženja doze u 1,6% bolesnika, a do trajnog prestanka liječenja u 3,2% bolesnika.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), najčešće zabilježene nuspojave povezane s jetrom bile su hipoalbuminemija (9,6% u skupini liječenoj lenvatinibom naspram 1,5% u skupini liječenoj placebom) i povišene koncentracije jetrenih enzima, uključujući povećanja alanin aminotransferaze (7,7% uz lenvatinib naspram 0 uz placebo), aspartat aminotransferaze (6,9% uz lenvatinib naspram 1,5% uz placebo) i bilirubina u krvi (1,9% uz lenvatinib naspram 0 uz placebo). U bolesnika liječenih lenvatinibom medijan vremena do nastupa nuspojava povezanih s jetrom iznosio je 12,1 tjedan. Nuspojave povezane s jetrom 3. ili višeg stupnja (uključujući 1 slučaj zatajenja jetre 5. stupnja) razvilo je 5,4% bolesnika liječena lenvatinibom u usporedbi s 0,8% bolesnika liječenih placebom. Nuspojave povezane s jetrom dovele su do privremenog prekida primjene u 4,6%, smanjenja doze u 2,7% bolesnika te do trajnog prestanka liječenja u 0,4% bolesnika.

Među 1166 bolesnika liječenih lenvatinibom bila su 3 slučaja (0,3%) zatajenja jetre, svi sa smrtnim ishodom. Jedan se dogodio u bolesnika bez jetrenih metastaza. Bio je i jedan slučaj akutnog hepatitisa u bolesnika bez jetrenih metastaza.

Arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), događaji arterijske tromboembolije zabilježeni su u 1,6% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom. Vrijeme do nastupa događaja bilo je 69,6 tjedana. U skupini liječenoj samo everolimusom, arterijska tromboembolija zabilježena je u 6,0% bolesnika (4,0% slučajeva bilo je ≥ 3 . stupnja). U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), događaji arterijske

tromboembolije zabilježeni su u 5,4% bolesnika liječena lenvatinibom i 2,3% bolesnika iz skupine koja je primala placebo.

Među 1166 bolesnika liječenih lenvatinibom, bilo je 5 slučajeva (0,4%) arterijske tromboembolije (3 slučaja infarkta miokarda i 2 slučaja cerebrovaskularnog inzulta) sa smrtnim ishodom.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1) krvarenje je bilo zabilježeno u 38,7% (8,1% bilo je ≥ 3 . stupnja) bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom. Nuspojave s incidencijom nastanka $\geq 2,0\%$ bile su: epistaksa (22,6%), hematurija (4,8%), hematoma (3,2%) i krvarenje iz želuca (3,2%). U skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom, medijan vremena do prvog nastupa krvarenja iznosio je 10,2 tjedna (bilo kojeg stupnja) i 7,6 tjedana (≥ 3 . stupnja). Incidencija ozbiljnog krvarenja iznosila je 4,8% (cerebralno krvarenje, krvarenje iz želuca i hemartroza). Zbog događaja krvarenja liječenje je prekinuto u 3,2% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom. U toj skupini zabilježen je jedan slučaj cerebralnog krvarenja sa smrtnim ishodom, a u skupini liječenoj samo lenvatinibom zabilježen je jedan slučaj intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), krvarenje je zabilježeno u 34,9% (1,9% bilo je ≥ 3 . stupnja) bolesnika liječenih lenvatinibom naspram 18,3% (3,1% bio je ≥ 3 . stupnja) bolesnika liječena placebo. Nuspojave za koje je incidencija bila $\geq 0,75\%$ veća od one za placebo bile su: epistaksa (11,9%), hematurija (6,5%), kontuzija (4,6%), krvarenje desni (2,3%), hematohezija (2,3%), rektalno krvarenje (1,5%), hematoma (1,1%), hemoroidalno krvarenje (1,1%), laringealno krvarenje (1,1%), petehije (1,1%), i krvarenje intrakranijalnog tumora (0,8%). U ovom je ispitivanju zabilježen 1 slučaj intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom među 16 bolesnika koji su primali lenvatinib i imali metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja.

Medijan vremena do prvog nastupa krvarenja iznosio je 10,1 tjedan u bolesnika liječenih lenvatinibom. Nisu opažene razlike između bolesnika liječenih lenvatinibom i placebo s obzirom na incidenciju ozbiljnih nuspojava (3,4% naspram 3,8%), nuspojava koje su dovele do prijevremenog prestanka primjene (1,1% naspram 1,5%) ili onih koje su dovele do privremenog prekida primjene (3,4% naspram 3,8%) ili smanjenja doze (0,4% naspram 0).

Među 1166 bolesnika liječenih lenvatinibom, krvarenje 3. ili višeg stupnja zabilježeno je u 2% bolesnika, 3 bolesnika (0,3%) imala su krvarenje 4. stupnja, a 5 bolesnika (0,4%) nuspojavu 5. stupnja, uključujući arterijsko krvarenje, hemoragijski moždani udar, krvarenje intrakranijalnog tumora, hemoptizu i krvarenje tumora.

Hipokalcemija (vidjeti dio 4.4, Produljenje QT intervala)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1) hipokalcemija je bila zabilježena u 8,1% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom (3,2% s hipokalcemijom ≥ 3 . stupnja) i 4,0% bolesnika u skupini liječenoj samo everolimusom (nijedan slučaj ≥ 3 . stupnja). Medijan vremena do nastupa hipokalcemije u u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom iznosio je 28,3 tjedna (bilo kojeg stupnja) i 45,9 tjedana (≥ 3 . stupnja). Zabilježen je i jedan slučaj štetnog događaja nastalog tijekom liječenja 4. stupnja. Nijedan događaj hipokalcemije nije zahtijevao sniženje doze ili privremeni prekid primjene i niti jedan bolesnik nije zbog hipokalcemije trajno prestao s liječenjem.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), hipokalcemija je zabilježena u 12,6% bolesnika liječenih lenvatinibom, dok u skupini koja je primala placebo nije bilo nijednog takvog slučaja. Medijan vremena do nastupa hipokalcemije iznosio je 11,1 tjedan u bolesnika liječenih lenvatinibom. Nuspojave težine 3. ili 4. stupnja razvile su se u 5,0% bolesnika liječenih lenvatinibom naspram 0 slučajeva u bolesnika liječenih placebo. Većina nuspojava povukla se nakon potpornog liječenja bez privremenog prekida primjene u 1,5% bolesnika ili smanjenja doze u 1,1% bolesnika; 1 bolesnik s hipokalcemijom 4. stupnja trajno je prekinuo liječenje.

