

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde
Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde

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

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde

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

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Kisplyx jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z ewerolimusem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkokomórkowym (RCC, ang. *Renal cell carcinoma*), którzy otrzymali już jeden rzut terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

Dostosowanie dawki

Kontrolowanie objawów niepożądanych może wymagać przerwania podania leku, dostosowania dawki lub zaprzestania terapii skojarzonej (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1 lub 2) w zasadzie nie musi prowadzić do przerwania terapii skojarzonej, chyba że są one nietolerowane przez pacjenta, niezależnie od zastosowanego kontrolowania toksyczności. Wystąpienie ciężkich (np. stopnia 3) lub nietolerowanych przez pacjenta objawów niepożądanych wymaga przerwania terapii skojarzonej do czasu złagodzenia objawów reakcji niepożądanego do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego.

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

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

W przypadku reakcji toksyczności, które prawdopodobnie związane są z podawaniem lenwatynibu oraz ewerolimusu, dawkę lenwatynibu należy zmniejszyć (patrz Tabela 2) przed zmniejszeniem dawki ewerolimusu.

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

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

Tabela 1 Objawy niepożądane wymagające zmiany dawki lenwatynibu

| Objaw niepożądany | Stopień ciężkości | Działanie | Zmniejszenie dawki i ponowne rozpoczęcie stosowania lenwatynibu |
|-------------------|---|-----------------------|---|
| Nadciśnienie | Stopnia 3 (pomimo optymalnego leczenia nadciśnienia) | Wstrzymanie leczenia | Złagodzenie objawów do stopnia 0, 1 lub 2 Szczegółowe wskazówki zamieszczono w Tabeli 3 w punkcie 4.4. |
| | Stopnia 4 | Zaprzestanie leczenia | Nie wznowiać |
| Proteinuria | ≥ 2 g / 24 godziny | Wstrzymanie leczenia | Redukcja do wartości mniejszej niż 2 g/24 godziny |

Tabela 1 Objawy niepożądane wymagające zmiany dawki lenwatyribu

| Objaw niepożądany | Stopień ciężkości | Działanie | Zmniejszanie dawki i ponowne rozpoczęcie stosowania lenwatyribu |
|--|-----------------------------|-----------------------|---|
| Zespół nerczycowy | ----- | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Zaburzenie czynności nerek lub niewydolność nerek | Stopnia 3 | Wstrzymanie leczenia | Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego |
| | Stopnia 4* | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Zaburzenia czynności serca | Stopnia 3 | Wstrzymanie leczenia | Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego |
| | Stopnia 4 | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii | Wszystkie stopnie | Wstrzymanie leczenia | Należy rozważyć wznowienie leczenia w niższej dawce, jeżeli nastąpi złagodzenie objawów do Stopnia 0-1. |
| Hepatotoksyczność | Stopnia 3 | Wstrzymanie leczenia | Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego |
| | Stopnia 4* | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa | Którykolwiek stopień | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Krwotoki | Stopnia 3 | Wstrzymanie leczenia | Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 |
| | Stopnia 4 | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki | Stopnia 3 | Wstrzymanie leczenia | Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego |
| | Stopnia 4 | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Przetoka poza układem pokarmowym | Stopnia 4. | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |
| Wydłużenie odstępu QT | >500 ms | Wstrzymanie leczenia | Redukcja długości odstępu QT <480 ms lub powrót do stanu początkowego |
| Biegunka | Stopnia 3 | Wstrzymanie leczenia | Złagodzenie objawów do stopnia 0-1 lub do stanu początkowego |
| | Stopnia 4 (pomimo leczenia) | Zaprzestanie leczenia | Nie wznawiać |

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

Tabela 2 Zmiana dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu^a

| Poziom dawki | Dawka dobowa | Liczba kapsulek |
|-----------------------------|----------------------------|---|
| Zalecana dawka dobowa | 18 mg doustnie raz na dobę | Jedna kapsułka 10 mg oraz dwie kapsułki 4 mg |
| Pierwsze zmniejszenie dawki | 14 mg doustnie raz na dobę | Jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg |
| Drugie zmniejszenie dawki | 10 mg doustnie raz na dobę | Jedna kapsułka 10 mg |
| Trzecie zmniejszenie dawki | 8 mg doustnie raz na dobę | Dwie kapsułki 4 mg |

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Pacjenci z nadciśnieniem

Ciśnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatynibem i powinno być regularnie monitorowane w czasie leczenia (patrz punkt 4.4). Należy zapoznać się również z punktem 4.8 - Inne szczególne grupy pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od poziomu czynności nerek. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa to 10 mg lenwatynibu oraz 5 mg ewerolimusu raz na dobę. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki w zależności od tolerancji na leczenie. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w krańcowym stadium choroby nerek i w związku z tym nie zaleca się stosowania lenwatynibu u pacjentów należących do tej grupy. Należy zapoznać się również z punktem 4.8 - Inne szczególne grupy pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Należy zapoznać się również z punktem 4.8 - Inne szczególne grupy pacjentów.

Dzieci i młodzież

Lenwatyribu nie należy stosować u dzieci w wieku do 2 lat, ze względu na problemy z bezpieczeństwem w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatyribu u dzieci w wieku od 2 do <18 lat (patrz punkt 5.1). Dane nie są dostępne.

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy (patrz punkt 5.2). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska i azjatycka. Należy zapoznać się również z punktem 4.8 - Inne szczególne grupy pacjentów.

Masa ciała poniżej 60 kg

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od masy ciała. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z rakiem nerkokomórkowym o masie ciała poniżej 60 kg (patrz również punkt 4.8 - Inne szczególne grupy pacjentów).

Pacjenci z wysoką oceną w skali sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)

Pacjenci, którzy uzyskali w skali sprawności ECOG ocenę 2 lub wyższą zostali wyłączeni z badania dotyczącego raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1). Stosunek korzyści do ryzyka nie został oznaczony dla tej grupy pacjentów.

Sposób podawania

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

Kapsułki lenwatyribu można również umieścić w łyżce wody lub soku jabłkowego w niewielkiej szklance, i przygotować zawiesinę. Nie należy przelamywać ani miażdżyć kapsułek. Należy pozostawić kapsułki w zawieszynie na co najmniej 10 minut, a następnie mieszać przez przynajmniej 3 minuty w celu rozpuszczenia otoczek kapsułek. Zawiesinę należy połknąć. Po wypiciu należy nalać do szklanki taką samą objętość wody lub soku jabłkowego (jedna łyżka), kilka razy zamieszać zawartość i połknąć cały płyn.

