

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kisplyx 4 mg kemény kapszula  
Kisplyx 10 mg kemény kapszula

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Kisplyx 4 mg kemény kapszula  
4 mg lenvatinib kemény kapszulánként (mezilát formájában).

Kisplyx 10 mg kemény kapszula  
10 mg lenvatinib kemény kapszulánként (mezilát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Kemény kapszula.

Kisplyx 4 mg kemény kapszula  
Körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárgászöld kapszulatest és sárgászöld kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestékekkel „C” felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 4 mg” felirattal ellátva.

Kisplyx 10 mg kemény kapszula  
Körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárga kapszulatest és sárgászöld kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestékekkel „C” felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 10 mg” felirattal ellátva.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Kisplyx everolimusszal kombinációban, előrehaladott vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma, RCC) kezelésére javallott felnőtt betegeknél, egy korábbi, vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) támadáspontú terápia után.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Kisplyx-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas egészségügyi szakembernek kell megkezdenie és felügyelnie.

#### Adagolás

A lenvatinib ajánlott napi adagja 18 mg (egy darab 10 mg-os kapszula és két darab 4 mg-os kapszula) naponta egyszer, naponta egyszeri 5 mg everolimusszal kombinálva. A lenvatinib, valamint – szükség esetén – az everolimusz napi adagját a dózis/toxicitás kezelési terv alapján szükség szerint módosítani kell.

Ha a beteg kihagy egy adagot, és azt 12 órán belül nem tudja bevenni, akkor az adott adagot ki kell hagyni, és a következő adagot a szokásos időben kell bevenni.

A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikai előny áll fenn, illetve amíg tűrhetetlen toxicitás nem lép fel.

Hányinger, hányás és hasmenés esetén a lenvatinib-terápia esetleges megszakítása vagy csökkentése előtt optimális orvosi kezelést kell megkezdeni. A gastrointestinalis toxicitást aktívan kell kezelni a beszűkült veseműködés, illetve veseelégtelenség kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont: Veseelégtelenség és beszűkült veseműködés).

#### Dózismódosítás

A mellékhatások kezelése szükségessé teheti a kombinációs terápia megszakítását, módosítását vagy leállítását (lásd 4.4 pont). Az enyhe-közepes fokú mellékhatások (például 1. vagy 2. súlyossági fokú) általában nem indokolják a kombináció alkalmazásának megszakítását, kivéve, ha ezek az optimális kezelés ellenére tűrhetetlenek a beteg számára. A súlyos (például 3. súlyossági fokú) vagy tűrhetetlen mellékhatások a gyógyszerkombináció alkalmazásának megszakítását teszik szükségessé, amíg a reakció 0-1. súlyossági fokúra történő javulása be nem következik.

A lenvatinibbel vélhetően összefüggésben álló toxicitások esetén (lásd 1. táblázat) a mellékhatás 0-1. súlyossági fokúra történő rendeződésekor/javulásakor a lenvatinib 2. táblázatban javasolt csökkentett dóziséval kell újratekdeni a kezelést.

Az everolimusszal vélhetően összefüggésben álló toxicitások esetén a kezelést meg kell szakítani, azt másnapenkénti adagolásúra kell csökkenteni, vagy le kell állítani (a meghatározott mellékhatásokra vonatkozó tanácsokat illetően lásd az everolimusz Alkalmazási előírását).

A vélhetően mind a lenvatinibbel, mind az everolimusszal összefüggésben álló toxicitások esetén az everolimusz dóziséval csökkentése előtt a lenvatinib-dózist kell csökkenteni (lásd 2. táblázat).

A kezelést le kell állítani életveszélyes (például 4. súlyossági fokú) reakciók fellépése esetén, kivéve az életveszélyesnek nem ítéhető laboratóriumi eltéréseket, amelyeket súlyos (például 3. súlyossági fokú) reakcióként kell kezelni.

A súlyossági fokok a Nemzeti Onkológiai Intézet (National Cancer Institute, NCI) nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumain (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) alapulnak.

**1. táblázat A lenvatinib adagjának módosítását igénylő mellékhatások**

Mellékhatás	Súlyosság	Teendő	Adagcsökkentés és a lenvatinib újratekdenése
Hypertonia	3. súlyossági fok (optimális antihipertenzív terápia ellenére)	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra rendeződik. A részletes útmutatást lásd a 4.4 pontban szereplő 3. táblázatban.
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Proteinuria	≥ 2 g/24 óra	A kezelés megszakítása	Kevesebb, mint 2 g/24 óra értékre rendeződik.
Nephrosis szindróma	-----	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Beszűkült veseműködés vagy veseelégtelenség	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik
	4. súlyossági fok*	A kezelés leállítása	Nem indítható újra

Mellékhatás	Súlyosság	Teendő	Adagcsökkentés és a lenvatinib újratekintése
Szívműködési zavar	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
PRES/RPLS	Bármilyen súlyossági fok	A kezelés megszakítása	Megfontolható a kezelés folytatása csökkentett dózisban, ha ezzel 0-1. súlyossági fokúra rendeződik
Hepatotoxicitás	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik
	4. súlyossági fok*	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Artériás thromboembolia	Bármilyen súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Vérzés	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra rendeződik
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
GI perforatio vagy fistulaképződés	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Nem GI típusú fistula	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
A QT-intervallum megnyúlása	> 500 ms	A kezelés megszakítása	< 480 ms-ra vagy a kezelés kezdetén fennálló értékre rendeződik
Hasmenés	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik
	4. súlyossági fok (orvosi kezelés ellenére)	A kezelés leállítása	Nem indítható újra

\*A 4. súlyossági fokú, nem életveszélyesnek ítélt laboratóriumi eltérések a súlyos (például 3. súlyossági fokú) reakciókkal azonos módon kezelhetők.

## 2. táblázat A lenvatinib ajánlott napi adagjának módosítása<sup>a</sup>

Dózisszint	Napi adag	Kapszulák száma
Ajánlott napi adag	18 mg szájon át, naponta egyszer	Egy 10 mg-os kapszula és két 4 mg-os kapszula
Első dóziscsökkentés	14 mg szájon át, naponta egyszer	Egy 10 mg-os kapszula és egy 4 mg-os kapszula
Második dóziscsökkentés	10 mg szájon át, naponta egyszer	Egy 10 mg-os kapszula
Harmadik dóziscsökkentés	8 mg szájon át, naponta egyszer	Két 4 mg-os kapszula

<sup>a</sup>: A 8 mg alatti dózisokról rendelkezésre álló adatok korlátozottak.

### Különleges populációk

A különleges populációk többségére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre a kombinációval kapcsolatos adatok. A következő információk differenciált pajzsmirigy carcinómában (differentiated thyroid carcinoma, DTC, lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) szenvedő betegeknél, önmagában alkalmazott lenvatinibbel kapcsolatos klinikai tapasztalatokból származnak.

A súlyos fokban beszűkült máj- vagy veseműködésű betegek (lásd alább) kivételével az összes betegnél a lenvatinib ajánlott 18 mg-os dóziséval kell megkezdeni a kezelést, amit 5 mg everolimusszal együtt, naponta egyszer kell bevenni, és a továbbiakban az adagot az egyéni tolerancia alapján kell módosítani.

### Hypertoniás betegek

A lenvatinib-kezelés előtt a vérnyomást megfelelően be kell állítani, és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell azt (lásd 4.4 pont). Lásd még 4.8 pont, Egyéb különleges populációk.

### Beszűkült májműködésű betegek

Beszűkült májműködésű betegek esetében nincsenek adatok a kombináció alkalmazásával kapcsolatosan. Enyhe (Child-Pugh A) vagy közepes fokban beszűkült (Child-Pugh B) májműködésű betegeknél a májfunkció alapján nem szükséges a kezdő adag módosítása. Súlyos fokban beszűkült (Child-Pugh C) májműködésű betegeknél a lenvatinib ajánlott kezdő adagja 10 mg, amelyet az everolimusz Alkalmazási előírásában szereplő, súlyos fokban beszűkült májműködésű betegek számára ajánlott everolimusz-adaggal együtt, naponta egyszer kell bevenni. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. A kombináció súlyos fokban beszűkült májműködésű betegeknél csak abban az esetben alkalmazható, ha a várt előny felülmúlja a kockázatot. Lásd még 4.8 pont, Egyéb különleges populációk.

### Beszűkült veseműködésű betegek

Enyhe vagy közepes fokban beszűkült veseműködésű betegeknél a vesefunkció alapján nem szükséges a kezdő adag módosítása. Súlyos fokban beszűkült veseműködésű betegeknél az ajánlott kezdő adag 10 mg lenvatinib 5 mg everolimusszal, naponta egyszer bevéve. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért ilyen betegeknél a lenvatinib alkalmazása nem ajánlott. Lásd még 4.8 pont, Egyéb különleges populációk.

### Idős populáció

Az életkor alapján nem szükséges a kezdő adag módosítása. A 75 éves és idősebb betegek esetében rendelkezésre álló adatok korlátozottak (lásd még 4.8 pont, Egyéb különleges populációk).

### Gyermekek és serdülők

Az állatkísérletek során észlelt biztonságossági problémák miatt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a lenvatinib nem alkalmazható (lásd 5.3 pont). A lenvatinib biztonságosságát és hatásosságát 2-<18 éves gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Rassz

A rassz alapján nem szükséges a kezdő adag módosítása (lásd 5.2 pont). Olyan betegek esetében, akik nem a fehér bőrű vagy az ázsiai rasszba tartoznak, a rendelkezésre álló adatok korlátozottak (lásd még 4.8 pont, Egyéb különleges populációk).

### 60 kg alatti testtömeg

A testtömeg alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. 60 kg alatti testtömegű, RCC-ban szenvedő betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd még 4.8 pont, Egyéb különleges populációk).

### Magas ECOG teljesítmény státusz pontszámú betegek

A 2-es vagy magasabb ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítmény státusz pontszámmal rendelkező betegeket kizárták az RCC-vizsgálatból (lásd 5.1 pont). Az előny-kockázat profilt ezeknél a betegeknél nem értékelték.

### Az alkalmazás módja

A lenvatinib orálisan alkalmazandó. A kapszulákat minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban kell bevenni, étellel, vagy anélkül (lásd 5.2 pont). A kapszula lenyelhető egészben, vízzel. A kapszula tartalmával való ismételt érintkezés elkerülése érdekében a gondozóknak nem szabad felnyitniuk a kapszulát.

Másik lehetőségként a lenvatinib kapszula eltörés, illetve porrá törés nélkül egy evőkanál vízhez vagy almalehez adható egy kis pohárban, hogy szuszpenzió keletkezzen. A kapszulákat legalább 10 percig a folyadékban kell hagyni és legalább 3 percen át kevergetni kell, hogy feloldódjanak a kapszulahéjak. A szuszpenziót meg kell inni. Elfogyasztása után ugyanilyen mennyiségű (egy evőkanál) vizet vagy almalevet kell tenni a pohárba, és a poharat néhányszor körkörösén mozgatva el kell keverni a tartalmát. A hozzáadott folyadékot meg kell inni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Hypertonia

A lenvatinibbel kezelt betegeknél hypertoniáról számoltak be, ami általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.8 pont: Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A lenvatinib-kezelés előtt a vérnyomást megfelelően be kell állítani, és amennyiben a beteg ismerten hypertoniás, a lenvatinib-kezelés megkezdése előtt legalább egy héten át stabil dózisú antihipertenzív terápiában kell részesülnie. Jelentések érkeztek rosszul kontrollált hypertonia súlyos szövődményeiről, köztük aorta dissectióról is. Fontos a hypertonia korai felismerése és hatékony kezelése, hogy a lenvatinib adagolásának megszakítása és csökkentése az esetek minimális részében váljon szükségessé. Emelkedett vérnyomás igazolásakor az antihipertenzív szerek alkalmazását azonnal meg kell kezdeni. A vérnyomást ellenőrizni kell 1 hetes lenvatinib-kezelés után, majd az első 2 hónapban kéthetente, azután pedig havonta. Az antihipertenzív kezelést egyénileg, a betegnél fennálló klinikai körülményekre szabva kell kiválasztani, és a szokásos orvosi gyakorlatot követve kell végezni. A korábban normotenzív betegeknél emelkedett vérnyomás észlelésekor monoterápiát kell kezdeni az antihipertenzív szerek egyik gyógyszer-csoportjával. Azoknál a betegeknél, akik már alkalmaznak antihipertenzív gyógyszert, növelni lehet az aktuálisan szedett szer adagját, amennyiben ez megfelelő megoldás, vagy ki kell egészíteni a terápiát az antihipertenzív szerek más csoportjába tartozó egy vagy több szerrel. Szükség esetén a hypertoniát a 3. táblázatban ajánlottak szerint kell kezelni.