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom zabilježeno je 1,6% slučajeva perforacija apendiksa (3. stupnja), dok takvih događaja nije bilo u skupini liječenoj samo lenvatinibom ili samo everolimusom.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače, događaji gastrointestinalne perforacije ili fistule zabilježeni su u 1,9% bolesnika liječenih lenvatinibom i 0,8% bolesnika iz skupine koja je primala placebo.

Fistule koje nisu gastrointestinalne (vidjeti dio 4.4)

Primjena lenvatiniba bila je povezana sa slučajevima fistule uključujući reakcije koje su imale smrtni ishod. Izvješća o fistulama koje zahvaćaju druga područja osim želuca ili crijeva zabilježena su za različite indikacije. Reakcije su zabilježene u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, u rasponu od dva tjedna do dulje od 1 godine od početka primjene lenvatiniba, s medijanom latencije od otprilike 3 mjeseca.

Produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), produljenje QTc intervala za više od 60 ms zabilježeno je u 11% bolesnika iz skupine liječene lenvatinibom i everolimusom. Incidencija QTc intervala duljeg od 500 ms iznosila je 6% u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom. U skupini liječenoj samo everolimusom, nije zabilježeno produljenje QTc intervala dulje od 500 ms ili produljenje za više od 60 ms.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), produljenje QT/QTc intervala zabilježeno je u 8,8% bolesnika liječenih lenvatinibom i 1,5% bolesnika iz skupine koja je primala placebo. Incidencija QT intervala duljeg od 500 ms bila je 2% u bolesnika liječenih lenvatinibom, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u kojoj nije bilo produljenja.

Povišen tireotropin u krvi (vidjeti dio 4.4, *Narušena supresija tireotropina / poremećaj funkcije štitnjače*) (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1) hipotireoza se javila u 24% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom i 2% bolesnika u skupini liječenoj everolimusom. Svi događaji hipotireoze u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom bili su 1. ili 2. stupnja. U bolesnika s normalnim TSH-om na početku, povišenje razine TSH-a opaženo je nakon početka ispitivanja u 60,5% bolesnika liječenih lenvatinibom i everolimusom, ali ni u jednog bolesnika liječenog samo everolimusom.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu), 88% svih bolesnika imalo je razinu TSH-a na početku ispitivanja manju ili jednaku 0,5 mU/l. U tih bolesnika s normalnim TSH-om na početku, povišenje razine TSH-a iznad 0,5 mU/l opaženo je poslije početka ispitivanja u 57% bolesnika liječenih lenvatinibom u usporedbi s 14% bolesnika liječenih placebo.

Proljev (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1), proljev je zabilježen u 80,6% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom (21,0% slučajeva bilo je ≥ 3 . stupnja) i u 34,0% bolesnika u skupini liječenoj samo everolimusom (2,0% slučajeva bilo je ≥ 3 . stupnja). U skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom medijan vremena do nastupa iznosio je 4,1 tjedan (bilo kojeg stupnja) i 8,1 tjedan (≥ 3 . stupnja). Proljev je bio najčešći uzrok privremenog prekida/smanjenja doze i ponavljao se unatoč smanjenju doze. U jednog bolesnika proljev je doveo do prestanka primjene lijeka.

U ispitivanju diferenciranog karcinoma štitnjače (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za Lenvimu) proljev je zabilježen u 67,4% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom (9,2% imalo je ≥ 3 . stupnja) i u 16,8% bolesnika iz skupine koja je primala placebo (nije bilo slučajeva ≥ 3 . stupnja).

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Druge posebne populacije

Starije osobe

Ograničeni su podaci o bolesnicima s karcinomom bubrežnih stanica u dobi od ≥ 75 godina. Međutim, za bolesnike s diferenciranim karcinomom štitnjače u dobi od ≥ 75 godina postojala je veća vjerojatnost razvoja 3. ili 4. stupnja hipertenzije, proteinurije, smanjenog apetita i dehidracije.

Spol

Među bolesnicima s diferenciranim karcinomom štitnjače žene su imale višu incidenciju hipertenzije (uključujući hipertenziju 3. ili 4. stupnja), proteinurije i PPE-a, dok su muškarci imali višu incidenciju smanjene ejekcijske frakcije i gastrointestinalne perforacije te stvaranja fistule.

Etničko porijeklo

Ograničeni su podaci o azijskim bolesnicima s karcinomom bubrežnih stanica. Međutim, u slučaju diferenciranog karcinoma štitnjače, azijski bolesnici imali su u usporedbi s bijelcima višu incidenciju perifernog edema, hipertenzije, umora, PPE-a, proteinurije, trombocitopenije i povišenog tireotropina u krvi.

Hipertenzija na početku liječenja

Kod diferenciranog karcinoma štitnjače bolesnici s hipertenzijom na početku liječenja imali su višu incidenciju 3. ili 4. stupnja hipertenzije, proteinurije, proljeva i dehidracije te su imali ozbiljnije slučajeve dehidracije, hipotenzije, plućne embolije, malignog pleuralnog izljeva, atrijske fibrilacije i gastrointestinalnih simptoma (abdominalni bol, proljev, povraćanje). U bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica, bolesnici s hipertenzijom na početku liječenja imali su višu incidenciju 3. ili 4. stupnja dehidracije, umora i hipertenzije.

Dijabetes na početku liječenja

Kod karcinoma bubrežnih stanica bolesnici s dijabetesom na početku liječenja imali su višu incidenciju 3. ili 4. stupnja hipertenzije, hipertrigliceridemije i akutnog zatajenja bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni su podaci o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre i karcinomom bubrežnih stanica. Međutim, u slučaju diferenciranog karcinoma štitnjače, bolesnici s oštećenjem funkcije jetre na početku liječenja imali su višu incidenciju hipertenzije i PPE-a, kao i višu incidenciju 3. ili 4. stupnja hipertenzije, astenije, umora i hipokalcemije u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod diferenciranog karcinoma štitnjače, bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja imali su višu incidenciju 3. ili 4. stupnja hipertenzije, proteinurije, umora, stomatitisa, perifernog edema, trombocitopenije, dehidracije, produljenog QT intervala na elektrokardiogramu, hipotireoze, hiponatremije, povišenog tireotropina u krvi i pneumonije u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Ti su bolesnici također imali višu incidenciju bubrežnih nuspojava i sklonost višoj incidenciji jetrenih nuspojava. Kod karcinoma bubrežnih stanica bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja imali su višu incidenciju umora 3. stupnja.