4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych lenwatyribem zgłaszano występowanie nadciśnienia, pojawiającego się zazwyczaj w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych). Przed rozpoczęciem leczenia lenwatyribem należy dokładnie sprawdzić ciśnienie krwi u pacjenta. Pacjenci ze stwierdzonym nadciśnieniem, przez przynajmniej jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia lenwatyribem powinni przyjmować ustaloną dawkę leków na nadciśnienie. Zgłaszano występowanie ciężkich powikłań źle kontrolowanego nadciśnienia, w tym rozwarstwienie aorty. Wczesne wykrycie i skuteczna kontrola nadciśnienia są ważne dla minimalizacji ryzyka konieczności przerywania leczenia lub zmniejszenia dawki lenwatyribu. Podawanie leków na nadciśnienie należy rozpocząć natychmiast po stwierdzeniu nadciśnienia. Ciśnienie krwi należy monitorować po 1 tygodniu leczenia lenwatyribem, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. Dobór leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia powinien być dostosowany do uwarunkowań klinicznych pacjenta i powinien być zgodny ze standardową praktyką medyczną. W przypadku osób, u których nie obserwowano wcześniej nadciśnienia, po stwierdzeniu nadciśnienia należy rozpocząć monoterapię z zastosowaniem leków z jednej z grup leków na nadciśnienie. W

przypadku pacjentów leczonych wcześniej na nadciśnienie dawkę stosowanego leku można zwiększyć lub można rozpocząć leczenie jednym lekiem lub kilkoma lekami należącymi do innej klasy leków na nadciśnienie. Jeżeli jest to konieczne, nadciśnienie należy kontrolować zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane leczenie nadciśnienia

| Ciśnienie krwi | Zalecane działanie |
|---|--|
| Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg | Kontynuować leczenie lenwatinibem i rozpocząć leczenie nadciśnienia, jeżeli jeszcze nie zostało włączone LUB Kontynuować leczenie lenwatinibem i zwiększyć dawkę obecnie stosowanych leków na nadciśnienie lub włączyć dodatkowe leczenie nadciśnienia |
| Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg, niezależnie od stosowanego leczenia nadciśnienia | 1. Wstrzymać leczenie lenwatinibem 2. Jeżeli przez co najmniej 48 godzin skurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤ 150 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤ 95 mmHg, przy leczeniu pacjenta ustaloną dawką leków na nadciśnienie, należy ponownie rozpocząć leczenie lenwatinibem w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2) |
| Skutki zagrażające życiu (nadciśnienie złośliwe, deficyty neurologiczne lub przełom nadciśnieniowy) | Wskazane jest jak najszybsze działanie. Należy zaprzestać podawania lenwatinibu i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. |

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Proteinuria

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

Niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności serca

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

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

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

Hepatotoksyczność

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

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

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Krwotoki

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

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

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

Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki

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

Przetoka poza układem pokarmowym

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego / dysfunkcja tarczycy

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych). Czynność tarczycy była kontrolowana przed rozpoczęciem

leczenia oraz okresowo w czasie leczenia lenwatynibem. Niedoczynność tarczycy powinna być leczona zgodnie ze standardową praktyką medyczną, aby utrzymać eutyreozę.

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

Biegunka

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

Powikłania gojenia ran

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lenwatynib

Chemioterapeutyki

Równoczesne podawanie lenwatynibu, karboplatyny i paklitakselu nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych trzech substancji.

Wpływ lenwatynibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet.

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa dla lenwatynibu w terapii skojarzonej z ewerolimusem został ustalony w oparciu o dane dotyczące 62 osób i pozwala na identyfikację wyłącznie częstych działań niepożądanych u pacjentów z rakiem nerkokomórkowym. Działania niepożądane przedstawione w tym punkcie zostały określone na podstawie danych dotyczących 62 pacjentów z rakiem nerkokomórkowym (patrz punkt 5.1) oraz 458 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów z rakiem nerkokomórkowym oraz ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (wstępowały u $\geq 30\%$ pacjentów) są biegunka (80,6%), nadciśnienie (70,1%)*, zmęczenie (59,7%), zmniejszony apetyt (53,7%), zmniejszenie masy ciała (52,6%)*, wymioty (48,4%), nudności (45,2%), proteinuria (38,9%)*, zapalenie jamy ustnej (36,9%)*, ból głowy (35,8%)*, dysfonia (35,6%)*, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (34,1%)*, obrzęki obwodowe (33,9%) oraz hipercholesterolemia (30,6%). Nadciśnienie i proteinuria najczęściej występują we wczesnej fazie leczenia lenwatynibem (patrz punkt 4.4 oraz 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych; częstości podane z asteryskiem odnoszą się do grupy pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zaburzenie czynności i niewydolność nerek (11,3%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (3,9%)*, niewydolność serca (1,6%), krwotok mózgowy (1,6%), wewnątrzczaszkowy krwotok z guza (0,7%)*, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (0,2%)* oraz niewydolność wątroby (0,2%)* (częstości podane z asteriskiem odnoszą się do grupy pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy).

W badaniu dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) objawy niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki u 67,7% pacjentów, natomiast u 18 (29,0%) doprowadziły do zakończenia leczenia. Najczęstszymi objawami niepożądanymi ($\geq 5\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie leczonej lenwatynibem i ewerolimusem były biegunka (21,0%), trombocytopenia (6,5%) i wymioty (6,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych dotyczących raka nerkokomórkowego oraz zróżnicowanego raka tarczycy

Podobne objawy niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących raka nerkokomórkowego oraz zróżnicowanego raka tarczycy. Stosunkowo najczęściej występującymi objawami niepożądanymi w terapii skojarzonej, w porównaniu do monoterapii lenwatynibem są niedoczynność tarczycy (w tym zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi), hipercholesterolemia oraz ciężka biegunka.