### **3. táblázat A hypertonia ajánlott kezelése**

<b>Vérnyomás</b>	<b>Ajánlott intézkedés</b>
Szisztolés vérnyomás $\geq 140$ Hgmm, de $< 160$ Hgmm, vagy diasztolés vérnyomás $\geq 90$ Hgmm, de $< 100$ Hgmm	Folytatni kell a lenvatinib adagolását és antihipertenzív terápiát kell kezdeni, ha még nem kapja a beteg, VAGY Folytatni kell a lenvatinib adagolását és a folyamatban lévő antihipertenzív terápia dózisát emelni kell, vagy ki kell egészíteni az antihipertenzív terápiát.

Vérnyomás	Ajánlott intézkedés
Szisztolés vérnyomás $\geq 160$ Hgmm vagy diasztolés vérnyomás $\geq 100$ Hgmm optimális antihipertenzív terápia ellenére	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A lenvatinib alkalmazását fel kell függeszteni.</li> <li>2. Ha a szisztolés vérnyomás <math>\leq 150</math> Hgmm, a diasztolés vérnyomás <math>\leq 95</math> Hgmm és a beteg legalább 48 órája stabil dózisú antihipertenzív terápiát kap, újra kell kezdeni a lenvatinib alkalmazását, csökkentett adaggal (lásd 4.2 pont).</li> </ol>
Életveszélyes következmények (malignus hypertonia, neurológiai deficit vagy hipertóniás krízis)	Sürgős beavatkozás javasolt. Le kell állítani a lenvatinib-kezelést, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni.

#### Aneurysmák és arteria dissectiók

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A lenvatinib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint a hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

#### Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a lenvatinib-kezelés alatt és egy hónapig a kezelés leállítását követően (lásd 4.6 pont). Jelenleg nem ismert, hogy a lenvatinib orális fogamzásgátlókkal kombinációban alkalmazva növeli-e a thromboemboliás események kockázatát.

#### Proteinuria

Lenvatinibbel kezelt betegeknél beszámoltak proteinuriáról, ami általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A vizelet proteinkoncentrációját rendszeresen ellenőrizni kell. Ha vizelet gyorstesztel legalább 2+ mértékű proteinuria észlelhető, az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont). Lenvatinibbel kezelt betegeknél néhány esetben nephrosis szindrómáról számoltak be. Nephrosis szindróma esetén a lenvatinib-kezelést le kell állítani.

#### Veseelégtelenség és beszűkült veseműködés

Lenvatinibbel kezelt betegeknél beszűkült veseműködésről és veseelégtelenségről számoltak be (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A megállapított elsődleges kockázati tényező a gastrointestinalis toxicitás következtében fellépő dehidráció és/vagy hypovolaemia volt. A beszűkült veseműködés, illetve veseelégtelenség kialakulása kockázatának csökkentése érdekében a gastrointestinalis toxicitást aktívan kezelni kell. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szereket kapó betegeknél körültekintően kell eljárni, mivel náluk potenciálisan nagyobb a veseelégtelenség kockázata kombinált kezelés esetén. Szükségessé válhat az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a betegnél súlyos vesekárosodás áll fenn, a lenvatinib kezdő dózisát módosítani kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### Szív működési zavar

A lenvatinibbel kezelt betegeknél szívelégtelenségről (<1%) és csökkent bal kamrai ejekciós frakcióról számoltak be (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A betegeknél ellenőrizni kell a cardialis dekompenzáció okozta panaszok és tünetek fennállását, mivel az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

### Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leucoencephalopathia szindróma (RPLS)

A lenvatinibbel kezelt betegeknél PRES-ről, más néven RPLS-ről számoltak be (<1%; lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A PRES egy neurológiai kórkép, amely fejfájás, görcsroham, letargia, zavartság, megváltozott szellemi képességek, vakság vagy egyéb vizuális vagy neurológiai rendellenességek tüneteivel jelentkezhet. Enyhe-súlyos fokú hypertonia állhat fenn. A PRES diagnózisának igazolására mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat szükséges. A vérnyomás beállítása érdekében meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket (lásd 4.4 pont: Hypertonia). PRES okozta panaszokat vagy tüneteket mutató betegeknél az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

### Hepatotoxicitás

A lenvatinibbel kezelt betegeknél leggyakrabban jelentett, hepaticus mellékhatások közé tartozott az emelkedett alanin-aminotranszferázszint, az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, és az emelkedett bilirubinszint. Lenvatinibbel kezelt betegeknél májelégtelenségről és akut hepatitisről számoltak be (<1%; lásd 4.8 pont: Kiválasztott mellékhatások ismertetése). Májelégtelenséget általában olyan betegeknél jelentettek, akiknél progresszív májmetasztázisok álltak fenn. A májfunkciót a kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során az első 2 hónapban 2 hetente, azt követően pedig havonta ellenőrizni kell. Hepatotoxicitás esetén szükségessé válhat az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a betegnél súlyos májkárosodás áll fenn, a lenvatinib kezdő dózisát módosítani kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Artériás thromboembolia

A lenvatinibbel kezelt betegeknél beszámoltak artériás thromboemboliáról (cerebrovascularis történes, tranziens ischaemiás attack és myocardialis infarctus) (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A lenvatinibet nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél az előző 6 hónapon belül artériás thromboembolia lépett fel, ezért ilyen betegeknél óvatosan alkalmazandó. A kezelésre vonatkozó döntést a betegnél fennálló egyéni előny/kockázat felmérése alapján kell meghozni. Artériás thrombosis fellépése esetén a lenvatinib-kezelést le kell állítani.

### Vérzés

Tumor okozta súlyos vérzések, köztük végzetes kimenetelű vérzések fordultak elő a klinikai vizsgálatokban, valamint ilyenekről számoltak be a forgalomba hozatalt követő alkalmazás kapcsán (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A forgalomba hozatalt követő surveillance során súlyos és végzetes kimenetelű arteria carotis vérzéseket gyakrabban észleltek anaplasticus pajzsmirigy-carcinómában (anaplastic thyroid carcinoma, ATC), mint DTC-ban vagy más típusú tumorban szenvedő betegeknél. A nagyerek (például arteria carotis) tumoros inváziójának/infiltrációjának mértékét a tumor lenvatinib-terápiát követő zsugorodásával/nekrózisával járó súlyos vérzések potenciális kockázata miatt figyelembe kell venni. A vérzés néhány esetben a tumor zsugorodása, illetve fistulaképződés, például tracheo-oesophagealis fistula kialakulása következtében lépett fel. Végzetes kimenetelű intracranialis vérzésről számoltak be néhány betegnél, köztük olyan betegeknél, akiknek agyi metastázisaik voltak, és olyanoknál is, akiknek nem. Az agyon kívül egyéb lokalizációkban is beszámoltak vérzésről (például trachea-, hasúri, tüdővérzés).

Vérzés esetén szükségessé válhat az adagolás megszakítása, az adag módosítása vagy a kezelés leállítása (lásd 4.2 pont, 2. táblázat).

### Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés

Lenvatinibbel kezelt betegeknél gastrointestinalis perforációról, illetve fistulaképződésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés a legtöbb esetben olyan betegeknél lépett fel, akiknél kockázati tényezők álltak fenn, például korábbi műtét vagy sugárkezelés. Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés esetén szükségessé válhat az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont).



### Nem gastrointestinalis típusú fistula

Lenvatinibbel történő kezeléskor fokozott lehet a betegeknél a fistulák kialakulásának kockázata. A gyomron és a beleken kívül egyéb testtájakat érintő fistulaképződés, illetve fistula-megnagyobbodás eseteit figyelték meg klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő alkalmazás kapcsán (például trachealis, tracheo-oesophagealis, oesophagealis, cutan és a női genitális tractust érintő fistulák). Ezenkívül pneumothorax kialakulásáról is beszámoltak, egyértelmű bronchopleuralis fistula nélkül és azzal együtt is. Egyes esetekben összefüggést mutattak ki a fistula és a pneumothorax jelentkezése és a tumor zsugorodása, illetve nekrozisa között. A korábbi műtét és sugárkezelés járulékos kockázati tényező lehet. A tüdőmetasztázisok szintén fokozhatják a pneumothorax kialakulásának kockázatát. A lenvatinib-kezelés a fistula súlyosbodásának elkerülése érdekében nem kezdhető meg olyan betegnél, akinél fistula áll fenn, és a lenvatinib alkalmazását végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akinél oesophagealis vagy tracheobronchialis tractus érintettséget okozó fistula, illetve bármilyen, 4. súlyossági fokú fistula alakul ki (lásd 4.2 pont). Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre egyéb eseményeknek az adagolás megszakításával vagy csökkentésével végzett kezeléséről, ugyanakkor néhány esetben súlyosbodást figyeltek meg, ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni. A lenvatinib az ugyanezen gyógyszercsoportba tartozó egyéb szerekhez hasonlóan károsan befolyásolhatja a sebgyógyulást.

### A QT-intervallum megnyúlása

A QT/QTc-intervallum megnyúlásáról nagyobb incidenciával számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). Az elektrokardiogramot minden betegnél ellenőrizni kell, különös figyelemmel eljárva a congenitalis hosszú QT szindrómában, pangásos szívelégtelenségben, bradyarrhythmiában szenvedő betegeknél, illetve a QT-intervallumot ismertén megnyújtó gyógyszereket, köztük az Ia és III. csoportba tartozó antiarritmiás szereket szedő betegeknél. A lenvatinib adását 500 ms-nál nagyobb QT-intervallum megnyúlás esetén el kell halasztani. A lenvatinib adását csökkentett adaggal kell újratekinteni, miután a megnyúlt QTc-intervallum < 480 ms-ra vagy a kezelés kezdetén fennálló értékre rendeződött.

Az elektrolitzavarok, például a hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia fokozza a QT-intervallum megnyúlásának kockázatát, ezért a kezelés megkezdése előtt az elektrolitzavarok fennállását az összes betegnél ellenőrizni és korrigálni kell. A kezelés alatt megfontolandó az EKG és az elektrolitszintek (magnézium, kálium és kalcium) rendszeres ellenőrzése. A vér kalciumszintjét legalább havonta ellenőrizni kell, és a kalciumot szükség szerint pótolni kell a lenvatinib-kezelés alatt. A lenvatinib adagolását szükség szerint meg kell szakítani, vagy adagját módosítani kell a hypocalcaemia súlyosságától, EKG-eltérések jelenlététől és a hypocalcaemia fennállásának időtartamától függően.

### A thyroidea stimuláló hormon szuppressziójának csökkenése/a pajzsmirigyműködés zavara

Lenvatinibbel kezelt betegeknél hypothyreosistról számoltak be (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A lenvatinib-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt időnként ellenőrizni kell a pajzsmirigyműködést. A hypothyreosist a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kezelni kell az euthyreoid állapot fenntartása érdekében.

A lenvatinib csökkenti az exogén pajzsmirigy szuppressziót (lásd 4.8 pont: Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A thyroidea stimuláló hormon- (TSH-) szinteket rendszeresen ellenőrizni kell, és a pajzsmirigy-hormon alkalmazását a megfelelő TSH-szintek elérése érdekében módosítani kell a beteg terápiás célértékének megfelelően.

### Hasmenés

Lenvatinibbel kezelt betegeknél gyakran számoltak be hasmenésről, amely általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.8 pont, Kiválasztott mellékhatások ismertetése). A hasmenésre azonnal megfelelő orvosi kezelést kell megkezdni a kiszáradás megelőzése érdekében. Orvosi kezelés ellenére tartósan fennálló 4. súlyossági fokú hasmenés esetén a lenvatinib-kezelést le kell állítani.

### Sebgyógyulási szövődmények

Nem végeztek formális klinikai vizsgálatokat a lenvatinibnek a sebgyógyulásra kifejtett hatásaira vonatkozóan. Lenvatinibet kapó betegeknél sebgyógyulási zavarokról számoltak be. Nagyobb műtéti beavatkozás esetén fontolóra kell venni a lenvatinib átmeneti szüneteltetését. Csak korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat van arra vonatkozóan, hogy ilyen esetben mikor lehet újratekinteni a lenvatinib adását. Ezért nagyobb műtéti beavatkozás után a lenvatinib folytatására irányuló döntést a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélésére kell alapozni.

### Az állcsont osteonecrosis (ONJ)

Lenvatinibbel kezelt betegeknél ONJ eseteit jelentették. Egyes esetekben olyan betegekről jelentettek, akik korábban vagy egyidejű kezelésként antireszorptív csontterápiát és/vagy más angiogenesis-gátlót (pl. bevacizumabot, tirozin-kináz gátlókat, mTOR gátlókat) kaptak. Ezért antireszorptív kezelés és/vagy más angiogenesis gátló hatóanyag és a lenvatinib egyidejű vagy egymást követő alkalmazása esetén körültekintően kell eljárni

Az invazív fogászati beavatkozás ismert kockázati tényező. A lenvatinib-kezelés előtt megfontolandó a fogászati vizsgálat és a megfelelő preventív fogászati beavatkozások elvégzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban intravénás biszfoszfátokat kaptak vagy éppen azt kapnak, az invazív fogászati beavatkozásokat lehetőség szerint kerülni kell (lásd 4.8 pont).