Bolesnici tjelesne težine <60 kg

Ograničeni su podaci o bolesnicima s karcinomom bubrežnih stanica i tjelesnom težinom <60 kg. Međutim, u slučaju diferenciranog karcinoma štitnjače, bolesnici male tjelesne težine (<60 kg) imali su višu incidenciju PPE-a, proteinurije, 3. ili 4. stupnja hipokalcemije i hiponatremije te sklonost prema višoj incidenciji smanjenog apetita 3. ili 4. stupnja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviše klinički ispitane doze lenvatiniba bile su 32 mg i 40 mg na dan. U kliničkim su se ispitivanjima dogodile i slučajne medikacijske pogreške kada su primijenjene pojedinačne doze od 40 do 48 mg. Najčešće opažene nuspojave pri tim dozama bile su hipertenzija, mučnina, proljev, umor, stomatitis, proteinurija, glavobolja i pogoršanje PPE-a. Također su zabilježeni slučajevi predoziranja lenvatinibom koji su uključivali primjenu pojedinačne doze 6 do 10 puta veće od preporučene dnevne doze. Ti su slučajevi bili povezani s nuspojavama koje su bile u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lenvatiniba (tj. zatajenje bubrega i srca) ili nije bilo nuspojava.

Ne postoji posebni antidot za predoziranje lenvatinibom. U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je obustaviti primjenu lenvatiniba i po potrebi primijeniti odgovarajuću potpornu njegu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01XE29

Mehanizam djelovanja

Lenvatinib je inhibitor receptora tirozin kinaze (RTK) koji selektivno inhibira kinaznu aktivnost receptora za vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) i VEGFR3 (FLT4), kao i drugih RTK-ova povezanih s proangiogenim i onkogenim putevima uključujući receptore za fibroblastni čimbenik rasta (FGF) FGFR1, 2, 3 i 4, receptor za trombocitni čimbenik rasta (PDGF) PDGFR α , KIT i RET. Kombinacija lenvatiniba i everolimusa pokazala je protuangiogenu i protutumorsku aktivnost veću nego što je za svaki lijek zasebno, što je dokazano smanjenom proliferacijom endotelnih stanica u ljudi, stvaranjem vaskularnih kanala i signalizacijom VEGF-om *in vitro* te volumenom tumora u mišjim modelima ksenografta ljudskog karcinoma stanica bubrega.

Iako nije izravno ispitan, pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja lenvatiniba kod hipertenzije posredovan inhibicijom VEGFR2 u vaskularnim endotelnim stanicama. Slično tome, iako nije izravno ispitan, pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja kod proteinurije posredovan smanjenjem broja VEGFR1 i VEGFR2 u podocitima glomerula.

Mehanizam djelovanja za hipotireozu nije u potpunosti razjašnjen.

Mehanizam djelovanja kod pogoršanja hiperkolesterolemije uz primjenu kombinacije lijekova nije bio izravno ispitan i nije potpuno razjašnjen.

Iako nije izravno ispitan, pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja kod pogoršanja proljeva uz kombinaciju lijekova posredovan oštećenjem funkcije crijeva povezanim s mehanizmom djelovanja svakog lijeka pojedinačno – lenvatinib inhibira VEGF/VEGFR i c-KIT u sprezi s everolimusom koji inhibira mTOR/NHE3.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kako bi se odredila sigurnost i djelotvornost lenvatiniba primjenjivanog samog ili u kombinaciji s everolimusom u ispitanika s neoperabilnim uznapredovalim ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica, provedeno je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje. Ispitivanje se sastojalo od faze 1b za određivanje doze i dijela faze 2. Faza 1b uključila je 11 bolesnika koji su primali kombinaciju od 18 mg lenvatiniba i 5 mg everolimusa. Faza 2 uključila je ukupno 153 bolesnika s neoperabilnim uznapredovalim ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica nakon jednog prethodnog liječenja terapijom koja djeluje ciljano na VEGF. Ukupno 62 bolesnika primala su kombinaciju lenvatiniba i everolimusa u preporučenoj dozi. Bolesnici su između ostalog morali imati histološki potvrđen karcinom pretežno svijetlih stanica, radiografski dokaz napredovanja bolesti prema

Kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod solidnih tumora 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1), jednu prethodnu terapiju koja djeluje ciljano na VEGF i funkcionalno stanje (PS) prema ECOG-u (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ili 1.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od 3 skupine: 18 mg lenvatiniba plus 5 mg everolimusa, 24 mg lenvatiniba ili 10 mg everolimusa. Stratificirani su prema razini hemoglobina (≤ 13 g/dl naspram >13 g/dl za muškarce i $\leq 11,5$ g/dl naspram $>11,5$ g/dl za žene) i korigiranom kalciju u serumu (≥ 10 mg/dl naspram <10 mg/dl). Medijan prosječne dnevne doze po ispitaniku u skupini koja je primala kombinaciju lijekova bio je 13,5 mg lenvatiniba (75,0% od namjeravane doze od 18 mg) i 4,7 mg everolimusa (93,6% od namjeravane doze od 5 mg). Konačna razina doze u skupini koja je primala kombinaciju lijekova bila je 18 mg za 29% bolesnika, 14 mg za 31% bolesnika, 10 mg za 23% bolesnika, 8 mg za 16% bolesnika i 4 mg za 2% bolesnika.

Od 153 randomizirana bolesnika, 73% bili su muškarci s medijanom dobi od 61 godine, 37% bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, 7% je imalo 75 ili više godina, a 97% bolesnika bili su bijelci. Metastaze su bile prisutne u 95% bolesnika, a neoperabilna uznapredovala bolest postojala je u 5% bolesnika. Svi bolesnici imali su na početku ispitivanja ECOG PS od 0 (55%) ili 1 (45%) uz sličnu raspodijeljenost u sve 3 terapijske skupine. Prema kriterijima prognostičke skupine *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) lošu prognozu imalo je 39% bolesnika u skupini koja je primala lenvatinib i everolimus, 44% u skupini koja je primala samo lenvatinib i 38% u skupini koja je primala samo everolimus. Prema bazi podataka međunarodnog konzorcija *International mRCC Database Consortium* (IMDC) lošu prognozu imalo je 20% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom, 23% u skupini koja je primala lenvatinib i 24% u onoj koja je primala everolimus. Medijan vremena od postavljanja dijagnoze do prve doze bio je 32 mjeseca u skupini koja je primala lenvatinib i everolimus, 33 mjeseca u skupini koja je primala lenvatinib i 26 mjeseci u skupini koja je primala everolimus. Svi bolesnici prethodno su primali 1 inhibitor VEGF-a; 65% sunitinib, 23% pazopanib, 4% tivozanib, 3% bevacizumab i po 2% sorafenib ili aksitinib.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti na temelju ispitivačeve procjene odgovora tumora bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u skupini koja je primala lenvatinib i everolimus u usporedbi sa skupinom koja je primala samo everolimus, i u skupini koja je primala samo lenvatinib u usporedbi sa skupinom koja je primala samo everolimus. Druge mjere ishoda djelotvornosti uključivale su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema procjeni ispitivača. Procjena tumora provodila se prema RECIST 1.1.