W Tabeli 4 zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób:

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

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

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem

| Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*) | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznana |
|--|---|--|-----------------|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia układu moczowego | | Ropień krocza | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Trombocytopenia ^a | Limfopenia ^a | Zawał śledziony | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność tarczycy ^{**} Zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi ^{†**} | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipokalcemia [‡] Hipercholesterolemia ^{b**} Hipokaliemia Zmniejszenie apetytu Zmniejszenie masy ciała | Odwodnienie Hipomagnezemia ^b | | |
| Zaburzenia psychiczne | Bezsenna | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*) | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznana |
|--|--|--|---|--------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku | Udar mózgu | Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Osłabienie lub niedowład jednej kończyny Przemijający napad niedokrwienny | |
| Zaburzenia serca | | Zawał mięśnia sercowego ^{c,†} Niewydolność serca Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zmniejszenie frakcji wyrzutowej | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Krwotok ^{d,†,‡} Nadciśnienie ^{c,‡} Niedociśnienie | | Rozwarstwienie aorty ^{***} | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Dysfonia | Zatorowość płucna [†] | Odma opłucnowa | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka ^{‡,***} Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha [†] Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^g Ból w obrębie jamy ustnej ^h Zaparcie Niestrawność Suchość w ustach | Przetoka w odbycie Wzdęcia Zwiększona aktywność lipazy Zwiększona aktywność amylazy | Zapalenie trzustki | |

| Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*) | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznaną |
|--|--|--|---|---|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | Zwiększona aktywność aminotransferazy aspraginianowej ‡ Niedobór albumin we krwi ‡ Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ‡ Zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy ^k Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ‡ Zapalenie pęcherzyka żółciowego | Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^l | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Zespół erytrodyzestezi dłoniowo - podeszwy Rumień dłoni Wysypka Łysienie | Hiperkeratoza | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Proteinuria [‡] | Niewydolność nerek ^{j, †, ‡} Zaburzenie czynności nerek [‡] Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi | Zespół nerczycowy | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy | Złe samopoczucie | Zaburzenia gojenia ^{***} | Przetoka poza układem pokarmowym ^k |

*: Międzynarodowy słownik terminologii medycznej (MedDRA) wersja 17.1. Preferowana terminologia została zmieniona zgodnie z najbardziej adekwatną klasyfikacją układów i narządów dla danego narządu.

** : Te objawy niepożądane występują częściej w czasie terapii skojarzonej niż w czasie monoterapii lenwatynibem.

*** : Stwierdzone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu.

† : Włączając przypadki śmiertelne.

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

Następujące objawy zostały przedstawione pod wspólną nazwą:

a: Trombocytopenia obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszenie liczby płytek krwi. Limfopenia obejmuje limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów.

b: Hipomagnezemia obejmuje hipomagnezemię oraz obniżone stężenie magnezu we krwi.

Hipercholesterolemia obejmuje hipercholesterolemię oraz zwiększone stężenie cholesterolu we krwi.

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

- d: Krwotok obejmuje: krwawienie z nosa, krwiotłucie, krwiomocz, urazy, krwawe stolce, krwawienie z dziąseł, wybroczyny, krwotok płucny, krwotok z odbytnicy, krew w moczu, krwiaki, krwotok z pochwy, krwotok spojówkowy, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok wewnątrzczaszkowy związany z nowotworem, krwotok z krtani, siniaki, zwiększoną tendencją do siniaczenia, krwotoki po zabiegach, plamicę, krwotoki skórne, pęknięcie tętniaka, krwotok tętniczy, krwotok w obrębie oka, krwotok z żołądka, krwotok z żołądka i dwunastnicy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwotok, udar krwotoczny, smółkowy stolec, krwotok z macicy, krwawienie podpaznokciowe, krwiak opłucnej, krwotok po menopauzie, krwotoczne zapalenie odbytnicy, krwiak nerki, krwotok ze śledziony, krwotoki ze zranień, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok z tchawicy, krwotok z guza.
- e: Nadciśnienie obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, podwyższone ciśnienie krwi.
- f: Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.
- g: Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.
- h: Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, zespół piekących ust (glossodynia), ból w obrębie jamy ustnej i gardła.
- i: Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby obejmuje: indukowane lekami uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne uszkodzenie wątroby.
- j: Niewydolność nerek obejmuje: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę kanalików nerkowych.
- k: Do przetok poza układem pokarmowym zalicza się przetoki występujące poza żołądkiem i jelitami, takie jak przetoki w obrębie tchawicy, przetoki między tchawicą a przełykiem, przetoki w obrębie przełyku, przetoki w obrębie żeńskich narządów rozrodczych oraz przetoki skórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadciśnienie (patrz punkt 4.4)

W badaniu klinicznym dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) wystąpienie nadciśnienia zgłoszono u 41,9% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem (częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 oraz stopnia 4 wynosiła 12,9%) oraz u 10,0% pacjentów przyjmujących ewerolimus (częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 oraz stopnia 4 wynosiła 2,0%). Mediana czasu do wystąpienia objawu wynosiła 4,9 tygodnia (wszystkie stopnie) oraz 6,9% (stopnie ≥ 3) u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) nadciśnienie (w tym nadciśnienie tętnicze, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi oraz podwyższone ciśnienie krwi) zgłoszono u 72,8% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 16,0% pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia objawu wynosiła 16 dni. Reakcje stopnia 3 lub wyższego (w tym 1 działanie stopnia 4) wystąpiły u 44,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 3,8% pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków stan pacjentów uległ poprawie lub objawy ustąpiły po wstrzymaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki, co nastąpiło odpowiednio u 13,0% oraz 13,4% pacjentów. W przypadku 1,1% pacjentów nadciśnienie doprowadziło do trwałego zaprzestania leczenia.

Proteinuria (patrz punkt 4.4)

W badaniu klinicznym dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) wystąpienie proteinurii zgłoszono u 30,6% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem (8,1% stopnia 3 lub wyższego) oraz u 14,0% pacjentów przyjmujących ewerolimus (2,0% stopnia 3 lub wyższego). Mediana czasu do wystąpienia proteinurii u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 6,1 tygodnia (wszystkie stopnie) oraz 20,1 tygodnia (stopnie ≥ 3). W przypadku 4,8% pacjentów proteinuria doprowadziła do całkowitego zaprzestania leczenia.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) proteinurię zgłoszono u 33,7% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 3,1% pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia objawu wynosiła 6,7 tygodnia. Działania stopnia 3 wystąpiły u 10,7% pacjentów leczonych lenwatynibem i nie wystąpiły u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków stan pacjentów uległ poprawie lub objawy ustąpiły po wstrzymaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki, co nastąpiło odpowiednio u 16,9% oraz 10,7% pacjentów. W przypadku 0,8% pacjentów proteinuria doprowadziła do trwałego przerwania leczenia.

Niewydolność oraz zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

W badaniu klinicznym dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) wystąpienie u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem niewydolności nerek zgłoszono u 8,1% pacjentów, natomiast zaburzenia czynności nerek zgłoszono u 3,2% pacjentów (niewydolność lub zaburzenie czynności nerek stopnia 3 wystąpiło u 9,7% pacjentów). W grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus w monoterapii u 2,0% pacjentów wystąpiła niewydolność nerek (2,0% stopnia 3 lub wyższego).