### Különleges populációk

A nem fehér bőrű vagy ázsiai rasszba tartozó, illetve a 75 éves vagy idősebb betegek vonatkozásában kevés adat áll rendelkezésre. Ilyen betegeknél a lenvatinib óvatosan alkalmazandó, tekintve, hogy ázsiai rasszba tartozó és idősebb betegeknél a lenvatinib tolerálhatósága csökkent. (lásd 4.8 pont: Egyéb különleges populációk).

A lenvatinib közvetlenül szorafenib vagy egyéb antineopláziás kezelések után történő alkalmazásáról nincsenek adatok, és fennállhat az additív toxicitás potenciális kockázata, ha nem telik el elegendő kiürülési idő a kezelések között. Klinikai vizsgálatokban a minimális kiürülési idő 4 hét volt.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Egyéb gyógyszerek hatása a lenvatinibre

#### *Kemoterápiás szerek*

Lenvatinib, karboplatin és paklitaxel egyidejű alkalmazása a három anyag egyikének esetében sem gyakorol jelentős hatást a farmakokinetikára. Ezenkívül RCC-ban szenvedő betegeknél a lenvatinib farmakokinetikáját az egyidejűleg alkalmazott everolimusz-kezelés nem befolyásolta jelentősen.

### A lenvatinib hatása más gyógyszerekre

#### *CYP3A4-szubsztrátok*

Egy gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat vizsgáló klinikai vizsgálat során daganatos betegeknél a lenvatinib jelenléte nem változtatta meg a midazolám (egy szenzitív CYP3A4- és Pgp-szubsztrát) plazmakoncentrációját. Ezenkívül RCC-ban szenvedő betegeknél az everolimusz farmakokinetikáját az egyidejűleg alkalmazott lenvatinib-kezelés nem befolyásolta jelentősen. Ezért a lenvatinib és más CYP3A4-/Pgp-szubsztrátok között jelentős kölcsönhatás nem várható.

#### *Oralis fogamzásgátlók*

Jelenleg nem ismert, hogy a lenvatinib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy barrier típusú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek el kell kerülniük a teherbeesést, és nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a lenvatinib-kezelés alatt és legalább egy hónapig a kezelés befejezését követően. Jelenleg nem ismert, hogy a lenvatinib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért az orális hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy barrier típusú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

### Terhesség

A lenvatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Patkányoknál és nyulaknál alkalmazva a lenvatinib embriotoxikus és teratogén hatású volt (lásd 5.3 pont).

A lenvatinib alkalmazása nem javallt a terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen szükséges, az anya igényeinek és a magzatra nézve fennálló kockázat gondos mérlegelése után.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a lenvatinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A lenvatinib és metabolitjai kiválasztódnak a patkány tejébe (5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, ezért a lenvatinib alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

### Termékenység

Emberben a termékenységre kifejtett hatás nem ismert. Ugyanakkor patkányoknál, kutyáknál és majmokban a herére és a petefészkekre gyakorolt toxikus hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lenvatinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket a nemkívánatos hatások, például fáradékonyság és szédülés miatt. Azoknak a betegeknek, akik tapasztalják ezeket a tüneteket, gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor óvatossággal kell lenniük.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az everolimusszal kombinációban alkalmazott lenvatinib biztonságossági profilját 62 vizsgálati alanytól származó adatok alapján határozták meg, ami csak a gyakori gyógyszer mellékhatások jellemzését tette lehetővé RCC-ban szenvedő betegeknél. Az ebben a pontban bemutatott mellékhatások 62, RCC-ban szenvedő beteg (lásd 5.1 pont), és 458, DTC-ban szenvedő beteg összevont biztonságossági adatain alapulnak (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását).

Az RCC és DTC betegpopulációkban leggyakrabban jelentett mellékhatások (amelyek a betegek  $\geq 30\%$ -ánál lépnek fel) a következők voltak: hasmenés (80,6%), hipertónia (70,1%)\*, fáradékonyság (59,7%), étvágycsökkenés (53,7%), testtömeg-csökkenés (52,6%)\*, hányás (48,4%), hányinger (45,2%), proteinuria (38,9%)\*, stomatitis (36,9%)\*, fejfájás (35,8%)\*, dysphonia (35,6%)\*, palmo-planataris erythrodysaesthesia szindróma (PPE) (34,1%)\*, perifériás oedema (33,9%) és hypercholesterinaemia (30,6%). A hipertónia és a proteinuria inkább a lenvatinib-kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.4 és 4.8 pont: Kiválasztott mellékhatások ismertetése; a csillaggal jelölt gyakoriságok a DTC-betegpopulációból származnak).

A legfontosabb súlyos mellékhatások a következők voltak: veseelégtelenség és beszűkült veseműködés (11,3%), artériás thromboembolia (3,9%)\*, szívelégtelenség (1,6%), agyvérzés (1,6%), intracranialis tumorvérzés (0,7%)\*, PRES/RPLS (0,2%)\*, májelégtelenség (0,2%)\* (a csillaggal jelölt gyakoriságok a DTC-betegpopulációból származnak).

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a mellékhatások a betegek 67,7%-ánál vezettek a dózis csökkentéséhez, és 18 (29,0%) beteg hagyta abba a kezelést. A lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a dóziscsökkentést eredményező leggyakoribb mellékhatások ( $\geq 5\%$ ) a következők voltak: hasmenés (21,0%), thrombocytopenia (6,5%), és hányás (6,5%).

#### Az RCC- és DTC-vizsgálatok során tapasztalt mellékhatások táblázatos felsorolása

Hasonló mellékhatásokat figyeltek meg az RCC-ban és DTC-ban végzett klinikai vizsgálatok során. A kombinációs kezelés mellett a lenvatinib-monoterápiához képest gyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: hypothyreosis (beleértve a thyroidea stimuláló hormon emelkedett szintjét a vérben), hypercholesterinaemia és súlyos hasmenés.

A 4. táblázat a klinikai vizsgálatok során megfigyelt és a lenvatinib forgalomba hozatala után jelentett mellékhatásokat mutatja be.

A gyakoriságok meghatározása a következő:

- Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )
- Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
- Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**4. táblázat A lenvatinibbel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások**

Szervrendszer (MedDRA terminológia*)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Húgyúti fertőzés		Perinealis abscessus	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia <sup>a</sup>	Lymphopenia <sup>a</sup>	Lépinfartus	
Endokrin betegségek és tünetek	Hypothyreosis <sup>**</sup> , a thyroidea stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben <sup>†**</sup>			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypocalcaemia <sup>‡</sup> , hypercholesterinaemia <sup>b**</sup>  hypokalaemia, csökkent étvágy, testtömeg-csökkenés	Dehidráció, hypomagnesaemia <sup>b</sup>		
Pszichiátriai kórképek	Insomnia			

Szervrendszer (MedDRA terminológia*)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, fejfájás, dysgeusia	Cerebrovascularis történes	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, monoparesis, tranziens ischaemiás attack	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Myocardialis infarctus <sup>c,†</sup> , szívégtelenség, megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogramon, csökkent ejekciós frakció		
Érbetegségek és tünetek	Vérzés <sup>d,†,‡</sup> , hypertonia <sup>e,‡</sup> , hypotonia			Aneurysma és arteria- dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dysphonia	Pulmonalis embolia <sup>†</sup>	Pneumothorax	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés <sup>***</sup> , gastrointestinalis és hasi fájdalom <sup>f</sup> , hányás, hányinger, szájüregi gyulladás <sup>g</sup> , szájüregi fájdalom <sup>h</sup> , székrekedés, dyspepsia, szájszárazság	Analís fistula, flatulencia, emelkedett lipázszint, emelkedett amilázszint	Pancreatitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint <sup>‡</sup> , hypalbuminaemia <sup>‡</sup> , emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint <sup>‡</sup> , emelkedett alkalikus foszfátaszint a vérben, kóros májműködés, emelkedett gamma-glutamil- transzferázszint <sup>k</sup> , emelkedett bilirubinszint a vérben <sup>‡</sup> Cholecystitis	Hepato-cellularis károsodás/hepatitis <sup>i</sup>	

Szervrendszer (MedDRA terminológia*)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Palmo-plantaris erythrodysesthesi a szindróma, palmaris erythema, bőrkiütés, alopecia	Hyperkeratosis		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom		Állcsont osteonecrosis (ONJ)	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria <sup>‡</sup>	Veseelégtelenség <sup>‡, †, ‡</sup> beszűkült veseműködés <sup>‡</sup> , emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett karbamidszint a vérben	Nephrosis szindróma	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság, gyengeség, perifériás oedema	Rossz közérzet	Gyógyulási zavar <sup>***</sup>	Nem gastrointestinális típusú fistula <sup>k</sup>

\*: A MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Orvosi szakkifejezéstár szabályozási tevékenységekhez) 17.1 verzióján alapul. A preferált kifejezések a célszerv szempontjából leginkább releváns szervrendszerhez lettek hozzárendelve.

\*\* : Ezek a mellékhatások a lenvatinib-monoterápiához képest gyakrabban lépnek fel kombinációs kezelés mellett.

\*\*\*: A lenvatinib forgalomba hozatala után azonosított mellékhatás.

†: Köztük halálos kimenetelű esetek.

‡: A további jellemzést illetően lásd 4.8 pont: Kiválasztott mellékhatások ismertetése.

A következő kifejezéseket összevonták:

- a: A thrombocytopeniába beletartozik a thrombocytopenia és a csökkent thrombocytaszám. A lymphopeniába beletartozik a lymphopenia és a csökkent lymphocytaszám.
- b: A hypomagnesaemiába beletartozik a hypomagnesaemia és a vér csökkent magnéziumszintje. A hypercholesterinaemiába beletartozik a hypercholesterinaemia és a vér emelkedett koleszterinszintje.
- c: A myocardialis infarctusba beletartozik a myocardialis infarctus és az akut myocardialis infarctus.
- d: A vérzésbe beletartozik: epistaxis, haemoptoe, haematuria, véraláfutás, haematochezia, ínyvérzés, petechiák, tüdővérzés, végbélvérzés, vér megjelenése a vizeletben, haematoma, hüvelyi vérzés, conjunctiva vérzés, haemorrhoidokból származó vérzés, intracranialis tumorból származó vérzés, gégeből származó vérzés, ecchymosis, fokozott hajlam véraláfutások kialakulására, beavatkozások utáni vérzés, purpura, bőrvérzés, aneurysma ruptura, arteriális vérzés, szemből származó vérzés, gyomorvérzés, haemorrhagiás gastroduodenitis, gastrointestinalis vérzés, haematemesis, vérzés, vérzéses stroke, melaena, metrorrhagia, körömágyi vérzés, haemothorax, postmenopausalis vérzés, haemorrhagiás proctitis, renalis haematoma, lépvérzés, köröm alatti bevérzések, subarachnoidalis vérzés, trachea vérzés, tumorból származó vérzés.
- e: A hypertóniába beletartozik: hypertonia, hypertóniás krízis, emelkedett diasztolés vérnyomás és emelkedett vérnyomás.
- f: A gastrointestinalis és hasi fájdalomba beletartozik: hasi diszkomfort, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, a has felső részén jelentkező fájdalom, hasi érzékenység, epigastriális diszkomfort és gastrointestinalis fájdalom.

- g: A szájüregi gyulladásba beletartozik: aphthosus fekély, stomatitis, glossitis, szájfekélyek és nyálkahártya-gyulladás.
- h: A szájüregi fájdalomba beletartozik: szájüregi fájdalom, glossodynia és oropharyngealis fájdalom.
- i: A hepatocellularis károsodásba és a hepatitisbe beletartozik: gyógyszer indukálta májkárosodás, steatosis hepatis és cholestaticus májkárosodás.
- j: A veseelégtelenségbe beletartozik: akut prerenalis elégtelenség, veseelégtelenség, akut vesekárosodás és renalis tubularis necrosis.
- k: A nem gastrointestinalis fistulák közé a gyomron és a beleken kívül keletkező fistulák tartoznak, mint például trachealis, tracheo-oesophagealis, oesophagealis, a női genitális tractust érintő, valamint cutan fistulák.

#### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

##### Hypertonia (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 41,9%-ánál jelentettek hypertóniát (a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertonia incidenciája 12,9% volt), az everolimusszal kezelt betegek csoportjában pedig 10,0%-nál (a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertonia incidenciája 2,0% volt). A hypertonia fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban 4,9 hét (bármilyen súlyossági fok), illetve 6,9 hét ( $\geq 3$ . súlyossági fok) volt.

Az DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) a lenvatinibbel kezelt betegek 72,8%-ánál jelentettek hypertóniát (beleértve a hypertóniát, a hypertóniás krízist, az emelkedett diasztolés vérnyomást és emelkedett vérnyomást), míg a placebóval kezelt csoport betegeinek 16,0%-ánál. A hypertonia jelentkezéséig eltelt idő mediánja 16 nap volt. 3. súlyossági fokú vagy súlyosabb reakciók (köztük 1 esetben 4. súlyossági fokú reakció) a lenvatinibbel kezelt betegek 44,4%-ánál fordult elő, míg a placebóval kezelt betegek 3,8%-ánál. Az esetek többsége javult vagy rendeződött javult vagy rendeződött az adagolás megszakítására vagy csökkentésére, az adagolás megszakítására a betegek 13,0%-ánál, dóziscsökkentésre a betegek 13,4%-ánál került sor. A hypertonia a betegek 1,1%-ánál a kezelés végleges leállításához vezetett.