Skupina koja je primala lenvatinib i everolimus pokazala je statistički značajno i klinički važno poboljšanje u PFS-u u usporedbi sa skupinom koja je primala samo everolimus (vidjeti tablicu 5 i sliku 1). Na temelju rezultata *post hoc* eksploratorne analize provedene na ograničenom broju bolesnika po podskupini, pozitivni učinak na PFS opažen je bez obzira na to koja je VEGF-ciljana terapija bila prethodno primijenjena: sunitinib (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR] = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] ili druge terapije (HR = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828])). Skupina koja je primala lenvatinib također je pokazala poboljšanje PFS-a u usporedbi sa skupinom koja je primala everolimus. Ukupno preživljenje bilo je duže u skupini koja je primala lenvatinib i everolimus (vidjeti tablicu 5 i sliku 2). Ispitivanje nije imalo snagu za analizu ukupnog preživljenja.

Terapijski učinak kombinacije lijekova na PFS i ORR potkrijepljen je također neovisnim *post hoc* retrospektivnim maskiranim pregledom snimaka. Skupina koja je primala lenvatinib i everolimus pokazala je statistički značajno i klinički važno poboljšanje PFS-a u usporedbi sa skupinom koja je primala everolimus. Rezultati za ORR podudarali su se s rezultatima procjene ispitivača, 35,3% u skupini koja je primala lenvatinib i everolimus, s jednim potpunim odgovorom i 17 djelomičnih odgovora; nijedan ispitanik nije imao objektivni odgovor u skupini liječenoj everolimusom ($P < 0,0001$) što govori u prilog skupini liječenoj lenvatinibom i everolimusom.

Tablica 5 Rezultati djelotvornosti kod karcinoma bubrežnih stanica

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N = 51)	lenvatinib 24 mg (N = 52)	everolimus 10 mg (N = 50)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)^a prema procjeni ispitivača			
Medijan PFS u mjesecima (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Omjer hazarda (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus naspram samo everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -vrijednost lenvatinib + everolimus naspram samo everolimus	0,0005	-	-
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)^a prema <i>post hoc</i> retrospektivnoj neovisnoj analizi			
Medijan PFS u mjesecima (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Omjer hazarda (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus naspram samo everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
<i>P</i> -vrijednost lenvatinib + everolimus naspram samo everolimus	0,003	-	-
Ukupno preživljenje^c			
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medijan OS u mjesecima (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Omjer hazarda (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus naspram samo everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Stopa objektivnog odgovora n (%) prema procjeni ispitivača			
Broj potpunih odgovora	1 (2)	0	0
Broj djelomičnih odgovora	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Stopa objektivnog odgovora	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilna bolest	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Trajanje odgovora, mjeseci, medijan (95% CI)	13,0 (3,7; NP)	7,5 (3,8; NP)	8,5 (7,5; 9,4)

Procjena tumora temeljila se na kriterijima RECIST 1.1. Datum zaključavanja baze podataka = 13. lipnja 2014.

Vrijednosti postotaka dobivene su na temelju ukupnog broja ispitanika u cijeloj analiziranoj skupini bolesnika unutar određene terapijske skupine.

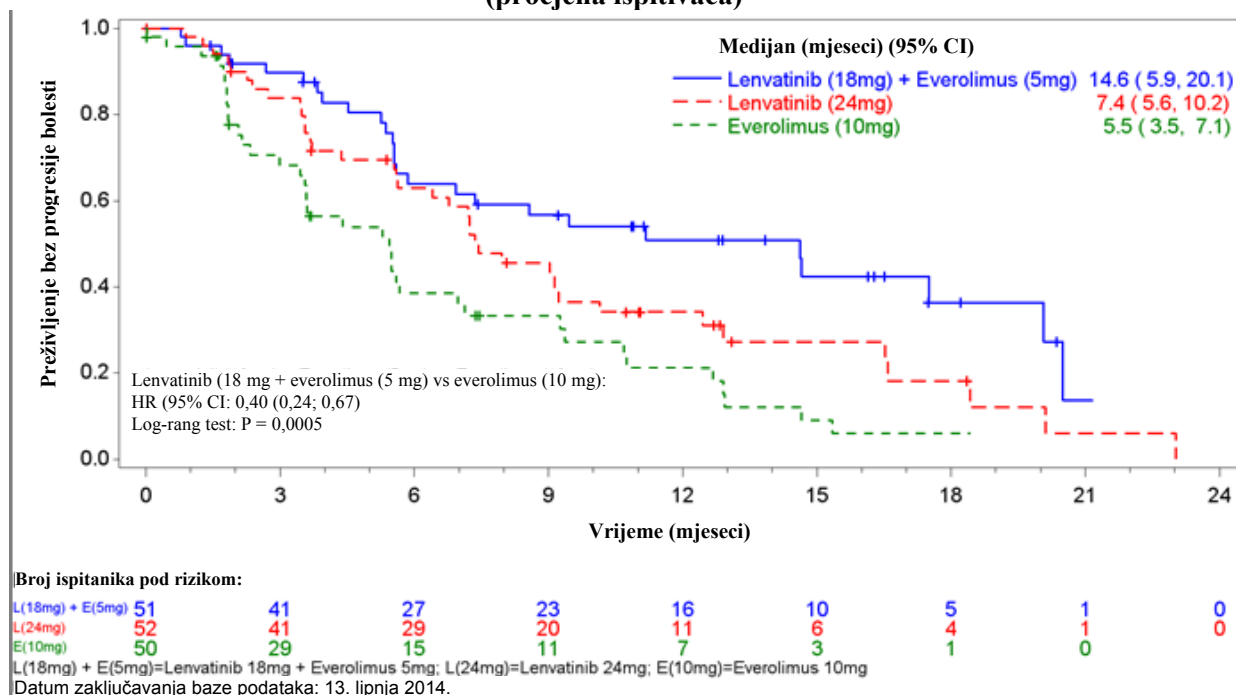
CI = interval pouzdanosti, NP = ne može se procijeniti

^aTočkovne procjene temelje se na Kaplan-Meierovoj metodi, a vrijednosti 95% CI na Greenwoodovoj formuli primjenom log-log transformacije.