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) niewydolność nerek wystąpiła u 5,0% pacjentów, natomiast zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 1,9% pacjentów (niewydolność lub zaburzenie czynności nerek stopnia ≥ 3 wystąpiło u 3,1% pacjentów). W grupie pacjentów otrzymujących placebo u 0,8% pacjentów wystąpiła niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (0,8% stopnia ≥ 3).

Zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.4)

W badaniu dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca/niewydolność serca zgłaszano u 4,8% pacjentów (3,2% przypadków stopnia ≥ 3) z grupy leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem oraz u 4,0% pacjentów przyjmujących ewerolimus (2,0% przypadków stopnia ≥ 3). W grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca lub niewydolności serca wynosiła 15,7 tygodnia (wszystkie stopnie) oraz 32,8 tygodnia (stopnia ≥ 3).

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca/niewydolność serca zgłaszano u 6,5% pacjentów (1,5% przypadków stopnia ≥ 3) z grupy leczonej lenwatynibem oraz u 2,3% pacjentów otrzymujących placebo (brak przypadków stopnia ≥ 3).

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

W badaniu dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) w grupie leczonej lenwatynibem wystąpił 1 przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (stopnia 3) po 18,4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Nie zgłaszano przypadków w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem ani w grupie leczonej ewerolimusem w monoterapii.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) w grupie leczonej lenwatynibem wystąpił 1 przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (stopnia 2). Nie zgłaszano przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Wśród 1166 pacjentów leczonych lenwatynibem wystąpiły 4 przypadki (0,3%) zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (0,3% stopnia 3 lub 4), które ustąpiły po wstrzymaniu leczenia i(lub) podania dawki lub po całkowitym zaprzestaniu leczenia.

Hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4)

W badaniu klinicznym dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) w grupie przyjmującej lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym wątroby było zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (9,7%), aminotransferazy asparaginianowej (4,8%), fosfatazy zasadowej (4,8%) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (3,2%). Mediana czasu do

wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 6,7 tygodnia (wszystkie stopnie) oraz 14,2 tygodnia (stopnie ≥ 3). Działania niepożądane dotyczące wątroby stopnia 3 wystąpiły u 3,2% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Działania niepożądane związane z wątrobą doprowadziły do przerwania dawkowania oraz zmniejszenia dawki, odpowiednio, w przypadku 1,6% oraz 1,6% pacjentów. W przypadku 3,2% pacjentów działania niepożądane dotyczące wątroby doprowadziły do całkowitego zaprzestania leczenia.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym ze strony wątroby było zmniejszenie stężenie albumin we krwi (9,6% w grupie leczonej lenwatynibem wobec 1,5% w grupie otrzymującej placebo) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (7,7% w grupie leczonej lenwatynibem wobec 0% w grupie otrzymującej placebo), aminotransferazy asparaginianowej (6,9% w grupie leczonej lenwatynibem wobec 1,5% w grupie otrzymującej placebo) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (1,9% w grupie leczonej lenwatynibem wobec 0% w grupie otrzymującej placebo). Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia objawu ze strony wątroby wynosiła 12,1 tygodnia u pacjentów leczonych lenwatynibem. Działania niepożądane dotyczące wątroby stopnia 3 lub wyższego (w tym 1 przypadek niewydolności wątroby stopnia 5) wystąpiły u 5,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane dotyczące wątroby doprowadziły do wstrzymania leczenia u 4,6% pacjentów, a do zmniejszenia dawki u 2,7% pacjentów. W przypadku 0,4% pacjentów działania te doprowadziły do całkowitego zaprzestania leczenia.

W grupie 1166 pacjentów leczonych lenwatynibem wystąpiły 3 przypadki (0,3%) niewydolności wątroby. Wszystkie przypadki skończyły się śmiercią pacjenta. Jeden z przypadków wystąpił u pacjenta bez przerzutów do wątroby. Ponadto, u jednego pacjenta bez przerzutów do wątroby wystąpiło ostre zapalenie wątroby.

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (patrz punkt 4.4)

W badaniu dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem u 1,6% wystąpiła choroba zakrzepowo-zatorowa. Czas do wystąpienia pierwszych objawów wynosił 69,6 tygodnia. W grupie leczonej ewerolimusem 6,0% pacjentów zgłaszało wystąpienie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (4,0% przypadków stopnia ≥ 3). W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 5,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz 2,3% pacjentów otrzymujących placebo

W grupie 1166 pacjentów leczonych lenwatynibem wystąpiło 5 przypadków (0,4%) tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (3 przypadki zawału mięśnia sercowego oraz 2 przypadki udaru naczyniowego mózgu) ze skutkiem śmiertelnym.

Krwotoki (patrz punkt 4.4)

W badaniu klinicznym dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) wystąpienie krwotoku zgłoszono u 38,7% (8,1% stopnia ≥ 3) pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Do objawów, których częstość występowania wyniosła $\geq 2,0\%$, zalicza się: krwawienie z nosa (22,6%), krwimocz (4,8%), krwiaki (3,2%) oraz krwotok z układu pokarmowego (3,2%). Mediana czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 10,2 tygodnia (wszystkie stopnie) oraz 7,6 tygodnia (stopnie ≥ 3). Częstość występowania ciężkich krwotoków wyniosła 4,8% (krwotok mózgowy, krwotok z układu pokarmowego oraz krwawienie do stawów). W przypadku 3,2% pacjentów krwotoki doprowadziły do całkowitego zaprzestania leczenia w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Wystąpił jeden przypadek śmiertelny krwotoku mózgowego w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem oraz jeden przypadek śmiertelny krwotoku wewnątrzczaszkowego w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) wystąpienie krwotoku zgłoszono u 34,9% pacjentów (1,9% stopnia ≥ 3 .) w grupie leczonej lenwatynibem oraz 18,3% (3,1% stopnia ≥ 3 .) w grupie otrzymującej placebo. Do objawów, które wystąpiły z częstością większą o $\geq 0,75\%$ niż w grupie otrzymującej placebo zalicza się: krwawienie z nosa (11,9%), krwimocz (6,5%), stłuczenia (4,6%), krwawienie z dziąseł (2,3%), krwawe stolce (2,3%), krwawienie z odbytu (1,5%), krwiaki (1,1%), krwotok z guzków krwawniczych (1,1%), krwawienie z krtani (1,1%), wybroczyny (1,1%) oraz krwotok wewnątrzczaszkowy związany z nowotworem (0,8%). W tym badaniu wystąpił 1 przypadek śmiertelny krwotoku wewnątrzczaszkowego, wśród 16 pacjentów otrzymujących lenwatynib, u których występowały przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego przed rozpoczęciem leczenia.

Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia objawu wynosiła 10,1 tygodnia. Pomędzy grupą leczoną lenwatynibem a grupą otrzymującą placebo nie stwierdzono różnicy w częstości występowania objawów ciężkich (3,4% wobec 3,8%), objawów niepożądanych prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia (1,1% wobec 1,5%), ani objawów niepożądanych prowadzących do wstrzymania podawania (3,4% wobec 3,8%) lub zmniejszenia (0,4% wobec 0%) dawki.

W grupie 1166 pacjentów leczonych lenwatynibem u 2% pacjentów wystąpiły krwotoki stopnia 3. lub wyższego. Wystąpiły 3 przypadki (0,3%) krwotoków stopnia 4, a u 5 pacjentów (0,4% pacjentów) wystąpiły działania stopnia 5, w tym krwotok tętniczy, udar krwotoczny, krwotok wewnątrzczaszkowy związany z nowotworem, krwioplucie oraz krwotok z guza.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT)

W badaniu klinicznym dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1), wystąpienie hipokalcemii zgłoszono u 8,1% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem (3,2% stopnia ≥ 3) oraz u 4,0% pacjentów przyjmujących ewerolimus (brak przypadków stopnia ≥ 3). Mediana czasu do wystąpienia hipokalcemii u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 28,3 tygodnia (wszystkie stopnie) oraz 45,9 tygodnia (stopnie ≥ 3). W czasie leczenia wystąpiło jedno zdarzenie niepożądane stopnia 4. W żadnym z przypadków hipokalcemia nie doprowadziła do przerwania podawania dawki lub zmniejszenia dawki. Żaden z pacjentów nie zaprzestał leczenia w związku z hipokalcemią.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) hipokalcemię zgłoszono u 12,6% pacjentów leczonych lenwatynibem, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo nie wystąpiły przypadki hipokalcemii. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia objawu wynosiła 11,1 tygodnia. Objawy stopnia 3 lub 4 wystąpiły u 5,0% pacjentów leczonych lenwatynibem i nie wystąpiły u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków stan pacjentów uległ poprawie lub objawy ustąpiły po wstrzymaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki, co nastąpiło odpowiednio w przypadku 1,5% oraz 1,1% pacjentów. W przypadku 1 pacjenta z hipokalcemią stopnia 4 trwale zaprzestano leczenia.

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

W badaniu dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem perforacja przewodu pokarmowego wystąpiła u 1,6% pacjentów (stopnia 3). Nie zgłaszano przypadków w grupie leczonej lenwatynibem ani w grupie leczonej ewerolimusem.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) perforacja przewodu pokarmowego lub utworzenie przetoki zgłoszono u 1,9% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Przetoka poza układem pokarmowym (patrz punkt 4.4)

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

Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)

W badaniu dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem zgłaszano wydłużenie odstępu QT o ponad 60 ms u 11% pacjentów. Częstość występowania przypadków wydłużenia odstępu QT o więcej niż 500 ms wynosiła 6% w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Nie zgłaszano przypadków wydłużenia odstępu QT o więcej niż 500 ms ani o więcej niż 60 ms w grupie leczonej ewerolimusem.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) wydłużenie odstępu QT/QTc zgłoszono u 8,8% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania przypadków wydłużenia odstępu QT o więcej niż 500 ms wynosiła 2% w grupie leczonej lenwatynibem, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo nie wystąpił żaden przypadek.

Zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego we krwi (patrz punkt 4.4 Zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego / dysfunkcja tarczycy) (patrz punkt 4.4)

W badaniu klinicznym dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) niedoczynność tarczycy wystąpiła u 24% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem oraz u 2% pacjentów przyjmujących ewerolimus. Wszystkie przypadki niedoczynności tarczycy w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem były stopnia 1 lub 2. U pacjentów z prawidłowym początkowym stężeniem hormonu tyreotropowego zwiększenie stężenia powyżej wartości początkowej obserwowano po rozpoczęciu badania u 60,5% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem, natomiast u pacjentów przyjmujących ewerolimus w monoterapii nie zanotowano takich przypadków.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) u 88% pacjentów aktywność początkowa hormonu tyreotropowego była mniejsza lub równa 0,5 mU/l. U pacjentów z prawidłową aktywnością hormonu tyreotropowego w punkcie początkowym zwiększenie aktywności hormonu tyreotropowego ponad 0,5 mU/l obserwowano po punkcie początkowym u 57% pacjentów leczonych lenwatynibem wobec 14% pacjentów otrzymujących placebo.

Biegunka (patrz punkt 4.4)

W badaniu dotyczącym raka nerkokomórkowego (patrz punkt 5.1) zgłaszano występowanie biegunki u 80,6% pacjentów (21,0% stopnia ≥ 3) w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem oraz 34,0% pacjentów w grupie leczonej ewerolimusem (2,0% stopnia ≥ 3). Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia objawu wynosiła 4,1 tygodnia (wszystkie stopnie) oraz 8,1 tygodnia (stopnia ≥ 3) w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Biegunka była najczęstszą przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki i nawracała niezależnie od zmniejszenia dawki. Wystąpienie biegunki doprowadziło do zaprzestania leczenia u jednego pacjenta.

W badaniu dotyczącym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (patrz ChPL dla produktu Lenvima) zgłaszano występowanie biegunki u 67,4% pacjentów (9,2% stopnia ≥ 3) w grupie leczonej lenwatynibem oraz 16,8% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (brak przypadków stopnia ≥ 3).

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat z rakiem nerkokomórkowym. Jednakże, u pacjentów w wieku ≥ 75 lat ze zróżnicowanym rakiem tarczycy prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3 lub 4, takich jak nadciśnienie, proteinuria, zmniejszenie apetytu oraz odwodnienie jest większe.

Płeć

Wśród pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy częstość występowania nadciśnienia (w tym nadciśnienie stopnia 3 do 4), proteinurii oraz zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej była większa u kobiet, podczas gdy u mężczyzn większa była częstość występowania zmniejszonej frakcji wyrzutowej serca, perforacji przewodu pokarmowego oraz tworzenia się przetoki.

Pochodzenie etniczne

Istnieją ograniczone dane dotyczące Azjatów z rakiem nerkokomórkowym. Jednakże, wśród Azjatów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy częstość występowania obrzęków obwodowych, nadciśnienia, zmęczenia, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, proteinurii, trombocytopenii oraz zwiększonej aktywności hormonu tyreotropowego we krwi była większa niż u osób rasy kaukaskiej.