##### Proteinuria (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 30,6%-ánál jelentettek proteinuriát (8,1% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú), az everolimusszal kezelt betegek csoportjában pedig 14,0%-nál (2,0% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú). A proteinuria fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban 6,1 hét (bármilyen súlyossági fok), illetve 20,1 hét ( $\geq 3$ . súlyossági fok) volt. A proteinuria a betegek 4,8%-ánál a kezelés végleges leállításához vezetett.

Az DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) a lenvatinibbel kezelt betegek 33,7%-ánál jelentettek proteinuriát, míg a placebóval kezelt csoport betegeinek 3,1%-ánál. A proteinuria jelentkezéséig eltelt idő mediánja 6,7 hét volt. 3. súlyossági fokú reakciók a lenvatinibbel kezelt betegek 10,7%-ánál fordult elő, míg a placebóval kezelt betegeknél egy esetben sem. Az esetek többségében a proteinuria javult vagy rendeződött az adagolás megszakítására vagy csökkentésére, az adagolás megszakítására a betegek 16,9%-ánál, dóziscsökkentésre a betegek 10,7%-ánál került sor. A proteinuria a betegek 0,8%-ánál a kezelés végleges leállításához vezetett.

##### Veseelégtelenség és beszűkült veseműködés (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 8,1%-ánál alakult ki veseelégtelenség és 3,2%-ánál beszűkült veseműködés (a betegek 9,7%-ának volt 3. súlyossági fokú veseelégtelensége vagy beszűkült veseműködése). Az everolimusz-monoterápiás csoportban a betegek 2,0%-ánál alakult ki veseelégtelenség (2,0% volt 3. súlyossági fokú).

A DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) a betegek 5,0%-ánál alakult ki veseelégtelenség és 1,9%-ánál beszűkült veseműködés (a betegek 3,1%-ának volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú).

veseelégtelensége vagy beszűkült veseműködése). A placebo-csoportban a betegek 0,8%-ánál alakult ki veseelégtelenség vagy beszűkült veseműködés (0,8% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú).

#### Szívműködési zavar (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) csökkent ejekciós frakcióról/szívelégtelenségről számoltak be a betegek 4,8%-ánál (3,2% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú) a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban, és a betegek 4,0%-ánál (2,0% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú) az everolimusz-csoportban. A csökkent ejekciós frakció és szívelégtelenség fellépéséig eltelt idő mediánja 15,7 hét (bármilyen súlyossági fokú), illetve 32,8 hét ( $\geq 3$ . súlyossági fokú) volt a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban.

A DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) csökkent ejekciós frakcióról / szívelégtelenségről számoltak be a betegek 6,5%-ánál (1,5% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú) a lenvatinibbal kezelt csoportban, és a betegek 2,3%-ánál (nem volt egyetlen esetben sem  $\geq 3$ . súlyossági fokú) a placebo-csoportban.

#### Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leucoencephalopathia szindróma (RPLS) (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) PRES (3. súlyossági fokú) 1 esete fordult elő a lenvatinibbal kezelt csoportban, amely 18,4 hetes kezelést követően lépett fel. A lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban, valamint az everolimusz monoterápiával kezelt csoportban nem jelentettek ilyen esetet.

A DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) PRES (2. súlyossági fokú) 1 esete fordult elő a lenvatinibbal kezelt csoportban, a placebóval kezelt csoportban pedig nem jelentettek ilyen esetet.

A lenvatinibbal kezelt 1166 beteg körében 4 esetben (0,3%) fordult elő PRES (0,3% volt 3. vagy 4. súlyossági fokú), amely mindegyik esetben megszűnt a kezelés és/vagy az adagolás megszakítása vagy végleges leállítása után.

#### Hepatotoxicitás (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a leggyakrabban jelentett, májjal kapcsolatos mellékhatások a következők voltak: emelkedett májenzimszintek, köztük emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint (9,7%), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint (4,8%), emelkedett alkalikus foszfatázszint (4,8%), és emelkedett bilirubinszint a vérben (3,2%). A májjal kapcsolatos események fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban 6,7 hét (bármilyen súlyossági fok), illetve 14,2 hét ( $\geq 3$ . súlyossági fok). 3. súlyossági fokú, májjal kapcsolatos reakciók a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt betegek 3,2%-ánál léptek fel. A hepaticus reakciók a betegek 1,6%-ánál az adagolás megszakításához, 1,6%-uknál dóziscsökkentéshez és 3,2%-uknál a kezelés végleges leállításához vezettek.

Az DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) a leggyakrabban jelentett, májjal kapcsolatos mellékhatások a következők voltak: hypoalbuminaemia (9,6% lenvatinib vs. 1,5% placebo alkalmazása mellett), valamint a májenzimszintek megemelkedése, köztük az alanin-aminotranszferáz (7,7% lenvatinib vs. 0 placebo alkalmazása mellett), az aszpartát-aminotranszferáz (6,9% lenvatinib vs. 1,5% placebo alkalmazása mellett), valamint a vér bilirubinszintjének (1,9% lenvatinib vs. 0 placebo alkalmazása mellett) megemelkedése. A májjal kapcsolatos mellékhatások jelentkezéséig eltelt idő mediánja 12,1 hét volt a lenvatinibbal kezelt betegeknél. 3. súlyossági fokú vagy súlyosabb, májjal kapcsolatos reakciók (köztük 5. súlyossági fokú májelégtelenség 1 esete) a lenvatinibbal kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 0,8%-ánál fordultak elő. A májjal kapcsolatos reakciók a betegek 4,6%-ánál az adagolás megszakításához, 2,7%-uknál dóziscsökkentéshez, 0,4%-uknál pedig a kezelés végleges leállításához vezettek.

A lenvatinibbal kezelt 1166 beteg között 3 esetben (0,3%) fordult elő májelégtelenség, ami az összes esetben halálos kimenetelű volt. Az egyik eset olyan betegnél fordult elő, akinek nem voltak



májmetasztázisai. Akut hepatitiszes eset is előfordult egy olyan betegnél, akinek nem voltak májmetasztázisai.

#### Artériás thromboembolia (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 1,6%-ánál artériás thromboemboliát jelentettek. Az artériás thromboembolia jelentkezéséig eltelt idő 69,6 hét volt. Az everolimusz-csoportban a betegek 6,0%-ánál számoltak be artériás thromboemboliáról (4,0% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú). A DTC-vizsgálatokban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) a lenvatinibvel kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a placebo-csoport betegeinek 2,3%-ánál jelentettek artériás thromboemboliát.

A lenvatinibvel kezelt 1166 beteg közül 5 esetben (0,4%) fordult elő végzetes kimenetelű artériás thromboembolia (myocardialis infarctus 3 esete és cerebrovascularis történéis 2 esete).

#### Vérzés (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) vérzést a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 38,7%-ánál jelentettek (8,1% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú). Azok a reakciók, amelyek legalább 2,0%-os gyakorisággal fordultak elő, a következők voltak: epistaxis (22,6%), haematuria (4,8%), haematoma (3,2%) és gyomorvérzés (3,2%). A vérzés első fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban 10,2 hét (bármilyen súlyossági fok), illetve 7,6 hét ( $\geq 3$ . súlyossági fok) volt. A súlyos vérzés előfordulási gyakorisága 4,8% volt (agyvérzés, gyomorvérzés és haemarthrosis). A kezelés abbahagyására vérzés miatt a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 3,2%-ánál került sor. Egy esetben fatális kimenetelű agyvérzés jelentkezett a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban, egy esetben pedig fatális kimenetelű intracranialis vérzés következett be a lenvatinibvel kezelt csoportban.

Az DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) vérzést a lenvatinibvel kezelt betegek 34,9%-ánál (1,9% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú), míg a placebóval kezelt csoport betegeinek 18,3%-ánál (3,1% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú) jelentettek. A placebo mellett előforduláshoz képest  $\geq 0,75\%$ -kal magasabb incidenciával előfordult reakciók a következők voltak: epistaxis (11,9%), haematuria (6,5%), contusio (4,6%), ínyvérzés (2,3%), haematochezia (2,3%), rectalis vérzés (1,5%), haematoma (1,1%), vérzés aranyeres csomóból (1,1%), laryngealis vérzés (1,1%), petechiák (1,1%) és intracranialis tumorból származó vérzés (0,8%). Ebben a vizsgálatban 1 esetben lépett fel fatális intracranialis vérzés 16 olyan beteg közül, akik lenvatinibet kaptak, és a vizsgálat kezdetén központi idegrendszeri metasztázisuk volt.

Az első jelentkezésig eltelt idő mediánja a lenvatinibvel kezelt betegeknél 10,1 hét volt. A lenvatinibvel, illetve a placebóval kezelt betegek között nem figyeltek meg különbséget a súlyos reakciók (3,4% vs. 3,8%), a kezelés végleges leállításához vezető reakciók (1,1% vs. 1,5%), illetve az adagolás megszakításához (3,4% vs. 3,8%) vagy dóziscsökkentéshez (0,4% vs. 0) vezető reakciók incidenciájában.

A lenvatinibvel kezelt 1166 beteg közül a betegek 2%-ánál számoltak be 3. súlyossági fokú vagy súlyosabb vérzésről, 3 betegnél (0,3%) lépett fel 4. súlyossági fokú vérzés, és 5 betegnél (0,4%) jelentkezett 5. súlyossági fokú reakció, köztük artériás vérzés, haemorrhagiás stroke, intracranialis tumorból származó vérzés, haemoptoe és tumorvérzés.

#### Hypocalcaemia (lásd 4.4 pont: A QT-intervallum megnyúlása)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) hypocalcaemiát a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 8,1%-ánál jelentettek (3,2% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú), az everolimusszal kezelt csoportban pedig a betegek 4,0%-ánál (egyik sem volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú). A hypocalcaemia fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban 28,3 hét (bármilyen súlyossági fok), illetve 45,9 hét ( $\geq 3$ . súlyossági fok) volt. Kezelésből eredő, 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény (treatment emergent adverse event, TEAE) egy esetben lépett fel. A hypocalcaemia egyetlen esetben sem igényelt dóziscsökkentést vagy az adagolás megszakítását, és egyetlen betegnél sem állították le a kezelést hypocalcaemia miatt.

Az DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) hypocalcaemiát jelentettek a lenvatinibbel kezelt betegek 12,6%-ánál, míg a placebóval kezelt csoportban nem jelentettek ilyen esetet. A hypocalcaemia első jelentkezéséig eltelt idő mediánja a lenvatinibbel kezelt betegeknek 11,1 hét volt. 3. vagy 4. súlyossági fokú reakciók a lenvatinibbel kezelt betegek 5,0%-ánál fordultak elő, míg a placebóval kezelt betegeknek egy esetben sem. A legtöbb reakció szupportív kezelést követően rendeződött az adagolás megszakítása vagy dóziscsökkentés nélkül, az adagolás megszakítására a betegek 1,5%-ánál, dóziscsökkentésre a betegek 1,1%-ánál került sor; 1 beteg, akinél 4. súlyossági fokú hypocalcaemia alakult ki, végleg abbahagyta a kezelést.

#### Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) perforált appendicitises esetek (3. súlyossági fokú) 1,6%-ban fordultak elő a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban, míg a lenvatinib-, illetve az everolimusz-csoportban nem jelentettek ilyen esetet.

Az DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) a lenvatinibbel kezelt betegek 1,9%-ánál jelentettek gastrointestinalis perforatiót vagy fistulaképződést, míg a placebo-csoportban a betegek 0,8%-ánál.

#### Nem gastrointestinalis típusú fistulák (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib alkalmazása fistulaképződés eseteivel járt, köztük halált eredményező reakciókkal. A gyomron és a beleken kívül egyéb testtájakat érintő fistulaképződésről szóló jelentéseket észleltek különféle javallatokban. A reakciókról különböző időpontokban számoltak be a kezelés során, a lenvatinib alkalmazásának megkezdése után eltelt idő két hét és több mint 1 év között mozgott, a latenciaidő mediánja körülbelül 3 hónap volt.

#### A QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a QTc-intervallum több, mint 60 ms-mal történő megnyúlásáról számoltak be a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportba tartozó betegek 11%-ánál. Az 500 ms-ot meghaladó QTc-intervallum előfordulási gyakorisága 6% volt a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban. Az everolimusszal kezelt csoportban nem jelentettek 500 ms-ot meghaladó QTc-intervallum megnyúlást vagy 60 ms-ot meghaladó növekedést a QTc-intervallumban.