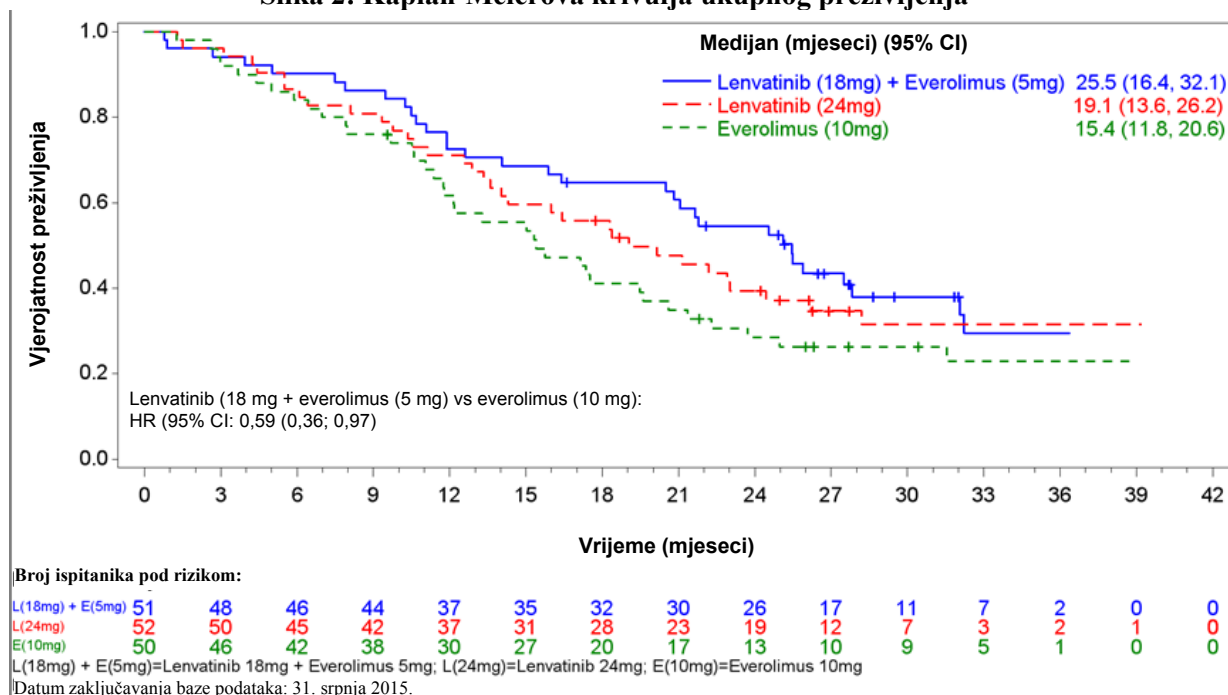
^bStratificirani omjer hazarda temelji se na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu uključujući liječenje kao kovarijantni faktor, a hemoglobin i korigirani kalcij u serumu kao stratum. Za korekciju vezanih događaja primijenjena je Efronova metoda.

^cDatum zaključavanja baze podataka = 31. srpnja 2015.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (procjena ispitivača)



Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka lenvatinib u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje karcinoma bubrežnih stanica (RCC).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri lenvatiniba ispitani su u zdravih odraslih ispitanika, odraslih ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, oštećenjem funkcije bubrega i solidnim tumorima.

Apsorpcija

Lenvatinib se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, s t_{max} obično primijećenim od 1 do 4 sata nakon doze. Hrana ne utječe na opseg apsorpcije, ali usporava brzinu apsorpcije. Kad se u zdravih ispitanika primjenjuje s hranom, vršne koncentracije u plazmi postižu se 2 sata kasnije. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena u ljudi; međutim, podaci iz ispitivanja masene bilance ukazuju na to da se nalazi u redu veličine od 85%.

Distribucija

In vitro, lenvatinib se u visokom postotku veže za proteine ljudske plazme i to u rasponu od 98% do 99% (0,3 - 30 µg/ml, mesilat). Uglavnom se veže za albumin, a u manjoj mjeri za α 1-kiselni glikoprotein i γ -globulin.

In vitro, omjer koncentracije lenvatiniba u krvi i plazmi bio je u rasponu od 0,589 do 0,608 (0,1 - 10 µg/ml, mesilat).

In vitro ispitivanja pokazuju da je lenvatinib supstrat P-gp-a i BCRP-a. Lenvatinib pokazuje minimalne ili nikakve inhibitorne aktivnosti prema transportnim aktivnostima posredovanim P-gp-om i BCRP-om. Slično tomu, nije opažena indukcija P-gp mRNA ekspresije. Lenvatinib nije supstrat OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ili BSEP-a. U citosolu ljudske jetre lenvatinib nije inhibirao aktivnost aldehid oksidaze.

U bolesnika se medijan prividnog volumena distribucije (Vz/F) prve doze kretao u rasponu od 50,5 l do 92 l i većinom je bio dosljedan u svim doznim skupinama od 3,2 mg do 32 mg. Analogni medijan prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vz/Fss) također je većinom bio dosljedan i kretao se u rasponu od 43,2 l do 121 l.

Biotransformacija

In vitro, citokrom P450 3A4 pokazao se kao prevladavajući (>80%) izooblik uključen u metabolizam lenvatiniba koji se odvija putem P450. Međutim, *in vivo* podaci pokazali su da putevi koji se ne odvijaju putem P450 pridonose značajnom dijelu ukupnog metabolizma lenvatiniba. Posljedično tome, induktori i inhibitori CYP 3A4 imali su *in vivo* minimalni učinak na izloženost lenvatinibu (vidjeti dio 4.5).

Demetilirani oblik lenvatiniba (M2) bio je utvrđen kao glavni metabolit u mikrosomima ljudske jetre. M2' i M3', glavni metaboliti u ljudskoj stolici, nastali su iz M2 odnosno lenvatiniba djelovanjem aldehid oksidaze.

U uzorcima plazme prikupljenima do 24 sata nakon primjene, lenvatinib je činio 97% radioaktivnosti u radiokromatogramima plazme, dok je metabolit M2 činio dodatnih 2,5%. Na temelju vrijednosti $AUC_{(0-inf)}$, na lenvatinib je otpalo 60% ukupne radioaktivnosti u plazmi i 64% ukupne radioaktivnosti u krvi.