Nadciśnienie w punkcie początkowym

U pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy z nadciśnieniem w punkcie początkowym częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 takich jak nadciśnienie, proteinuria, biegunka oraz odwodnienie była większa. U pacjentów tych nasilenie objawów takich jak odwodnienie, niedociśnienie, zatorowość płucna, wysięki opłucnej o charakterze złośliwym, migotanie przedsionków oraz objawy ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, biegunka, wymioty) było większe. U pacjentów z rakiem nerkokomórkowym z nadciśnieniem w punkcie początkowym częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 takich jak odwodnienie, zmęczenie i nadciśnienie była większa.

Cukrzyca w punkcie początkowym

U pacjentów z rakiem nerkokomórkowym z cukrzycą w punkcie początkowym częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 lub 4, takich jak nadciśnienie, hipertrójglicerydemia oraz ostra niewydolność nerek była większa.

Zaburzenie czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby z rakiem nerkokomórkowym. U pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy z zaburzeniem czynności wątroby w punkcie początkowym, częstość występowania nadciśnienia, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo – podeszwowej, oraz działań niepożądanych stopnia 3 do 4 takich jak nadciśnienie, zmęczenie oraz hipokalcemia była jednak większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy z zaburzeniem czynności nerek w punkcie początkowym, częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 takich jak nadciśnienie, proteinuria, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, obrzęki obwodowe, trombocytopenia, odwodnienie, wydłużony odstęp QT w badaniu EKG, niedoczynność tarczycy, hiponatremia, zwiększona aktywność hormonu tyreotropowego oraz zapalenie płuc była większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów tych częstość występowania objawów ze strony nerek była większa i zaobserwowano trend do częstszego występowania objawów ze strony wątroby. U pacjentów z rakiem nerkokomórkowym z zaburzeniami czynności nerek w punkcie początkowym częstość występowania zmęczenia stopnia 3 była większa.

Pacjenci o masie ciała < 60 kg

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów o masie ciała < 60 kg z rakiem nerkokomórkowym. Jednakże, u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy o małej masie ciała (< 60 kg) częstość występowania zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, proteinurii, hipokalcemii i

hiponatremii stopnia 3 lub 4 była większa. Występował również trend do większej częstości występowania zmniejszenia apetytu stopnia 3 lub 4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE29

Mechanizm działania

Lenwatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. *platelet derived growth factor*) PDGFR α , KIT oraz RET. Poprzez wykazanie *in vitro* zmniejszonej proliferacji, zdolności do formowania naczyń oraz słabszego przekazu sygnału ścieżką VEGF dla ludzkich komórek endotelialnych oraz w modelach ksengraftów z komórek nowotworu nerki u myszy wykazano, że skojarzone podawanie lenwatynibu z ewerolimusem ma silniejsze działanie antyangiogenne i antynowotworowe, niż podawanie każdego z tych leków osobno.

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

W grupie otrzymującej lenwatinib oraz ewerolimus wykazano istotną statystycznie oraz znaczącą klinicznie poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do grupy otrzymującej ewerolimus (patrz Tabela 5 oraz Rycina 1). W oparciu o wyniki rozpoznawczej analizy post-hoc przeprowadzonej na danych od ograniczonej liczby pacjentów w podgrupie, stwierdzono, że pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji obserwowano niezależnie od tego, który produkt został wykorzystany we wcześniejszym rzucie terapii ukierunkowanej na VEGF: sunitynib (współczynnik ryzyka = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] lub inne leczenie (współczynnik ryzyka = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). W grupie otrzymującej lenwatinib również wykazano poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do grupy otrzymującej ewerolimus. Całkowity czas przeżycia był dłuższy u pacjentów należących do grupy otrzymującej lenwatinib i ewerolimus (patrz Tabela 5 oraz Rycina 2). Analiza nie została przeprowadzona dla wartości całkowitego przeżycia.

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

Tabela 5 Wyniki skuteczności dla raka nerkokomórkowego

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

| Obiektywny współczynnik odpowiedzi n (%) zgodnie z oceną badacza | | | |
|---|----------------|---------------|----------------|
| Całkowita odpowiedź | 1 (2) | 0 | 0 |
| Częściowa odpowiedź | 21 (41) | 14 (27) | 3 (6) |
| Obiektywny współczynnik odpowiedzi | 22 (43) | 14 (27) | 3 (6) |
| Stabilizacja choroby | 21 (41) | 27 (52) | 31 (62) |
| Czas trwania odpowiedzi w miesiącach, mediana (95% CI) | 13,0 (3,7; NE) | 7,5 (3,8; NE) | 8,5 (7,5; 9,4) |

Ocena nowotworu została przeprowadzona z wykorzystaniem skali RECIST 1.1. Data punktu odcięcia = 13 czerwca 2014

Odszetek podany w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów, uwzględnionych w odpowiednich grupach badanych.

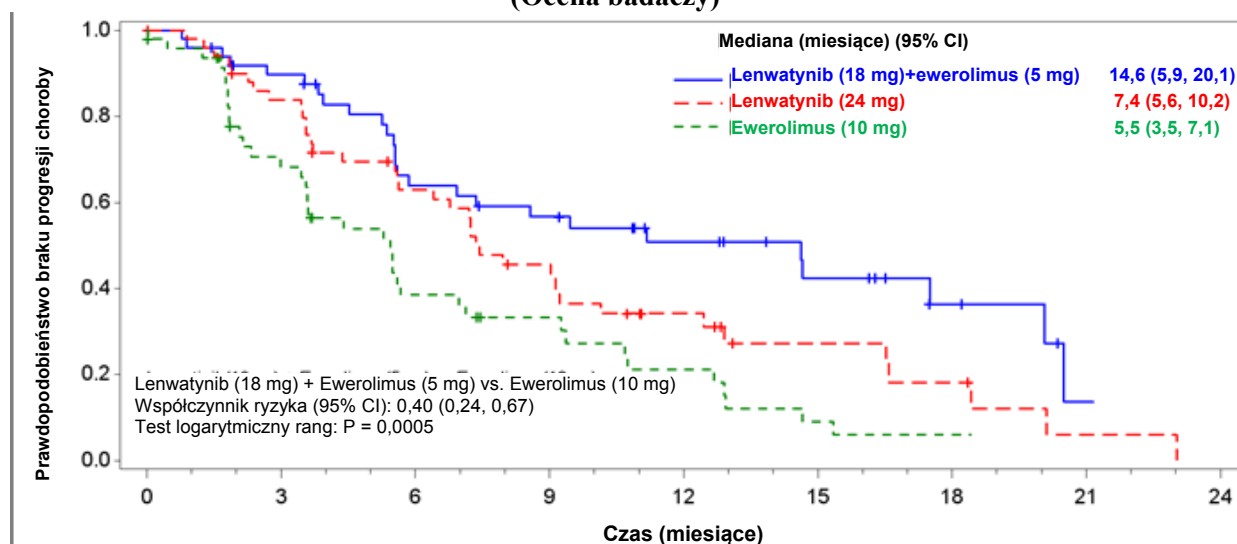
CI = przedział ufności, NE = nieoznaczalne