Az DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) a lenvatinibbel kezelt betegek 8,8%-ánál, míg a placebo-csoportban a betegek 1,5%-ánál jelentették a QT/QTc-intervallum megnyúlását. Az 500 ms-ot meghaladó QTc-intervallum megnyúlás incidenciája 2% volt a lenvatinibbel kezelt betegeknek, ezzel szemben a placebo-csoportban nem számoltak be ilyen esetről.

#### A thyroidea stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben (lásd 4.4 pont: A thyroidea stimuláló hormon szuppressziójának csökkenése/a pajzsmirigyműködés zavara) (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a betegek 24%-ánál, míg az everolimusszal kezelt csoportban a betegek 2%-ánál alakult ki hypothyreosis. A lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban a hypothyreosisal kapcsolatos valamennyi esemény 1. vagy 2. súlyossági fokú volt. Azoknál a betegeknek, akiknél normális volt a kiindulási TSH-szint, a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt betegek 60,5%-ánál figyelték meg a TSH-szint megemelkedését a vizsgálat megkezdése után, ezzel szemben az everolimusszal kezelt betegek között egyetlen betegnél sem.

A DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) az összes beteg 88%-ánál 0,5 mE/l vagy kevesebb volt a kiindulási TSH-szint. Azoknál a betegeknek, akiknél normális volt a kiindulási TSH-szint, a lenvatinibbel kezelt betegek 57%-ánál figyelték meg a TSH-szint megemelkedését a vizsgálat megkezdése után, szemben a placebóval kezelt betegek 14%-ával.

#### Hasmenés (lásd 4.4 pont)

Az RCC-vizsgálatban (5.1 pont) hasmenésről számoltak be a betegek 80,6%-ánál a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban (21,0% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú), és a betegek 34,0%-ánál (2,0% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú) az everolimusszal kezelt csoportban. A hasmenés

fellépéséig eltelt idő mediánja 4,1 hét (bármilyen súlyossági fokú), illetve 8,1 hét ( $\geq 3$ . súlyossági fokú) volt a lenvatinib és everolimusz kombinációjával kezelt csoportban. A hasmenés volt az adagolás megszakításának/csökkentésének leggyakoribb oka, és a dóziscsökkentés ellenére ismétlődött. A hasmenés egy betegnél a kezelés leállításához vezetett.

A DTC-vizsgálatban (lásd a Lenvima Alkalmazási előírását) hasmenésről számoltak be a betegek 67,4%-ánál a lenvatinibbal kezelt csoportban (9,2% volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú), és a betegek 16,8%-ánál (egyetlen esetben sem volt  $\geq 3$ . súlyossági fokú) a placebóval kezelt csoportban.

#### Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazást illetően lásd 4.2 pont.

#### Egyéb különleges populációk

##### Idősek

RCC-ban szenvedő 75 éves és idősebb betegekkel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor DTC esetében a 75 éves és idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel alakult ki 3. vagy 4. súlyossági fokú hipertonia, proteinuria, étvágycsökkenés és dehidráció.

##### Nem

DTC-ban szenvedő betegek esetén a nőknél magasabb volt a hipertonia (köztük a 3. vagy 4. súlyossági fokú hipertonia), a proteinuria és a PPE incidenciája, míg férfiaknál magasabb volt a csökkent ejekciós frakció, a gastrointestinalis perforatio és a fistulaképződés incidenciája.

##### Etnikai hovatartozás

RCC-ban szenvedő ázsiai betegekkel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor DTC esetén ázsiai betegeknél a fehér bőrű betegekhez képest magasabb ( $\geq 10\%$  különbség) incidenciával lépett fel perifériás oedema, hipertonia, fáradékonyság, PPE, proteinuria, stomatitis, thrombocytopenia és myalgia; míg a fehér bőrű betegek esetében magasabb incidenciával lépett fel hasmenés, testtömegcsökkenés, hányinger, hányás, székrekedés, gyengeség, hasi fájdalom, végtagfájdalom és szájszárazság.

##### A vizsgálat kezdetén fennálló hipertonia

DTC esetében a vizsgálat kezdetén hypertoniás betegeknél magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú hipertonia, proteinuria, hasmenés és dehidráció incidenciája, és esetükben súlyosabb formában jelentkezett a dehidráció, hypotonia, pulmonalis embolia, malignus pleuralis folyadékgyülem, pitvarfibrilláció és gastrointestinalis tünetek (hasi fájdalom, hasmenés, hányás). RCC esetében a vizsgálat kezdetén hypertoniás betegeknél magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú dehidráció, fáradékonyság és hipertonia előfordulási gyakorisága.

##### A vizsgálat kezdetén fennálló diabetes

RCC esetében a vizsgálat kezdetén diabeteses betegeknél magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú hipertonia, hypertriglyceridaemia és akut veseelégtelenség előfordulási gyakorisága

##### Beszűkült májműködés

RCC esetében a beszűkült májműködésű betegekkel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor DTC esetében a vizsgálat kezdetén beszűkült májműködésű betegeknél magasabb volt a hipertonia és a PPE incidenciája, és magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú hipertonia, gyengeség, fáradékonyság és hypocalcaemia incidenciája, mint normál májműködésű betegeknél.

##### Beszűkült veseműködés

DTC esetében a vizsgálat kezdetén beszűkült veseműködésű betegeknél magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú hipertonia, proteinuria, fáradékonyság, stomatitis, perifériás oedema, thrombocytopenia, dehidráció, az elektrokardiogramon észlelt megnyúlt QT-intervallum, a hypothyreosis, a hyponatraemia, a thyreoidea stimuláló hormon emelkedett vérszintje és a pneumonia incidenciája, mint a normál veseműködésű vizsgálati alanyoknál. Ezeknél a betegeknél a vesét érintő reakciók is nagyobb gyakorisággal fordultak elő, és a májat érintő reakciók incidenciája

tendenciózusán szintén magasabb volt. RCC esetében a vizsgálat kezdetén beszűkült veseműködéssel rendelkező betegeknél magasabb volt a 3. súlyossági fokú fáradékonyság előfordulási gyakorisága.

#### 60 kg-nál kisebb testtömegű betegek

RCC esetében a 60 kg-nál kisebb testtömegű betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Ugyanakkor a kis testtömegű (<60 kg), DTC-ban szenvedő betegeknél magasabb volt a PPE, a proteinuria, a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypocalcaemia és hyponatraemia előfordulási gyakorisága, valamint tendenciózusán magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú étvágycsökkenés előfordulási gyakorisága.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A lenvatinib klinikailag vizsgált legmagasabb adagja napi 32 mg és 40 mg volt. Klinikai vizsgálatok során is előfordultak véletlen gyógyszerelési hibák, melyek 40-48 mg-os egyszeri adagok beadásához vezettek. Ezen adagok mellett a leggyakrabban megfigyelt gyógyszer mellékhatások a következők voltak: hypertonia, hányinger, hasmenés, fáradékonyság, stomatitis, proteinuria, fejfájás és a PPE súlyosbodása. Az ajánlott napi adag 6-10-szeresének megfelelő egyszeri adaggal történt lenvatinib-túlادagolás eseteiről is beszámoltak. Ezekben az esetekben a lenvatinib ismert biztonságossági profiljának megfelelő mellékhatások jelentkeztek (vagyis vese- és szívelégtelenség), vagy nem jelentkezett mellékhatás.

A lenvatinib túlادagolása esetén nincs specifikus antidotum. Feltételezhető túlادagolás esetén a lenvatinib adagolását fel kell függeszteni, és szükség szerint megfelelő szupportív ellátást kell biztosítani.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antineopláziás szerek, protein-kináz gátlók, ATC kód: L01EX08

#### Hatásmechanizmus

A lenvatinib egy tirozin-kináz receptor (RTK) gátló, amely az egyéb proangiogén és onkogén anyagcsereutakkal összefüggő RTK-ok, köztük a fibroblaszt növekedési faktor (fibroblast growth factor, FGF) receptorok FGFR1, 2, 3 és 4 típusainak, a thrombocyta eredetű növekedési faktor (platelet derived growth factor, PDGF) receptor PDGFR $\alpha$ , KIT és RET típusának gátlása mellett szelektíven gátolja a vascularis endothelialis növekedési faktorok (vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) és VEGFR3 (FLT4) típusainak kináz aktivitását. A lenvatinib és everolimusz kombinációja fokozott antiangiogén és tumorelleses aktivitást mutatott, amit *in vitro* a humán endothelialis sejtproliferáció, a csösképződés és a VEGF jelátvitel csökkenése, humán vesesejtes carcinoma egér xenograft modelljeiben pedig a tumorvolumen csökkenése igazol, ami az egyes gyógyszerek önmagukban történő alkalmazásához képest nagyobb mértékű volt.

Bár közvetlenül a lenvatinibbel nem vizsgálták, a hypertóniát előidéző hatást feltehetően az erek endothelsejtjeiben található VEGFR2 gátlása mediálja. A proteinuriát kiváltó hatást – bár közvetlenül nem vizsgálták – vélhetően szintén a glomerulus podocytaiban található VEGFR1 és VEGFR2 downreguláció mediálja.

A hypothyreosist kiváltó hatás mechanizmusa nem teljesen tisztázott.

A hypercholesterinaemia, kombinációs kezelés mellett bekövetkező rosszabbodásának hatásmechanizmusát nem vizsgálták közvetlen módon és nem tisztázták teljes körűen.

Bár nem vizsgálták közvetlenül a hasmenés, kombinációs kezelés mellett bekövetkező rosszabbodásának hátterében feltehetően a bélműködés – az egyes összetevők hatásmechanizmusával kapcsolatos – zavara állhat: a VEGF/VEGFR és a c-KIT lenvatinib okozta gátlása az mTOR/NHE3 everolimusz okozta gátlásával együtt.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Végeztek egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatot az önmagában, illetve everolimusszal kombinációban alkalmazott lenvatinib biztonságosságának és hatásosságának meghatározására irrezekábilis, előrehaladott vagy metasztatikus RCC-ban szenvedő vizsgálati alanyok bevonásával. A vizsgálat egy 1b fázisú dóziskereső részből, valamint egy 2. fázisú részből állt. Az 1b fázisú részbe 11 beteget vontak be, akik 18 mg lenvatinib és 5 mg everolimusz kombinációját kapták. A 2. fázisú részbe összesen 153, irrezekábilis, előrehaladott vagy metasztatikus RCC-ban szenvedő beteget vontak be 1 megelőző VEGF-támadáspontú kezelést követően. Összesen 62 beteg kapta a lenvatinib és everolimusz kombinációját az ajánlott adagban. A betegeknél feltétel volt többek között a szövettani vizsgálatral igazolt, túlnyomórészt világossejtes RCC, a betegség progressziójának radiográfiai igazolása a solid tumorokra vonatkozó válaszártékelési kritériumok 1.1-es változata (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1; RECIST 1.1) szerint, egy korábbi VEGF-támadáspontú terápia, valamint 0 vagy 1-es performance státusz (PS) pontszám az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) által kidolgozott skálán.

A betegeket 1:1:1 arányban véletlenszerűen sorolták be a 3 kar – 18 mg lenvatinib és 5 mg everolimusz kombinációja, 24 mg lenvatinib vagy 10 mg everolimusz – egyikére. A betegeknél rétegzést alkalmaztak a hemoglobinszint ( $\leq 13$  g/dl vs.  $>13$  g/dl férfiak esetén és  $\leq 11,5$  g/dl vs.  $>11,5$  g/dl nők esetén) és a korrigált szérum kalciumszint ( $\geq 10$  mg/dl vs.  $<10$  mg/dl) szerint. A kombinációval kezelt karon a vizsgálati alanyonként alkalmazott átlagos napi adag mediánja 13,5 mg lenvatinib (a 18 mg-os céldózis 75,0%-a) és 4,7 mg everolimusz (az 5 mg-os céldózis 93,6%-a) volt. A kombinációs kezelésben részesülő karon a végső dózisszint a betegek 29%-ánál 18 mg, a betegek 31%-ánál 14 mg, a betegek 23%-ánál 10 mg, a betegek 16%-ánál 8 mg, a betegek 2%-ánál pedig 4 mg volt.

A 153 randomizált beteg közül 73% volt férfi, a medián életkor 61 év volt, 37% volt 65 éves vagy idősebb, 7% volt 75 éves vagy idősebb és 87% volt fehér bőrű. Metasztázisok a betegek 95%-ánál voltak jelen, irrezekábilis, előrehaladott betegség pedig 5%-uknál állt fenn. A kiindulási ECOG PS minden betegnél 0 (55%) vagy 1 (45%) volt, hasonló eloszlásban a 3 kezelési karon. A Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) szerinti magas kockázatot a betegek 39%-ánál figyeltek meg a lenvatinib-everolimusz kombinációt alkalmazó karon, 44%-ánál a lenvatinib-karon és 38%-ánál az everolimusz-karon. A Nemzetközi mRCC adatbázis-konzorcium (IMDC, International mRCC Database Consortium) szerinti alacsony kockázatot a betegek 20%-ánál figyeltek meg a lenvatinib-everolimusz kombinációt alkalmazó karon, 23%-ánál a lenvatinib-karon és 24%-ánál az everolimusz-karon. A diagnózistól az első adag alkalmazásáig eltelt idő mediánja 32 hónap volt a lenvatinib-everolimusz kombinációt alkalmazó karon, 33 hónap a lenvatinib-karon és 26 hónap az everolimusz-karon. Az összes beteget korábban 1 VEGF-gátlóval kezelték: 65%-ot szunitinibbel, 23%-ot pazopanibbal, 4%-ot tivozanibbal, 3%-ot bevacicumabbal, és 2-2%-ot szorafenibbel, illetve axitinibbel.

