

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kispplx 4 mg capsule
Kispplx 10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kispplx 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenvatinib 4 mg (sub formă de mesilat).

Kispplx 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenvatinib 10 mg (sub formă de mesilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Kispplx 4 mg capsule

Corp și capac de culoare roșie-gălbui, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționate cu cerneală de culoare neagră cu „C” pe capac și cu „LENV 4 mg” pe corpul capsulei.

Kispplx 10 mg capsule

Corp de culoare galbenă și capac de culoare roșie-gălbui, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționate cu cerneală de culoare neagră cu „C” pe capac și cu „LENV 10 mg” pe corpul capsulei.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Kispplx este indicat în asociere cu everolimus pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF).

4.2. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kispplx trebuie început și efectuat sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății specializat în tratamentul antineoplazic.

Doze

Doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 18 mg (o capsulă de 10 mg și două capsule de 4 mg) o dată pe zi, în asociere cu everolimus 5 mg o dată pe zi. Dozele zilnice de lenvatinib și, dacă este necesar, de everolimus, trebuie modificate după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate.

Dacă un pacient omite o doză și aceasta nu poate fi administrată în interval de 12 ore, doza respectivă trebuie omisă, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Gestionarea medicală optimă (adică, tratamentul sau terapia) pentru greață, vărsături și diaree trebuie începută înainte de orice întrerupere a tratamentului cu lenvatinib sau reducere a dozei; cu toate acestea, toxicitatea gastrointestinală trebuie tratată activ pentru a reduce riscul de dezvoltare a afectării funcției renale sau insuficienței renale (vezi pct. 4.4 Insuficiența renală și afectarea funcțiilor renale).

Ajustarea dozei

Gestionarea terapeutică a reacțiilor adverse poate să necesite ajustarea dozei, întreruperea sau oprirea permanentă a tratamentului de asociere (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse ușoare până la moderate (de exemplu de gradul 1 sau 2) nu impun de obicei întreruperea tratamentului de asociere, cu excepția cazului în care acestea devin intolerabile pentru pacient, în pofida unei gestionări terapeutice optime. Reacțiile adverse severe (de exemplu de gradul 3) sau intolerabile necesită întreruperea asocierii de medicamente până la ameliorarea reacției până la gradul 0-1 sau nivelul inițial.

În cazul toxicităților despre care se consideră că sunt asociate cu lenvatinib (vezi Tabelul 1), la rezolvarea/ameliorarea unei reacții adverse până la gradul 0-1 sau nivelul inițial, tratamentul trebuie reluat la o doză redusă de lenvatinib, după cum se sugerează în Tabelul 2.

În cazul toxicităților despre care se consideră că sunt asociate cu everolimus, tratamentul trebuie întrerupt, redus la administrarea dozelor zilnice alternative sau oprit (pentru recomandări privind reacțiile adverse specifice, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru everolimus).

În cazul toxicităților despre care se consideră că sunt asociate atât cu lenvatinib, cât și cu everolimus, doza de lenvatinib trebuie redusă (vezi Tabelul 2) înainte de a reduce doza de everolimus.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul reacțiilor cu risc vital (de exemplu, de gradul 4), cu excepția valorilor anormale ale rezultatelor analizelor de laborator, despre care se consideră că nu prezintă risc vital, caz în care acestea trebuie gestionate drept reacții severe (de exemplu, de gradul 3).

Gradele de severitate se bazează pe criteriile terminologice comune privind evenimentele adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ale Institutului Oncologic Național (National Cancer Institute, NCI) al SUA.