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

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

^cData punktu odcięcia = 31 lipca 2015

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji (Ocena badaczy)



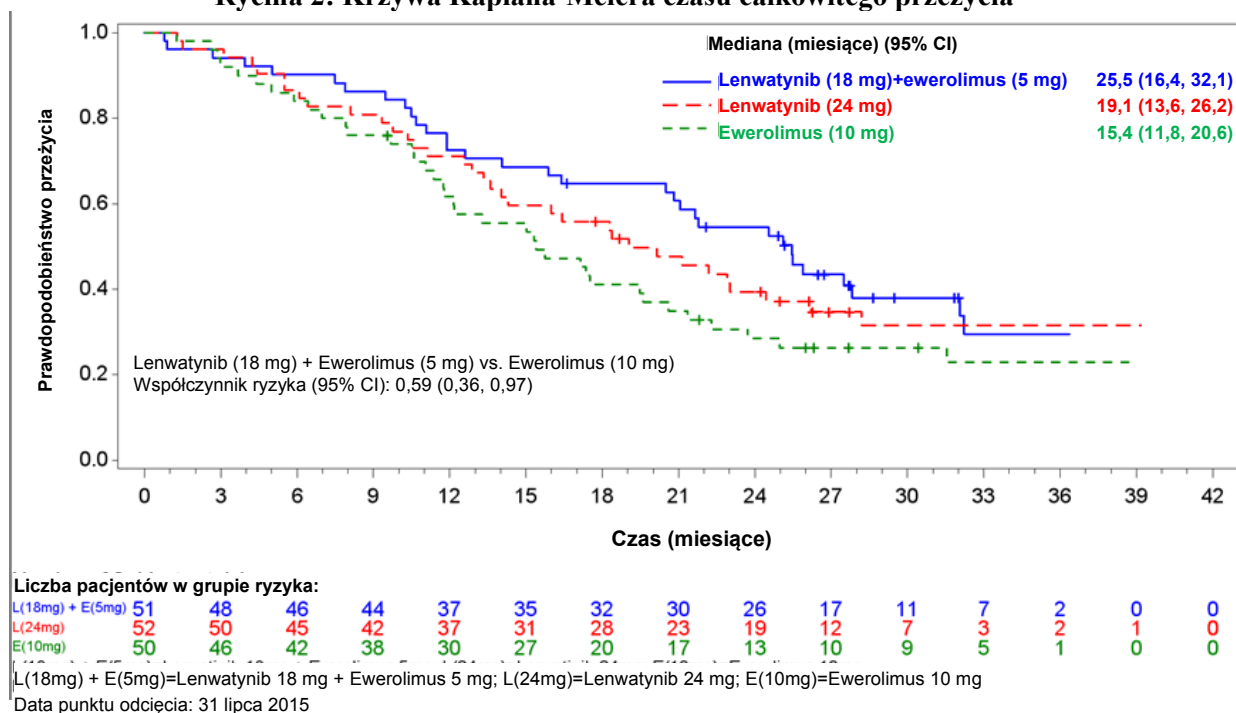
Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

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

L(18mg) + E(5mg)=Lenwatinib 18 mg + Ewerolimus 5 mg; L(24mg)=Lenwatinib 24 mg; E(10mg)=Ewerolimus 10 mg

Data punktu odcięcia: 13 czerwca 2014

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera czasu całkowitego przeżycia



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań lenwatinibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkokomórkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* lenwatinib silnie wiązał się z białkami osocza u ludzi w zakresie od 98% do 99% (0,3 - 30 $\mu\text{g/ml}$, mezylan). Produkt najczęściej wiązał się z albuminami oraz w niewielkim stopniu z kwaśną glikoproteiną $\alpha 1$ oraz γ -globuliną.

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

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

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

Metabolizm

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

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

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

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

Badania *in vitro* nad transporterami

Patrz punkt dotyczący dystrybucji.

Eliminacja

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

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

Liniowość lub nieliniowość

Proporcjonalność do dawki i kumulacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o dopasowaną do dawki wartość AUC_{0-t} oraz AUC_{0-inf} wyniosła 119%, 107% i 180% normy, odpowiednio, dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Nie wiadomo, czy wiązanie się z białkami osocza ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek

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

Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o wartości AUC_{0-inf} , wynosiła 101%, 90% oraz 122% normy, odpowiednio dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Nie wiadomo, czy wiązanie z białkami osocza ulega zmianie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.

Wiek, płeć, masa ciała, rasa

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Genotoksyczność

Lenwatynib nie był genotoksyczny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości lenwatynibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

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

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

Lenwatynib i jego metabolity przenikają do mleka szczurów.

Badania dotyczące toksyczności na młodych zwierzętach

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Wapnia węglan
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona
Talk

Otoczka kapsułki

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

Atrament

Szelak

Żelaza tlenek, czarny (E172)

Potasu wodorotlenek

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z poliamidu/aluminium/PVC/aluminium zawierające po 10 kapsułek. Każde pudełko zawiera 30 kapsułek.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Niemcy

E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/002

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

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

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

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Wielka Brytania

Lub

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

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

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

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1128/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kisplyx 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1128/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kisplyx 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kisplyx 10 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Kisplyx 4 mg kapsułki twarde Kisplyx 10 mg kapsułki twarde

lenwatinib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Kisplyx

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

W jaki sposób działa lek Kisplyx

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kisplyx

Kiedy nie przyjmować leku Kisplyx:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- ma wysokie ciśnienie krwi;
- jest kobietą zdolną do zajścia w ciążę (patrz punkt „Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią”);
- miał choroby serca lub przeżył udar;
- ma choroby wątroby lub nerek;
- niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny lub radioterapię;
- musi zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz może rozważyć przerwanie podawania leku Kisplyx, jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, ponieważ lek Kisplyx może wpływać na gojenie ran. Podawanie leku Kisplyx można wznowić po ustaleniu odpowiedniego gojenia ran;
- jest w wieku ponad 75 lat;
- należy do grupy etnicznej innej niż biała lub azjatycka;
- waży mniej niż 60 kg.
- w przeszłości występowały u niego przetoki między różnymi narządami oraz między narządami i skórą.