Az elsődleges hatásossági kimeneteli mutató a vizsgáló által értékelt tumorválasz alapján meghatározott progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt a lenvatinib-everolimusz kombinációt alkalmazó karon az everolimusz-karhoz képest, valamint a lenvatinib-karon az everolimusz-karhoz képest. Az egyéb hatásossági kimeneteli mutatók közé tartozott az összesített túlélés (overall survival, OS) és a vizsgáló által meghatározott objektív válaszarány (objective response rate, ORR). A tumorról kapcsolatos vizsgálatokat a RECIST 1.1 kritériumok szerint értékelték.

A lenvatinib-everolimusz kombinációt alkalmazó karon a PFS statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását igazolták az everolimusz-karhoz képest (lásd 5. táblázat és 1. ábra). Egy feltáró jellegű, al csoportonként korlátozott számú betegnél végzett, post-hoc elemzés eredményei alapján a PFS-re kifejtett pozitív hatást észlelték függetlenül attól, hogy melyik célzott VEGF-kezelést alkalmazták korábban, a szunitinibet (relatív hazard [HR] = 0,356 [95%-os KI: 0,188; 0,674], vagy más készítményt (HR = 0,350 [95%-os CI: 0,148; 0,828]). A lenvatinib-kar szintén javulást mutatott a PFS-ben az everolimusz-karhoz képest. Az összesített túlélés hosszabb volt a lenvatinib-everolimusz kombinációt alkalmazó karon (lásd 5. táblázat és 2. ábra). A vizsgálat nem volt alkalmas OS elemzésre.

A kombinációs kezelés PFS-re és ORR-re gyakorolt hatását a felvételek post-hoc, retrospektív, független, maszkolt értékelése is alátámasztotta. A lenvatinib-everolimusz kombinációval kezelt karon statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást tapasztaltak a PFS-ben az everolimusz-karhoz képest. Az ORR-eredmények összhangban voltak a vizsgáló általi értékelés során kapott eredményekkel, 35,3% a lenvatinib-everolimusz kombinációval kezelt karon, egy teljes válasz és 17 részleges válasz mellett; míg az everolimusz-karon egyetlen vizsgálati alanyánál sem alakult ki objektív válasz, ( $P < 0,0001$ ) a lenvatinib-everolimusz kombinációval kezelt kar javára.

**5. táblázat Hatásossági eredmények vesesejtes carcinomában**

	<b>lenvatinib 18 mg + everoli musz 5 mg (N = 51)</b>	<b>lenvatinib 24 mg N = 52</b>	<b>everolimusz 10 mg (N = 50)</b>
<b>Progressziómentes túlélés (PFS)<sup>a</sup> a vizsgáló értékelése alapján</b>			
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Relatív hazard (99%-os CI) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>P</i> -érték lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,0005	-	-
<b>A progressziómentes túlélés (PFS)<sup>a</sup> post-hoc retrospektív független értékelés alapján</b>			
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Relatív hazard (99%-os CI) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> -érték lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,003	-	-
<b>Összesített túlélés<sup>c</sup></b>			
Halálozások száma, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medián OS hónapokban (95% CI)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Relatív hazard (95%-os CI) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

	<b>lenvatinib 18 mg + everoli musz 5 mg (N = 51)</b>	<b>lenvatinib 24 mg N = 52</b>	<b>everolimusz 10 mg (N = 50)</b>
<b>Objektív válaszarány n (%) a vizsgáló értékelése alapján</b>			
Teljes válaszok	1 (2)	0	0
Részleges válaszok	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektív válaszarány	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabil betegség	21 (41)	27 (52)	31 (62)
A válasz időtartama, hónap, medián (95%-os CI)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

A tumorértékelést a RECIST 1.1 kritériumok alapján végezték. Az adatbázis lezárásának dátuma = 2014. június 13.

A százalékos értékeket a teljes elemzési csoportba (Full Analysis Set) tartozó vizsgálati alanyok teljes száma alapján határozták meg.

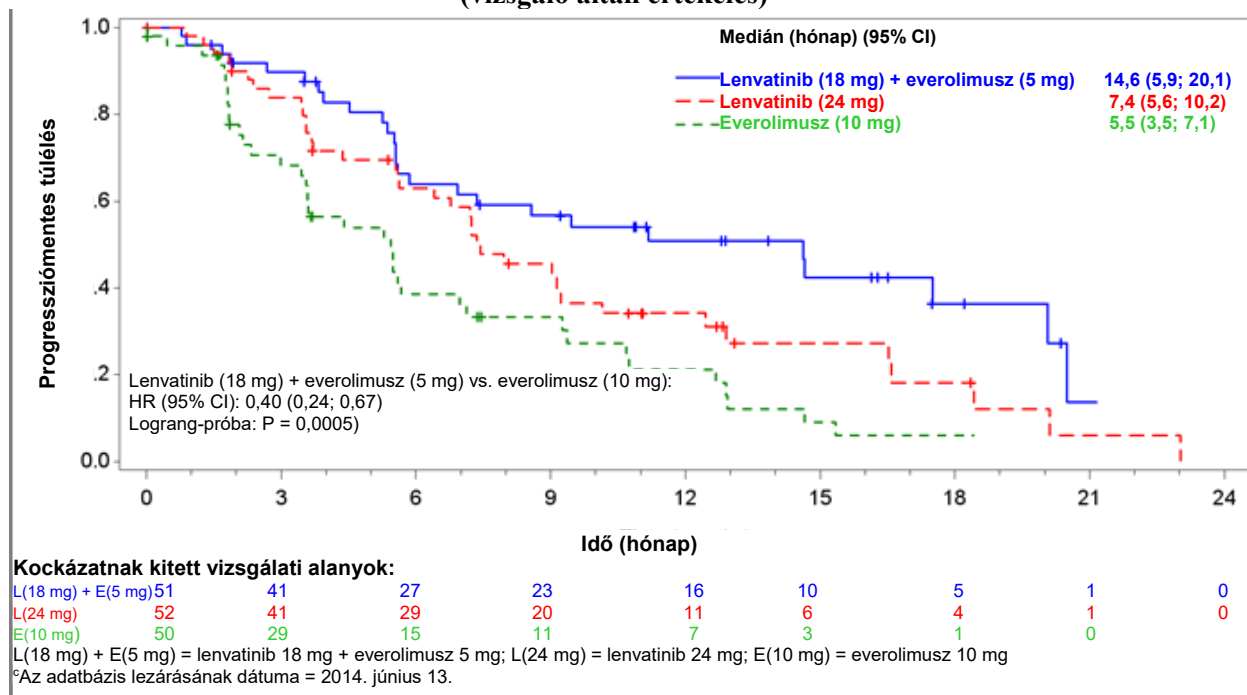
CI = konfidencia intervallum (confidence interval), NE: nem becsülhető (not estimable)

<sup>a</sup>A pontbecslések meghatározása Kaplan-Meier módszerrel történt, a 95%-os CI-t a log-log transzformációt alkalmazó Greenwood-képlettel határozták meg.

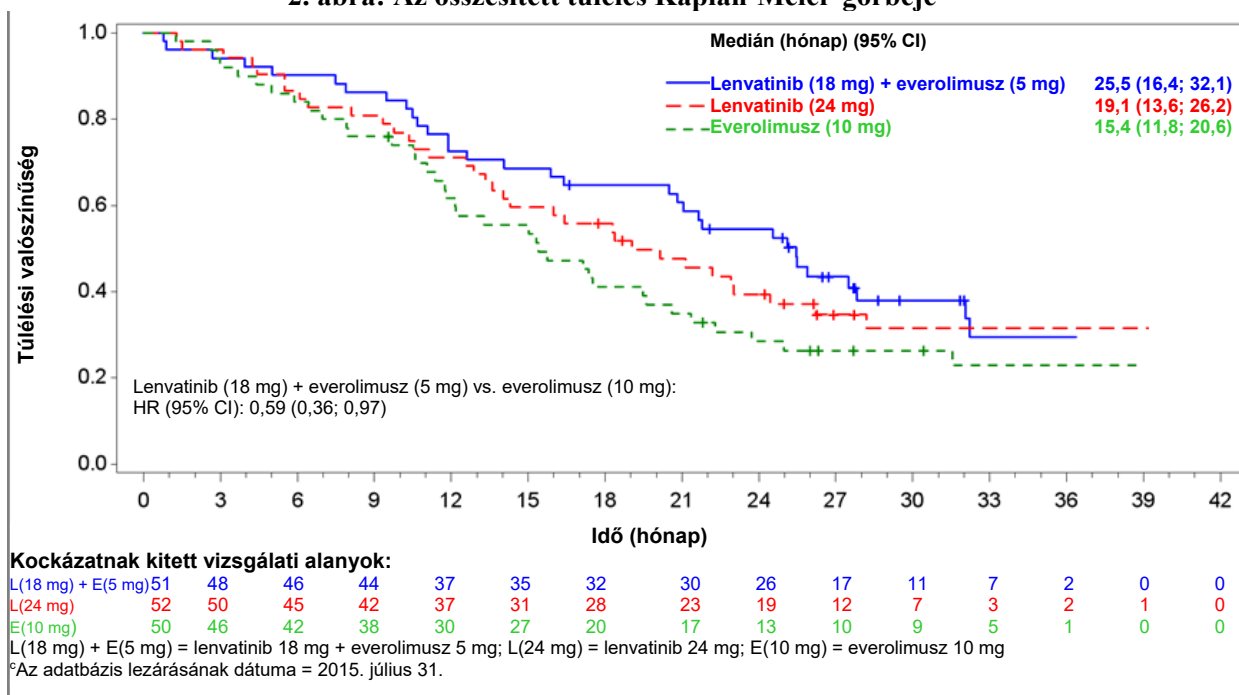
<sup>b</sup>A rétegzett relatív hazárdot rétegzett Cox-féle regressziós modellel határozták meg, amelyben a kezelés volt a kovariáns tényező, és a hemoglobin, valamint a korrigált szérum kalcium a rétegzési szempont. A kötött események korrigálására Efron-módszert alkalmazták.

<sup>c</sup>Az adatbázis lezárásának dátuma = 2015. július 31.

**1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéje (vizsgáló általi értékelés)**



2. ábra: Az összesített túlélés Kaplan-Meier-görbéje



### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a lenvatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől vesesejtes carcinomában (renal cell carcinoma, RCC).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lenvatinib farmakokinetikai paramétereinek vizsgálatát egészséges felnőtt vizsgálati alanyok, valamint beszűkült májműködésű, beszűkült veseműködésű, illetve solid tumorban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyok bevonásával végezték.

### Felszívódás

Oralis alkalmazása után a lenvatinib gyorsan felszívódik, a  $t_{max}$  általában az adag bevitelét követő 1-4 óra elteltével figyelhető meg. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Egészséges vizsgálati alanyoknak étkezés közben beadva, a plazma csúcskoncentrációja 2 órával később alakul ki. Az abszolút biohasznosulást emberben nem határozták meg, ugyanakkor egy tömegegyensúlyi vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy ez nagyságrendileg 85%-os.

### Eloszlás

*In vitro* a lenvatinib humán plazmaproteinekhez való kötődése nagy mértékű, 98-99% között mozog (0,3-30  $\mu\text{g/ml}$ , mezilát). A kötődés nagyrészt albuminhoz történik, kisebb mértékben pedig  $\alpha_1$ -savas glikoproteinhez és  $\gamma$ -globulinhoz.

*In vitro* a lenvatinib vér-/plazmakoncentrációjának aránya 0,589-0,608 (0,1–10  $\mu\text{g/ml}$ , mezilát) között mozgott.

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenvatinib a P-gp és a BCRP szubsztrátja. A lenvatinib P-gp mediált és BCRP mediált transzport aktivitásokkal szemben minimális vagy semmilyen gátló hatást nem mutat. A P-gp mRNS-ének expressziójára kifejtett indukáló hatást szintén nem figyeltek meg. A lenvatinib nem szubsztrátja az OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, illetve BSEP proteineknek. Az emberi májsejtek citoszoljában a lenvatinib nem gátolja az aldehid-oxidáz aktivitását.

Betegeknél az első dózis látszólagos eloszlási térfogatának ( $V_z/F$ ) mediánja 50,5 l és 92 l között mozgott, és 3,2 mg-tól 32 mg-ig általában konzisztens volt a dóziscsoportokban. Az analóg medián



látszólagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban ( $V_z/F_{ss}$ ) általában szintén konzisztens volt, és 43,2 l és 121 l között mozgott.