Podaci iz ispitivanja masene bilance/izlučivanja u ljudi pokazuju da se lenvatinib u ljudi opsežno metabolizira. Kao glavni metabolički putevi u ljudi, utvrđene su oksidacija aldehid oksidazom, demetilacija putem CYP3A4, konjugacija s glutationom uz eliminaciju O-arilne skupine (klorofenilna skupina) i kombinacija ovih puteva nakon čega slijedi daljnja biotransformacija (npr. glukuronidacija, hidroliza glutationske skupine, razgradnja cisteinske skupine i intramolekularno premještanje cisteinilglicina i konjugata cisteina daljnjom dimerizacijom). Ovi *in vivo* metabolički putevi sukladni su podacima dobivenima *in vitro* u ispitivanjima na ljudskom biološkom materijalu.

Ispitivanje transportera in vitro

Vidjeti pod naslovom Distribucija.

Eliminacija

Koncentracije u plazmi opadaju bieksponecijalno nakon C_{max} . Srednja vrijednost terminalnog ekspancijalnog poluvijeka lenvatiniba je približno 28 sati.

Nakon primjene radioaktivno označenog lenvatiniba u 6 bolesnika sa solidnim tumorima, približno je dvije trećine radioaktivno označene tvari bilo eliminirano stolicom, a jedna četvrtina mokraćom. Metabolit M3 bio je prevladavajući analit u stolici i mokraći (~17% doze), a nakon njega M2' (~11% doze) te M2 (~4,4% doze).

Linearnost/nelinearnost

Proporcionalnost dozi i akumulacija doze

U bolesnika sa solidnim tumorima koji su primali jednu i više doza lenvatiniba jedanput na dan, izloženost lenvatinibu (C_{max} i AUC) povećavala se izravno proporcionalno primijenjenoj dozi u rasponu od 3,2 do 32 mg jedanput na dan.

Lenvatinib se minimalno nakuplja u stanju dinamičke ravnoteže. U tom se rasponu medijan indeksa akumulacije (Rac) kretao od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lenvatiniba nakon jedne doze od 10 mg bila je procijenjena u 6 ispitanika koji su imali blago odnosno umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A odnosno Child-Pugh B). Doza od 5 mg bila je procijenjena u 6 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C). Osam zdravih ispitanika sličnih demografskih karakteristika služilo je kao kontrola i primilo dozu od 10 mg. Medijan poluvijeka bio je usporediv u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, kao i u onih s normalnom funkcijom jetre, i kretao se u rasponu od 26 sati do 31 sat. Postotak doze lenvatiniba izlučen mokraćom bio je nizak u svim kohortama (<2,16% u svakoj terapijskoj kohorti).

Izloženost lenvatinibu, temeljena na podacima za AUC_{0-t} i AUC_{0-inf} prilagođenima dozi, u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre bila je 119%, 107% odnosno 180% normalne izloženosti. Nije poznato je li vezanje za proteine plazme promijenjeno u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre. Vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenvatiniba nakon jedne doze od 24 mg bila je procijenjena u 6 ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s 8 zdravih ispitanika sličnih demografskih karakteristika. Ispitanici sa završnim stadijem bubrežne bolesti nisu bili ispitani.

Izloženost lenvatinibu, temeljena na podacima o AUC_{0-inf} , u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega iznosila je 101%, 90% odnosno 122% normalne izloženosti. Nije poznato je li vezanje za proteine plazme promijenjeno u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega. Vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju.

Dob, spol, tjelesna težina, rasa

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika koji su primali do 24 mg lenvatiniba jedanput na dan, dob, spol, tjelesna težina i rasa (Japanci naspram drugih, bijelci naspram drugih) nisu imali značajne učinke na klirens (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici nisu ispitani.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (do 39 tjedana) lenvatinib je uzrokovao toksikološke promjene u raznim organima i tkivima povezane s očekivanim farmakološkim učincima lenvatiniba, a one su uključivale glomerulopatiju, testikularnu hipocelularnost, atreziju folikula jajnika, gastrointestinalne promjene, promjene na kostima, promjene u nadbubrežnim žlijezdama (štakori i psi) i arterijske (arterijska fibrinoidna nekroza, degeneracija medije ili krvarenje) lezije u štakora, pasa i makaki majmuna. Povišene razine transaminaza povezane sa znakovima hepatotoksičnosti također su bile opažene u štakora, pasa i majmuna. Reverzibilnost toksikoloških promjena bila je opažena na kraju četverotjednog razdoblja oporavka u svih ispitanih životinjskih vrsta.

Genotoksičnost

Lenvatinib nije bio genotoksičan.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti lenvatiniba.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja lenvatiniba na životinjama da bi se procijenio njegov učinak na plodnost. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na životinjama bile su opažene promjene na testisima (hipocelularnost sjemenskog epitela) i jajnicima (folikularna atrezija) pri izloženostima 11 do 15 puta (štakor) ili 0,6 do 7 puta (majmun) većim od očekivane kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) kod maksimalne podnošljive doze za ljude. Ovi su nalazi bili reverzibilni na kraju četverotjednog razdoblja oporavka.

Primjena lenvatiniba tijekom organogeneze rezultirala je embrioletalnim i teratogenim učincima kod štakora (vanjske i skeletne anomalije u fetusa) pri izloženostima manjim od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) pri maksimalnoj podnošljivoj dozi za ljude, a u kunića (vanjske, visceralne i skeletne anomalije u fetusa) na temelju površine tijela; mg/m² pri maksimalnoj podnošljivoj dozi za ljude. Ovi nalazi pokazuju da lenvatinib ima teratogeni potencijal, što je vjerojatno povezano s farmakološkom aktivnošću lenvatiniba kao antiangiogene tvari.

Lenvatinib i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeku štakora.

Ispitivanja toksičnosti na mladim životinjama

Mortalitet je bila toksičnost koja je ograničavala dozu u mladim štakora u kojih je doziranje započelo 7. ili 21. postnatalnog dana i bio je opažen pri izloženostima 125 ili 12 puta manjim u usporedbi s izloženošću pri kojoj je mortalitet bio opažen u odraslih štakora, što ukazuje na to da je osjetljivost na toksičnost to veća što je dob manja. Stoga se mortalitet može pripisati komplikacijama povezanima s primarnim duodenalnim lezijama uz mogući doprinos dodatnih toksičnih učinaka na nezrele ciljane organe.