Tabelul 1 Reacții adverse care impun modificarea dozei de lenvatinib

Reacție adversă	Severitate	Acțiune	Doză redusă și reluarea lenvatinibului
Hipertensiune arterială	Gradul 3 (în pofida unei terapii antihipertensive optime)	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0, 1 sau 2. Vezi îndrumările detaliate din Tabelul 3, pct. 4.4.
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Proteinurie	≥ 2 g / 24 ore	Întrerupere	Se rezolvă până la mai puțin de 2 g / 24 ore
Sindrom nefrotic	-----	Oprire permanentă	Nu se reia
Afectarea funcției renale sau insuficiență renală	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau nivelul inițial
	Gradul 4*	Oprire permanentă	Nu se reia
Disfuncție cardiacă	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia

Tabelul 1 Reacții adverse care impus modificarea dozei de lenvatinib

Reacție adversă	Severitate	Acțiune	Doză redusă și reluarea lenvatinibului
SEPR/SLPR	Orice grad	Înterupere	Luați în considerare reluarea administrării dacă se rezolvă până la gradul 0-1
Hepatotoxicitate	Gradul 3	Înterupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4*	Oprire permanentă	Nu se reia
Tromboembolie arterială	Orice grad	Oprire permanentă	Nu se reia
Hemoragie	Gradul 3	Înterupere	Se rezolvă până la gradul 0-1
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Perforație sau fistulă gastro-intestinală	Gradul 3	Înterupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Fistulă non-gastro-intestinală	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Prelungirea intervalului QT	>500 ms	Înterupere	Se rezolvă până la <480 ms sau revenire la valorile inițiale
Diaree	Gradul 3	Înterupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4 (în pofida gestionării medicale)	Oprire permanentă	Nu se reia

*Valorile anormale ale rezultatelor analizelor de laborator, despre care se consideră că nu prezintă risc vital, trebuie abordate drept reacții severe (de exemplu, de gradul 3)

Tabelul 2 Modificări ale dozei pentru doza zilnică recomandată de lenvatinib ^a

Doză	Doza zilnică	Numărul de capsule
Doza zilnică recomandată	18 mg pe cale orală, o dată pe zi	O capsulă de 10 mg și două capsule de 4 mg
Prima reducere a dozei	14 mg pe cale orală, o dată pe zi	O capsulă de 10 mg și o capsulă de 4 mg
A doua reducere a dozei	10 mg pe cale orală, o dată pe zi	O capsulă de 10 mg
A treia reducere a dozei	8 mg pe cale orală, o dată pe zi	Două capsule de 4 mg

^a: Sunt disponibile date limitate pentru doze mai mici de 8 mg

Grupuri speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date privind asocierea pentru majoritatea grupurilor speciale de pacienți.

Următoarele informații sunt derivate din experiența clinică cu lenvatinib în monoterapie la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD; vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Lenvima).

Toți pacienții, cu excepția celor cu insuficiență hepatică sau renală severă (vezi mai jos) trebuie să înceapă tratamentul cu doza recomandată de lenvatinib 18 mg și everolimus 5 mg o dată pe zi, care trebuie ajustată ulterior în funcție de tolerabilitatea individuală.

Pacienți cu hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie atent controlată înaintea începerii tratamentului cu lenvatinib și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4). Vezi și pct. 4.8 Alte grupe speciale de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind asocierea pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale din asociere pe baza funcției hepatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), doza inițială de lenvatinib recomandată este de 10 mg o dată pe zi, în asociere cu doza de everolimus recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru everolimus. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de

tolerabilitatea individuală. Asocierea trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul. Vezi și pct. 4.8 Alte grupe speciale de pacienți.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției renale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, doza inițială recomandată este de lenvatinib 10 mg și everolimus 5 mg o dată pe zi. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu boală renală în stadiul terminal, prin urmare administrarea lenvatinib la acești pacienți nu este recomandată. Vezi și pct. 4.8 Alte grupe speciale de pacienți.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Datele disponibile privind administrarea medicamentului la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate (vezi și pct. 4.8 Alte grupe speciale de pacienți).

Copii și adolescenți

Lenvatinib nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani din cauza preocupărilor privind siguranța, identificate în studiile la animale (vezi pct. 5.3). Siguranța și eficacitatea lenvatinibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și < 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date.