### Biotranszformáció

*In vitro* a citokróm P450 3A4 bizonyult a lenvatinib P450-mediált metabolizmusában túlnyomórészt (>80%) szerepet játszó izoformának. *In vivo* adatok ugyanakkor azt mutatták, hogy a nem-P450-mediált anyagcsereutak a lenvatinib teljes metabolizmusának jelentős részét teszik ki. Következésképpen *in vivo* a CYP 3A4-induktorok és -inhibitorok minimális hatást fejtettek ki a lenvatinib-expozícióra (lásd 4.5 pont).

Humán máj mikroszómákban a lenvatinib demetilált formáját (M2) azonosították fő metabolitként. A humán székletben jelen lévő fő metabolit az M2', amely az M2-ből képződik, valamint az M3', amely a lenvatinibből képződik, aldehid-oxidáz által.

Az adag beadása után 24 órán át gyűjtött plazmamintákból készített plazma radiokromatogramokban a lenvatinib tette ki a radioaktivitás 97%-át, míg az M2 metabolitnak volt tulajdonítható további 2,5%. Az  $AUC_{(0-\infty)}$  alapján a lenvatinib az összradioaktivitás 60%-át tette ki a plazmában, és 64%-át a vérben.

Humán tömegegyensúlyi/exkréciós vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a lenvatinib nagymértékben metabolizálódik az emberi szervezetben. Az emberben észlelt fő anyagcsereutak az aldehid-oxidáz általi oxidáció, a CYP3A4 általi demetiláció, a glutationnal való konjugáció az O-aril csoport (klór-fenil molekularész) eliminációjával, valamint ezen anyagcsereutak kombinációi, amelyeket további biotranszformációk (például glükuronidáció, a glutation molekularész hidrolízise, a cisztein molekularész degradációja és a ciszteinil-glicin és cisztein konjugátumok átrendeződése, majd dimerizációja) követnek. Ezek az *in vivo* anyagcsereutak összhangban vannak a humán biológiai anyagokkal végzett *in vitro* vizsgálatok során kapott adatokkal.

### *In vitro* transzporter vizsgálatok

Lásd az Eloszlás című részt.

### Elimináció

A  $C_{max}$  elérése utána a plazmakoncentráció biexponenciális hanyatlást mutat. A lenvatinib átlagos terminális exponenciális felezési ideje körülbelül 28 óra.

Hat, solid tumorban szenvedő betegnél radioaktívan jelölt lenvatinib alkalmazását követően a radioaktivitás körülbelül kétharmada választódott ki a széklettel, és egynegyede a vizelettel. Az exkrétumokban az M3 metabolit volt a túlnyomórészt jelenlévő analit (az adag körülbelül 17%-a), amit az M2' (az adag körülbelül 11%-a) és az M2 metabolit (az adag körülbelül 4,4%-a) követett.

### Linearitás/nem-linearitás

#### Dózisarányosság és akkumuláció

Solid tumorban szenvedő betegeknél, akik a lenvatinib egyszeri vagy ismételt adagjait kapták naponta egyszer, a lenvatinib-expozíció ( $C_{max}$  és AUC) az alkalmazott adaggal egyenesen arányosan növekedett a napi egyszeri 3,2 mg-tól 32 mg-ig terjedő dózistartományban.

Dinamikus egyensúlyi állapotban a lenvatinib minimális akkumulációt mutat. Ebben a tartományban a medián akkumulációs index (Rac) 0,96 (20 mg) és 1,54 (6,4 mg) között mozgott.

### Különleges populációk

#### Beszűkült májműködés

A lenvatinib farmakokinetikáját 6, enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepes fokban (Child-Pugh B stádium) beszűkült májműködésű vizsgálati alany bevonásával vizsgálták 10 mg-os egyszeri adag beadását követően. Az 5 mg-os adagot 6, súlyos fokban beszűkült májműködésű (Child-Pugh C stádium) vizsgálati alany esetében értékelték. Nyolc egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező vizsgálati alany szolgált kontrollként, ők 10 mg-os adagot kaptak. A medián felezési idő

hasonló volt az enyhe, közepes és súlyos fokban beszűkült májműködésű, valamint a normál májműködésű vizsgálati alanyoknál, és 26-31 óra között mozgott. A lenvatinib-adag vizeletben kiválasztódott részének százalékos aránya valamennyi kohorszban alacsony volt (<2,16% a kezelési kohorszokban).

A lenvatinib-expozíció a dóziszra korrigált  $AUC_{0-t}$  és  $AUC_{0-inf}$  adatok alapján a normál expozíció 119%-a volt enyhe, 107%-a közepes és 180%-a súlyos fokban beszűkült májműködésű vizsgálati alanyoknál. Megállapították, hogy beszűkült májműködésű vizsgálati alanyoknál a plazmában a plazmafehérjékhez való kötődés hasonló volt, mint a nekik megfelelő egészséges alanyoknál, és nem észleltek koncentrációfüggőséget. Az adagolásra vonatkozó ajánlást lásd a 4.2 pontban.

#### Beszűkült veseműködés

A lenvatinib farmakokinetikáját 6, enyhe, közepes, illetve súlyos fokban beszűkült veseműködésű vizsgálati alanyoknál értékelték 24 mg-os egyszeri adag alkalmazását követően, és 8 egészséges, hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező vizsgálati alanyéval hasonlították össze. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyokat nem vizsgáltak.

A lenvatinib-expozíció az  $AUC_{0-inf}$  adatok alapján a normál expozíció 101%-a volt enyhe, 90%-a közepes és 122%-a súlyos fokban beszűkült veseműködésű vizsgálati alanyoknál. Megállapították, hogy beszűkült veseműködésű vizsgálati alanyoknál a plazmában a plazmafehérjékhez való kötődés hasonló volt, mint a nekik megfelelő egészséges alanyoknál, és nem észleltek koncentrációfüggőséget. Az adagolásra vonatkozó ajánlást lásd a 4.2 pontban.

#### Kor, nem, testtömeg, rassz

Naponta egyszer 24 mg-ig terjedő adagokban lenvatinibbel kezelt betegek populációs farmakokinetikai elemzése alapján a kor, a nem, a testtömeg és a rassz (japán vs. egyéb, fehér bőrű vs. egyéb) nem gyakorolt jelentős hatást a clearance-re (lásd 4.2 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek vizsgálatot.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A lenvatinib ismételt adagolású (legfeljebb 39 hétig tartó) dózistoxicitási vizsgálatok során patkányban, kutyában és cynomolgus majmokban a várt farmakológiai hatásokkal összefüggésben álló toxikológiai elváltozásokat idézett elő különféle szervekben és szövetekben, köztük glomerulopathiát, testicularis hypocellularitást, ovarialis follicularis atresiát, gastrointestinalis elváltozásokat, csontelváltozásokat, a mellékvesét érintő elváltozásokat (patkány és kutya) és az artériákat érintő elváltozásokat (az artéria fibrinoid necrosisát, mediadegenerációt vagy -vérzést). Patkányoknál, kutyáknál és majmoknál hepatotoxicitás tüneteivel társuló emelkedett transzaminázszinteket is megfigyeltek. Négy hetes felépülési időszak leteltével a toxikológiai elváltozások reverzibilitása volt megfigyelhető valamennyi vizsgált állatfaj esetében.

#### Genotoxicitás

A lenvatinib nem volt genotoxikus hatású.

Karcinogenitási vizsgálatokat a lenvatinibbel nem végeztek.

#### Reproduktív és fejlődési toxicitás

A termékenységre kifejtett hatás értékelésére nem végeztek specifikus állatkísérleteket a lenvatinibbel. Ugyanakkor a maximális tolerálható humán dózis mellett (az AUC alapján) várható klinikai expozíció 11-15-szörösének (patkány), illetve 0,6-7-szeresének (majom) megfelelő expozíciók mellett testicularis elváltozásokat (a ductus semiferus epitheliumának hypocellularitását) és ovarialis elváltozásokat (follicularis atresia) figyeltek meg az állatoknál. Ezek az elváltozások 4 hetes felépülési időszak leteltével reverzibilisnek bizonyultak.

A lenvatinib organogenezis alatti alkalmazása embriofetális és teratogénitást idézett elő patkányban (főtális külső és skeletális rendellenességek) a maximálisan tolerálható humán dózis mellett létrejövő klinikai expozíciónál (az AUC alapján) alacsonyabb expozíciók mellett, valamint nyulaknál (főtális külső, visceralis vagy skeletális rendellenességek) a testfelület alapján, mg/m<sup>2</sup>-ben kifejezett maximálisan tolerálható humán dózis mellett. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a lenvatinib teratogén potenciállal rendelkezik, amely valószínűleg a lenvatinib, mint antiangiogén szer farmakológiai hatásával állnak összefüggésben.

A lenvatinib és metabolitjai kiválasztódnak a patkány tejébe.

#### Juvenilis állatokkal végzett toxicitási vizsgálatok

Juvenilis patkányoknál, amelyeknél a 7. vagy 21. életnapon kezdték az adagolást, a mortalitás volt a dóziskorlátozó toxicitás, amely ahhoz az expozícióhoz képest, amely mellett kifejlett patkányoknál mortalitás figyelhető meg, a 7. napon megkezdett adagolás esetében 125-ször, míg a 21. napon megkezdett adagolás esetében 12-szer alacsonyabb expozíció mellett jelentkezett, azt jelezve, hogy fiatalabb életkorban fokozottabb a toxicitással szembeni érzékenység. Ezért a mortalitás vélhetően a primer duodenalis elváltozásokkal összefüggő szövődményeknek tulajdonítható, amelyekhez esetlegesen hozzájárulhatnak az éretlen célszerveket érintő további toxikus hatások.

A lenvatinib toxicitása fiatalabb patkányoknál (amelyeknél az adagolást a 7. életnapon kezdték) kifejezettebb volt, mint azoknál, amelyeknél a 21. életnapon kezdték az adagolást, és a mortalitás, valamint bizonyos toxikus hatások juvenilis patkányoknál korábban voltak megfigyelhetőek 10 mg/kg mellett, mint az ugyanezen dózisszinttel kezelt kifejlett patkányoknál. A növekedésbeli elmaradás, a testi fejlődés következményes késése és a farmakológiai hatásoknak tulajdonítható elváltozások (metszőfogak, femur [epiphysis fuga], vese, mellékvese és duodenum) szintén megfigyelhetőek voltak juvenilis patkányoknál.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma

Kalcium-karbonát

Mannit

Mikrokristályos cellulóz

Hidroxi-propil-cellulóz

Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz

Talkum

#### Kapszulahéj

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

#### Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

Kálium-hidroxid

Propilén-glikol

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10 db kapszulát tartalmazó poliamid/alumínium/PVC/alumínium buboréksomagolás. 30, 60 vagy 90 db kemény kapszula dobozonként. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A gondozók nem nyithatják fel a kapszulát a kapszula tartalmával való érintkezés elkerülése érdekében.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Kisplyx 4 mg kemény kapszula

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/003

EU/1/16/1128/004

### Kisplyx 10 mg kemény kapszula

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. augusztus 25.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT  
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS  
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisplyx 4 mg kemény kapszula  
lenvatinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula  
60 db kemény kapszula  
90 db kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsoomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1128/001 (30 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)  
EU/1/16/1128/003 (60 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)  
EU/1/16/1128/004 (90 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kisplyx 4 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kisplyx 4 mg kemény kapszula  
lenvatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Eisai

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisplyx 10 mg kemény kapszula  
lenvatinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula  
60 db kemény kapszula  
90 db kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1128/002 (30 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)  
EU/1/16/1128/005 (60 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)  
EU/1/16/1128/006 (90 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kisplyx 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kisplyx 10 mg kemény kapszula  
lenvatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Eisai

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Kisplyx 4 mg kemény kapszula Kisplyx 10 mg kemény kapszula

lenvatinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kisplyx és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kisplyx szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kisplyx-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kisplyx-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Kisplyx és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer a Kisplyx?

A Kisplyx a lenvatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Everolimusszal együtt alkalmazzák előrehaladott veserákban (előrehaladott vesesejtjes karcinómában) szenvedő betegek kezelésére, amennyiben más kezelés (az úgynevezett „VEGF támadáspontú terápia”) nem segített a betegség megállításában.

##### Hogyan hat a Kisplyx?

A Kisplyx gátolja a tirozin-kináz receptor (RTK) nevű fehérjék hatását, amelyek a sejtek oxigén- és tápanyagellátását biztosító, és azok szaporodását segítő új vérerek kifejlődésében játszanak szerepet. Ezek a fehérjék nagy mennyiségben lehetnek jelen a ráksejtekben, és hatásuk Kisplyx-szal történő gátlása lassíthatja a ráksejtek szaporodásának és a daganat növekedésének ütemét, és segíthet a rák növekedéséhez szükséges vérellátás elzárásában.