Toksičnost lenvatiniba bila je izraženija u mladim štakora (doziranje započeto 7. postnatalnog dana) u usporedbi s onima u kojih je doziranje započelo 21. postnatalnog dana i mortalitet i neke toksičnosti bile su ranije opažene u mladim štakora pri 10 mg/kg u usporedbi s odraslim štakorima kojima se primijenila ista razina doze. U mladim štakora također su bili opaženi zastoj u rastu, posljedično usporen fizički razvoj i lezije koje su se mogle pripisati farmakološkim učincima (sjekutići, femur [epifizna ploča rasta], bubrezi, nadbubrežne žlijezde i duodenum).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kalcijev karbonat
manitol
mikrokristalična celuloza
hidroksipropilceluloza
nisko supstituirana hidroksipropilceluloza
talk

Ovojnica kapsule

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje

šelak
crni željezov oksid (E172)
kalijev hidroksid
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Poliamid/aluminij/PVC/aluminij blisteri koji sadrže 10 kapsula. Jedna kutija sadrži 30 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Osobe koje skrbe o bolesniku ne smiju otvarati kapsulu, kako bi izbjegle ponavljano izlaganje sadržaju kapsule.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoza 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Ujedinjeno Kraljevstvo

Ili

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kisplyx 4 mg tvrde kapsule
lenvatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1128/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kisplyx 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Kisplyx 4 mg tvrde kapsule
lenvatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kisplyx 10 mg tvrde kapsule
lenvatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1128/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kisplyx 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Kisplyx 10 mg tvrde kapsule
lenvatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eisai

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kispplx 4 mg tvrde kapsule Kispplx 10 mg tvrde kapsule lenvatinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kispplx i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kispplx
3. Kako uzimati Kispplx
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kispplx
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kispplx i za što se koristi

Što je Kispplx

Kispplx je lijek koji sadrži djelatnu tvar lenvatinib. Primjenjuje se u kombinaciji s everolimusom za liječenje bolesnika s uznapredovalim rakom bubrega (uznapredovali karcinom bubrežnih stanica) kad drugi načini liječenja (tzv. VEGF-ciljana terapija) nisu pomogli u zaustavljanju bolesti.

Kako Kispplx djeluje

Kispplx blokira djelovanje proteina koji se zovu receptori tirozin kinaze i uključeni su u razvoj novih krvnih žila koje stanice opskrbljuju kisikom i hranjivim tvarima i pomažu njihov rast. Ti proteini mogu biti prisutni u velikim količinama u stanicama raka, pa blokiranjem njihovog rada Kispplx može usporiti brzinu umnažanja stanica raka i brzinu rasta tumora te pomoći da se prekine opskrba krvlju koja je raku potrebna.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kispplx

Nemojte uzimati Kispplx:

- ako ste alergični na lenvatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako dojite (pogledajte niže dio o kontracepciji, trudnoći i dojenju).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Kispplx ako:

- imate visok krvni tlak
- ste žena koja može zatrudnjeti (pogledajte niže dio Kontracepcija, trudnoća i dojenje)
- ste imali srčane tegobe ili moždani udar

- imate tegobe s jetrom ili bubrezima
- ste nedavno imali kirurški zahvat ili radioterapiju
- se morate podvrgnuti kirurškom zahvatu. Ako ćete se podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, vaš liječnik može razmotriti prekid davanja Kisplyxa jer taj lijek može utjecati na cijeljenje rana. Kisplyx se može nastaviti primati kada se utvrdi odgovarajuće cijeljenje rana.
- ste stariji od 75 godina
- ne pripadate bjelačkoj ili azijskoj etničkoj skupini
- imate tjelesnu težinu manju od 60 kg
- ako ste imali stvaranje abnormalnih kanala (poznatih pod nazivom fistula) između različitih organa u tijelu ili između nekog organa i kože.

Prije nego što počnete uzimati Kisplyx liječnik će možda provesti neke pretrage krvi kako bi, primjerice, provjerio Vaš krvni tlak te funkciju jetre i bubrega i ustanovio imate li u krvi niske razine soli i visoke razine hormona koji potiče rad štitnjače. Liječnik će Vam objasniti rezultate tih pretraga i odlučiti možete li uzimati Kisplyx. Možda ćete trebati dodatno liječenje drugim lijekovima, uzimati nižu dozu Kisplyxa ili biti posebno oprezni zbog povećanog rizika od nuspojava.

Ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego uzmete Kisplyx.

Djeca i adolescenti

Kisplyx se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata. Učinci Kisplyxa u osoba mlađih od 18 godina nisu poznati.

Drugi lijekovi i Kisplyx

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne pripravke i lijekove koji se nabavljaju bez recepta.

Kontracepcija, trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Koristite visokoučinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja ovog lijeka i još najmanje mjesec dana nakon što završite liječenje.
- Nemojte uzeti Kisplyx ako planirate zatrudnjeti tijekom liječenja. To može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu.
- Ako zatrudnite dok se liječite Kisplyxom, odmah obavijestite svog liječnika. Liječnik će Vam pomoći odlučiti trebate li nastaviti s liječenjem.
- Nemojte dojit ako uzimate Kisplyx. Tako je zbog toga što lijek prelazi u mlijeko i može ozbiljno naštetiti Vašem dojenčetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kisplyx može uzrokovati nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Izbjegavajte upravljati vozilima i strojevima ako osjećate omaglicu ili umor.

3. Kako uzimati Kisplyx

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Preporučena dnevna doza Kisplyxa iznosi 18 mg jedanput na dan (jedna kapsula od 10 mg i dvije kapsule od 4 mg) u kombinaciji s jednom tabletom everolimusa od 5 mg jedanput na dan.
- Ako imate teške tegobe s jetrom ili bubrezima, preporučena doza Kisplyxa iznosi 10 mg jedanput na dan (1 kapsula od 10 mg) u kombinaciji s jednom tabletom everolimusa od 5 mg jedanput na dan.
- Liječnik Vam može sniziti dozu ako imate nuspojave.

Kako uzimati ovaj lijek

- Kapsule možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Progutajte kapsule cijele, s vodom ili otopljene. Da biste ih otopili, stavite jednu žlicu vode ili soka od jabuke u malu čašu i dodajte kapsule u tekućinu bez prethodnog drobljenja ili otvaranja kapsula. Ostavite ih u tekućini najmanje 10 minuta, a zatim miješajte barem 3 minute da se otope ovojnice kapsula. Popijte mješavinu. Nakon toga dodajte istu količinu vode ili soka od jabuka, promućkajte sadržaj čaše i popijte ga.
- Kapsule uzimajte svakog dana u približno isto vrijeme.
- Osobe koje skrbe o Vama ne smiju otvarati kapsule kako bi izbjegle izlaganje sadržaju kapsule.