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

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

Dzieci i młodzież

Lek Kisplyx nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie jest znane działanie leku Kisplyx u osób w wieku poniżej 18 lat

Lek Kisplyx a inne leki

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

Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. Jak przyjmować lek Kisplyx

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

Jaką dawkę należy przyjąć

- Zalecana dobową dawkę leku Kisplyx to 18 mg raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg oraz dwie kapsułki 4 mg) w skojarzeniu z jedną tabletką 5 mg ewerolimusu raz na dobę.
- Jeżeli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby lub nerek, zalecana dawka leku Kisplyx wynosi 10 mg raz na dobę (1 kapsułka 10 mg) w skojarzeniu z jedną tabletką 5 mg ewerolimusu raz na dobę.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Przyjmowanie leku

- Kapsułkę można przyjąć z pokarmem lub bez pokarmu.
- Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą lub po rozpuszczeniu. Aby rozpuścić kapsułki, należy nalać do niewielkiej szklanki łyżeczkę wody lub soku jabłkowego, a następnie umieścić w niej całe kapsułki (bez przełamывania ani miażdżenia). Roztwór należy pozostawić na co najmniej 10 minut, a następnie mieszać przez przynajmniej 3 minuty w celu rozpuszczenia otoczek kapsułek. Wypić mieszaninę. Po wypiciu należy nalać do szklanki taką samą objętość wody lub soku jabłkowego, kilka razy zamieszać zawartość i wypić.
- Kapsułki należy przyjmować o mniej więcej tej samej porze każdego dnia.
- Opiekunowie nie powinni otwierać kapsułek, aby unikać ekspozycji na zawartość kapsułek.

Jak długo należy przyjmować lek Kisplyx

Pacjent będzie przyjmował lek do czasu uzyskania poprawy.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kisplyx

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

Pominięcie przyjęcia leku Kisplyx

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

- Uczucie zdrętwienia lub osłabienia po jednej stronie ciała, silny ból głowy, drgawki, uczucie splątania, trudność z mówieniem, zmiany widzenia lub zawroty głowy – mogą to być objawy udaru, krwawienia w mózgu lub reakcja ze strony mózgu na silny wzrost ciśnienia krwi.

- Ból w klatce piersiowej, ból w ramionach, plecach, szyi lub szczęce, skrócony oddech (zadyszka), szybki lub nieregularny rytm serca, kaszel, niebieskawe zabarwienie warg lub palców, uczucie silnego zmęczenia – mogą być to objawy choroby serca, zakrzepów w płucach lub przedostawania się powietrza z płuca do opłucnej, przez co płuco nie może się napęlić.
- Silny ból brzucha – może być wynikiem powstania dziury w ścianie jelita lub przetoki (dziura w jelicie, która łączy się poprzez rurowatą strukturę z inną częścią ciała lub ze skórą).
- Czarny, smolisty lub krwawy stolec, krew w płwocinie – mogą to być objawy krwawienia wewnątrz organizmu.
- Biegunka, nudności, wymioty – są to częste objawy niepożądane, które mogą być ciężkie, jeżeli pacjent ulegnie odwodnieniu; może to prowadzić do niewydolności nerek. Lekarz może podać leki, które złagodzą te objawy niepożądane.

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

Do innych objawów niepożądanych zalicza się:

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

- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- utrata apetytu lub zmniejszenie masy ciała
- nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, ból brzucha, niestrawność
- uczucie silnego zmęczenia lub słabości
- chrapliwy głos
- obrzęk nóg
- wysypka
- wyschnięte gardło, ból gardła lub stan zapalny w obrębie ust, dziwne wrażenia smakowe
- ból stawów lub mięśni
- zawroty głowy
- utrata włosów
- krwawienie (najczęściej z nosa, ale mogą wystąpić również inne rodzaje krwawienia, na przykład krwimocz, siniaczenie, krwawienie z dziąseł lub ściany jelita)
- problemy ze snem
- duże stężenie białka w moczu oraz zakażenia układu moczowego (zwiększona częstość oddawania moczu oraz bolesność podczas oddawania moczu)
- ból głowy i pleców
- zaczerwienienie, podrażnienie oraz obrzęk skóry na dłoniach i stopach (zespół dłoniowo-podeszwowy)
- zmiany w wynikach badań stężenia jonów potasu (małe), wapnia (małe), cholesterolu (duże) i hormonu tyreotropowego (duże) we krwi
- niedoczynność tarczycy (zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zaparcia, uczucie zimna, suchość skóry)
- mała liczba płytek we krwi, co może prowadzić do siniaczenia i trudności z gojeniem ran.

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

- utrata płynów (odwodnienie)
- kołatanie serca
- suchość skóry, zgrubienia skóry oraz swędzenie skóry
- uczucie wzdęcia lub gazów w jelicie
- choroby serca lub zakrzepy w płucach (trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej) lub w innych narządach
- złe samopoczucie
- udar
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- przetoka odbytu (niewielki kanał tworzący się pomiędzy odbytem a okoliczną skórą)

- zmiany w wynikach badań aktywności enzymów wątrobowych oraz liczby białych krwinek (mała), stężenie magnezu we krwi (małe)
- zmiany w wynikach badań czynności nerek oraz niewydolność nerek
- zwiększenie aktywności lipazy i amylazy (enzymów biorących udział w trawieniu)

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

- bolesne zakażenia lub podrażnienia w okolicy odbytu
- mini-udar
- uszkodzenie wątroby
- silny ból w lewej, górnej części brzucha, któremu może towarzyszyć gorączka, dreszcze, nudności i wymioty
- zapalenie trzustki
- problemy z gojeniem ran
- ciężki ból pleców, klatki piersiowej lub brzucha związany z rozwarstwieniem ściany aorty i wewnętrznym krwawieniem

Częstość nieznana (następujące objawy niepożądane zgłaszano od wprowadzenia lenwatinibu do obrotu, jednak częstość ich występowania nie jest znana)

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Kisplyx

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kisplyx

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

Jak wygląda lek Kisplyx i co zawiera opakowanie

- Kisplyx 4 mg kapsułki twarde: żółtawo-czerwona część dolna z żółtawo-czerwonym wieczkiem, długość około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol „C” na wieczku oraz symbol „LENV 4 mg” na części dolnej.
- Kisplyx 10 mg kapsułki twarde: żółta część dolna z żółtawo-czerwonym wieczkiem, długość około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol „C” na wieczku oraz symbol „LENV 10 mg” na części dolnej.
- Kapsułki dostarczane są w blisterach wykonanych z poliamidu/aluminium/PVC z folią aluminiową do wypychania kapsułek w pudełku zawierającym 30 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Wielka Brytania.

Lub

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
(Nemčija)

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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