#### 2. Tudnivalók a Kisplyx szedése előtt

##### Ne szedje a Kisplyx-et:

- ha allergiás a lenvatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat (lásd alább a „Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás” című pontot).



## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Kisplyx szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha magas a vérnyomása;
- ha Ön fogamzóképes korban lévő nő (lásd alább a „Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás” című pontot);
- ha kórelőzményében szívproblémák vagy szélütés (sztrók) szerepel;
- ha máj- vagy vesebetegsége van;
- ha a közelmúltban műtéten vagy sugárkezelésen esett át;
- ha műtéti beavatkozáson fog átesni. Kezelőorvosa fontolóra veheti a Kisplyx leállítását, ha nagyobb műtéti beavatkozást fognak végezni Önnél, ugyanis a Kisplyx befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ha megállapították, hogy a sebe megfelelően gyógyul, újrakezdhetik a Kisplyx-kezelést.
- ha elmúlt 75 éves;
- ha nem a fehér bőrű vagy az ázsiai etnikai csoportba tartozik;
- ha 60 kg-nál alacsonyabb a testtömege;
- ha a kórelőzményében sipoly (kóros összeköttetés) szerepel, amely fennállhat két különböző szerv között, vagy vezethet egy szervből a bőrre;
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- a szájban, fogakban és/vagy állkapocsban jelenleg fellépő vagy korábban jellemző fájdalom, duzzanat, vagy sebek a szájban, zsibbadás vagy olyan érzés az állkapocsban, mintha az nehezen mozogna, vagy valamelyik fog kilazulása. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Kisplyx-kezelés megkezdése előtt menjen el egy fogászati ellenőrző vizsgálatra, mivel a Kisplyx-szel kezelt betegeknél az állkapocscsont károsodásáról (oszteonekrózis) érkeztek jelentések. Amennyiben invazív fogászati kezelésre vagy fogászati műtétre van szüksége, tájékoztassa fogorvosát, hogy Kisplyx-szel kezelik. Ez különösen fontos, ha biszfoszfonátokat (csontproblémák megelőzésére és kezelésére adott gyógyszerek) is kap vagy kapott korábban.
- ha jelenleg csontritkulás kezelésére szolgáló gyógyszereket (antireszorptív gyógyszerek) kap, vagy az érfejlődést befolyásoló rákgyógyszereket (angiogenezis-gátlókat) kap, vagy korábban ilyeneket kapott, mivel emiatt az állkapocscsont károsodásának kockázata nagyobb lehet.

A Kisplyx szedése előtt kezelőorvosa bizonyos vizsgálatokat végeztethet, például a vérnyomása ellenőrzésére, valamint vérvizsgálatokat a máj- és veseműködése ellenőrzésére, valamint annak megállapítására, hogy alacsony-e a sók szintje vagy magas-e a pajzsmirigy stimuláló hormon szintje a vérében. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel ezeknek a vizsgálatoknak az eredményét, és eldönti, hogy adható-e Önnek a Kisplyx. A mellékhatások fokozott kockázata miatt szükség lehet más gyógyszerekkel végzett további kezelésre, a Kisplyx alacsonyabb adagjának alkalmazására vagy különleges ellátásra.

Ha nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, a Kisplyx szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

## **Gyermekek és serdülők**

A Kisplyx alkalmazása gyermekek és serdülők számára nem javasolt. A Kisplyx hatásai 18 évnél fiatalabb betegeknél nem ismertek.

## **Egyéb gyógyszerek és a Kisplyx**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a gyógynövénykészítmények és a vény nélkül kapható gyógyszerek is.

## **Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Alkalmazzon nagy hatékonyságú fogamzásgátlást a gyógyszer szedése alatt és a kezelés befejezése után még legalább egy hónapon át.

- Ne szedje a Kisplyx-et, ha a kezelés alatt terhességet tervez. Erre azért van szükség, mert a készítmény súlyosan károsíthatja a gyermeket.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esik a Kisplyx-kezelés alatt. Kezelőorvosa segíteni fog Önnek annak eldöntésében, hogy a kezelést abba kell-e hagyni.
- Ne szoptasson, ha Kisplyx-et szed. Erre azért van szükség, mert a gyógyszer bejut az anyatejbe, és súlyosan károsíthatja a szoptatott gyermeket.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Kisplyx mellékhatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják a gépjárművetetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha szédül vagy fáradtnak érzi magát.

### **3. Hogyan kell szedni a Kisplyx-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Mennyit kell szedni?**

- A Kisplyx ajánlott napi adagja 18 mg naponta egyszer (egy darab 10 mg-os és két darab 4 mg-os kapszula) naponta egyszer egy darab 5 mg-os everolimusz tablettával együtt alkalmazva.
- Amennyiben Önnek súlyos máj- vagy vesebetegsége van, a Kisplyx ajánlott adagja 10 mg naponta egyszer (1 db 10 mg-os kapszula) naponta egyszer egy darab 5 mg-os everolimusz tablettával együtt alkalmazva.
- Kezelőorvosa csökkentheti adagját, ha Ön mellékhatásokat tapasztal.

#### **A gyógyszer bevétele**

- A kapszula bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.
- Egészen, vízzel vagy feloldva nyelje le a kapszulát. A feloldáshoz öntsön egy evőkanál vizet vagy almalevet egy kis pohárba, és tegye bele a kapszulákat a folyadékba anélkül, hogy eltörnő vagy porrá törnő azokat. A kapszulákat legalább 10 percig a folyadékban kell hagyni. Legalább 3 percen át kevergetni kell, hogy feloldódjanak a kapszulahéjak. Ezután meg kell inni a keveréket. Elfogyasztása után ugyanilyen mennyiségű (egy evőkanál) vizet vagy almalevet kell tenni a pohárba. Az üveget néhányszor körkörösön mozgatva fel kell oldani a tartalmát, és meg kell inni a hozzáadott folyadékot.
- A kapszulát minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegye be.
- A gondozóknak nem szabad felnyitniuk a kapszulákat, hogy elkerüljék a kapszula tartalmával való érintkezést.

#### **Meddig kell szedni a Kisplyx-et?**

Ezt a gyógyszert általában addig kell szedni, amíg abból klinikai előny származik.

#### **Ha az előírtnál több Kisplyx-et vett be**

Ha az előírtnál több Kisplyx-et vett be, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Kisplyx-et**

Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására.

Attól függ, hogy mit kell tenni, ha elfelejtette bevenni az adagot, hogy mennyi idő van hátra a következő adag beviteléig.

- Ha 12 óra vagy hosszabb idő van hátra a következő adag beviteléig: vegye be a kimaradt adagot, amint eszébe jut. Ezután a következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha kevesebb, mint 12 óra van hátra a következő adagig: ne vegye be a kihagyott adagot. Ezután a következő adagot a szokásos időben vegye be.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer szedése során a következő mellékhatások fordulhatnak elő.

**Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:**

- zsibbadás vagy gyengeség érzése az egyik testfélben, erős fejfájás, görcsroham, zavartság, beszédzavar, látásproblémák vagy szédülés – ezek szélütés (sztrók), agyvérzés vagy súlyos vérnyomás-emelkedés agyi hatásainak tünetei lehetnek;
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi nyomásérzés, a karokban, a hátban, a nyakban vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, légszomj, gyors vagy szabálytalan szívverés, köhögés, az ajkak, illetve az ujjak kékes elszíneződése, erős fáradtságérzés – ezek szívprobléma, a tüdőben kialakult vérrög vagy annak tünetei lehetnek, hogy tüdejéből levegő szívárog a mellkasába, így a tüdő nem képes kitágulni;
- erős hasi fájdalom – ez a bélfal átlukadásának vagy sipoly keletkezésének (lyuk a bélfalon, amely egy csőszerű járaton keresztül összeköttetésben van egy másik testrésszel vagy a bőrrel) következménye lehet;
- fekete, szurokszerű vagy véres széklet, illetve vér felköhögése – ezek belső vérzés tünetei lehetnek;
- hasmenés, hányinger és hányás – ezek nagyon gyakori mellékhatások, amelyek súlyosakká válhatnak, amennyiben kiszáradást okoznak, ez pedig veseelégtelenséghez vezethet. Kezelőorvosa tud Önnek gyógyszert adni ezen mellékhatások mérséklésére.
- a szájbán, fogakban és/vagy állkapocsban fellépő fájdalom, duzzanat vagy sebek a szájbán, zsibbadás vagy olyan érzés az állkapocsban, mintha az nehezen mozogna, vagy valamelyik fog kilazulása – ezek a tünetek az állkapocscsont károsodásának (állkapocs oszteonekrózis) a jelei lehetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiekben ismertetett mellékhatások bármelyikét észleli.

#### **Egyéb mellékhatások:**

**Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):**

- magas vagy alacsony vérnyomás;
- étvágytalanság vagy testtömeg-csökkenés;
- hányinger és hányás, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar;
- fáradtság vagy gyengeségérzés;
- rekedtség;
- a lábak feldagadása;
- bőrküetés;
- szájszárazság, szájúregi fájdalom vagy gyulladás, furcsa ízérzet;
- ízületi fájdalom és izomfájdalom;
- szédülés;
- hajhullás;
- vérzés (leggyakrabban orrvérzés, de más típusú vérzés is, például a vizeletben megjelenő vér, véraláfutások keletkezése, az ínypól vagy bélfalból származó vérzés);
- alvásproblémák;
- magas fehérjesszint a vizeletben és húgyúti fertőzések (gyakoribb vizeletürítés és fájdalmas vizelés);
- fejfájás és hátfájás;
- bőr vörössége, fájdalma és duzzanata a kezeken és a lábakon (kéz-láb szindróma);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a káliumszintben (alacsony), a koleszterinszintben (magas) és a pajzsmirigy-stimuláló hormon szintjében (magas);

- pajzsmirigy-alulműködés (fáradékonyság, testtömeg-gyarapodás, székrekedés, fázás, száraz bőr);
- a vér alacsony vérlemezkeszáma, ami véraláfutások kialakulásához és nehézkes sebgyógyuláshoz vezethet.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a szervezet folyadéktartalmának csökkenése (kiszáradás);
- szívdobogásérzés;
- száraz bőr, a bőr megvastagodása és viszketése;
- felfúvódásérzés vagy bélgázosság;
- szívproblémák vagy vérrögök a tüdőben (légzési nehézség, mellkasi fájdalom) vagy egyéb szervekben;
- rossz közérzet;
- agyvérzés;
- epehólyag-gyulladás;
- végbélsipoly (kis járat, amely a végbélnyílás és a környező bőr között képződik);
- eltérések a májenzimszinteket, a fehérvérsejtszámot (alacsony), valamint a vér magnéziumszintjét (alacsony) jelző vérvizsgálati eredményekben;
- eltérések a veseműködést és a veseelégtelenséget jelző vérvizsgálati eredményekben;
- a lipáz- és amilázszint (az emésztésben szerepet játszó enzimek) emelkedése.

**Nem gyakori** (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fájdalmas fertőzés vagy irritáció a végbélnyílás közelében;
- kis kiterjedésű szélütés (mini-sztrók);
- májkárosodás;
- erős fájdalom a has bal felső részén, ami lázzal, hidegrázással, hányingerrel és hányással járhat;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sebgyógyulási zavarok.
- az állkapocs csont károsodása (oszteonekrózis).

**Nem ismert** (a következő mellékhatásokat a lenvatinib forgalomba hozatala óta jelentették, de jelentkezésük gyakorisága nem ismert)

- más típusú sipolyok (kóros összeköttetés a szervezetben, amely fennállhat két különböző szerv között, vagy vezethet a bőrrel a bőr alatt fekvő képlethez, például a garathoz és a légcsőhöz). A tünetek attól függenek, hogy a sipoly hol helyezkedik el. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy szokatlan tünetet észlel, például nyeléskor jelentkező köhögést;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Kisplyx-et tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Kisplyx?

- A készítmény hatóanyaga a lenvatinib.
  - Kisplyx 4 mg kemény kapszula: - 4 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).
  - Kisplyx 10 mg kemény kapszula: - 10 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők: kalcium-karbonát, mannit, mikorkristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, talkum. A kapszulahéj hipromellózt, titán-dioxidot (E171), sárga vas-oxidot (E172), vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz. A jelölőfesték sellakot, fekete vas-oxidot (E172), kálium-hidroxidot és propilén-glikolt tartalmaz.

### Milyen a Kisplyx külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Kisplyx 4 mg kemény kapszula: körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárgászöld kapszulatest és sárgászöld kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestéssel „C” felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 4 mg” felirattal ellátva.
- Kisplyx 10 mg kemény kapszula: körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárga kapszulatest és sárgászöld kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestéssel „C” felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 10 mg” felirattal ellátva.
- A kapszulák átnyomható alumínium fóliaborítással ellátott poliamid/alumínium/PVC buboréksomagolásban, 30, 60 vagy 90 darab kemény kapszulát tartalmazó dobozokban kerülnek forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### 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) 800 158 58  
 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 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)

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

**Sverige**

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**Latvija**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

**United Kingdom**

Eisai Europe Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.