Koliko dugo uzimati Kisplyx

Obično ćete uzimati ovaj lijek sve dok od toga imate kliničku korist.

Ako uzmete više Kisplyxa nego što ste trebali

Ako uzmete više Kisplyxa nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Kisplyx

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Što učiniti ako ste zaboravili uzeti dozu ovisi o tome koliko je vremena preostalo do Vaše sljedeće doze.

- Ako do sljedeće doze ima 12 ili više sati: uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati: preskočite propuštenu dozu. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se pojaviti nuspojave opisane u nastavku.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava – može Vam trebati hitno medicinsko liječenje:

- osjećaj utrnulosti ili slabosti na jednoj strani tijela, jaka glavoblja, napadaj, smetenost, otežan govor, promjene vida ili osjećaj omaglice – to mogu biti znakovi moždanog udara, krvarenja u mozak ili učinka jako povišenog krvnog tlaka na mozak
- bol ili pritisak u prsnoj koži, bol u rukama, leđima, vratu ili čeljusti, nedostatak zraka, ubrzan ili nepravilan puls, kašalj, plavičasta boja usana ili prstiju, osjećaj velikog umora – to mogu biti znakovi tegoba sa srcem, krvnog ugruška u plućima ili prodiranja zraka iz plućnog krila u prsni koš, zbog čega se pluća ne mogu napuhati
- jaki bol u trbuhu (abdomenu) – to može biti zbog puknuća u stijenci crijeva ili fistule (puknuće u stijenci crijeva koje poput cjevastog prolaza spaja crijevo s nekim drugim dijelom Vašeg tijela ili kožom)
- crna, katranasta ili krvava stolica ili iskašljavanje krvi – to mogu biti znakovi krvarenja u tijelu
- proljev, mučnina i povraćanje – to su vrlo česte nuspojave koje mogu postati ozbiljne ako dovedu do dehidracije, koja može uzrokovati zatajenje bubrega. Liječnik Vam može dati lijek koji će ublažiti te nuspojave.

Ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava, odmah obavijestite liječnika.

Druge nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- visok ili nizak krvni tlak
- gubitak apetita ili gubitak na tjelesnoj težini
- mučnina i povraćanje, zatvor, proljev, bol u trbuhu, probavne tegobe
- osjećaj velikog umora ili slabosti
- hrapav glas
- oticanje nogu
- osip
- suha, bolna ili upaljena usta, promjena osjeta okusa
- bol u zglobovima ili mišićima
- osjećaj omaglice
- ispadanje kose
- krvarenja (najčešće iz nosa, ali i druge vrste krvarenja, kao što su krv u mokraći, modrice, krvarenje desni ili iz stijenke crijeva)
- poteškoće sa spavanjem
- visoke razine bjelančevina u mokraći i mokraćne infekcije (povećana učestalost mokrenja i bolno mokrenje)
- glavobolja i bol u leđima
- crvenilo, bolnost na dodir i oticanje kože na šakama i stopalima (sindrom šaka-stopalo)
- promjene u nalazima krvnih pretraga u razini kalija (snižena) i kalcija (snižena), kolesterol (povišen), hormon koji stimulira štitnjaču (povišen)
- smanjena aktivnost štitnjače (umor, porast tjelesne težine, zatvor, osjećaj hladnoće, suha koža)
- niske razine krvnih pločica što može dovesti do nastanka modrica i otežanog cijeljenja rana

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gubitak tjelesne tekućine (dehidracija)
- osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- suha koža, zadržavanje i svrbež kože
- osjećaj nadutosti ili plinovi u crijevima
- srčane tegobe ili krvni ugrušci u plućima (otežano disanje, bol u prsnom košu) ili drugim organima
- opće loše osjećanje
- moždani udar
- upala žučnog mjehura
- analna fistula (mali kanal koji se stvori između čmara i okolnog tkiva)
- promjene u nalazima krvnih pretraga za jetrene enzime, bijele krvne stanice (snižene), magnezij u krvi (snižen)
- promjene u nalazima krvnih pretraga za funkciju bubrega i zatajenje bubrega
- povišena lipaza i amilaza (enzimi koji sudjeluju u probavi)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- bolna infekcija ili nadraženost u blizini čmara
- mali moždani udar
- oštećenje jetre
- jaki bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), koji može biti praćen vrućicom, zimicom, mučninom i povraćanjem
- upala gušterače
- problemi sa cijeljenjem rana
- jaka bol u leđima, prsnom košu ili trbuhu povezana s rascijepom stijenke aorte i unutarnjim krvarenjem

Nepoznato (sljedeće nuspojave zabilježene su otkako je lenvatinib stavljen u promet, ali njihova učestalost nije poznata)

- druge vrste fistula (abnormalan spoj između različitih tjelesnih organa ili između nekog organa, poput grla i dušnika, i kože koja se nalazi iznad). Simptomi ovise o mjestu na kojem se fistula nalazi. Obratite se liječniku ako osjetite bilo kakve nove ili neobične simptome kao što je kašalj pri gutanju.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kisplyx

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kisplyx sadrži

- Djelatna tvar je lenvatinib.
 - Kisplyx tvrda kapsula od 4 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata)
 - Kisplyx tvrda kapsula od 10 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).
- Drugi sastojci su kalcijev karbonat, manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, talk. Ovojnica kapsule sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172). Boja za označavanje sadrži šelak, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid, propilenglikol.

Kako Kisplyx izgleda i sadržaj pakiranja

- Kisplyx tvrda kapsula od 4 mg: žućkasto-crveno tijelo i žućkasto-crvena kapica, približne duljine 14,3 mm, s oznakom "C" otisnutom crnom tintom na kapici i "LENV 4 mg" na tijelu.
- Kisplyx tvrda kapsula od 10 mg: žuto tijelo i žućkasto-crvena kapica, približne duljine 14,3 mm, s oznakom "C" otisnutom crnom tintom na kapici i "LENV 10 mg" na tijelu.
- Kapsule dolaze u blisterima od poliamida/aluminija/PVC-a zatvorenima aluminijskom folijom kroz koju se protisnu kapsule, u kutijama s 30 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Ujedinjeno Kraljevstvo

Ili

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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)

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.