Rasă

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de rasă (vezi pct. 5.2). Datele disponibile privind administrarea la pacienți de origine etnică diferită de cea caucaziană sau asiatică sunt limitate (vezi și pct. 4.8 Alte grupe speciale de pacienți).

Greutate corporală sub 60 kg

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de greutatea corporală. Datele disponibile privind administrarea la pacienți cu CRC cu greutate corporală sub 60 kg sunt limitate (vezi și pct. 4.8 Alte grupe speciale de pacienți).

Pacienți cu status de performanță ECOG ridicat

Pacienții cu un status de performanță ECOG (Grupul estic de cooperare în oncologie) mai mare sau egal cu 2 au fost excluși din studiul privind CRC (vezi pct. 5.1). Raportul beneficiu-risc nu a fost evaluat la acești pacienți.

Mod de administrare

Lenvatinib se administrează pe cale orală. Capsulele trebuie administrate la aproximativ același moment în fiecare zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Capsulele pot fi înghițite întregi, cu apă. În vederea evitării expunerii repetate la conținutul capsulei, persoanele care îngrijesc pacientul nu trebuie să deschidă capsula.

Ca alternativă, capsulele de lenvatinib pot fi adăugate, fără a le sparge sau sfărâma, la o lingură de apă sau suc de mere într-un pahar mic, pentru a realiza o suspensie. Capsulele trebuie lăsate în lichid timp de cel puțin 10 minute și amestecate timp de cel puțin 3 minute pentru a dizolva învelișul capsulelor. Suspensia trebuie înghițită. După ce se bea amestecul, aceeași cantitate de apă sau suc de mere (o lingură) trebuie adăugată în pahar și amestecată de câteva ori. Cantitatea suplimentară de lichid trebuie înghițită.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib s-a raportat hipertensiune arterială, care a apărut de obicei în faza inițială a tratamentului (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Tensiunea arterială (TA) trebuie atent controlată înainte de tratamentul cu lenvatinib și, în cazul în care se cunoaște faptul că pacienții sunt hipertensivi, acestora trebuie să li se administreze o doză stabilă de tratament antihipertensiv timp de cel puțin o săptămână înainte de începerea tratamentului cu lenvatinib. Au fost semnalate complicații severe ale hipertensiunii arteriale insuficient controlate, inclusiv disecție de aortă. Detectarea precoce și managementul eficace al hipertensiunii arteriale sunt importante pentru a reduce la minimum necesitatea de a întrerupe și de a diminua doza de lenvatinib. Tratamentul antihipertensiv trebuie început imediat după confirmarea TA crescute. TA trebuie monitorizată după o săptămână de tratament cu lenvatinib, apoi la fiecare 2 săptămâni pentru primele 2 luni și apoi lunar. Tratamentului antihipertensiv trebuie selectat pentru fiecare pacient în parte, în funcție de circumstanțele clinice specifice acestuia, conform practicii medicale uzuale. Pentru subiecți anterior normotensivi, monoterapia cu una dintre clasele de medicamente antihipertensive trebuie începută atunci când se observă creșterea tensiunii arteriale. Pentru pacienții cărora li se administrează deja medicamente antihipertensive, se poate crește doza medicamentului utilizat în mod curent sau trebuie adăugat(e) unul sau mai multe medicamente dintr-o clasă diferită de antihipertensive. Atunci când este necesar, abordarea terapeutică a hipertensiunii arteriale trebuie efectuată conform recomandărilor din Tabelul 3.

Tabelul 3 Abordarea terapeutică recomandată pentru hipertensiunea arterială

Tensiunea arterială (TA)	Acțiune recomandată
TA sistolică \geq 140 mmHg până la $<$ 160 mmHg sau TA diastolică \geq 90 mmHg până la $<$ 100 mmHg	Se continuă tratamentul cu lenvatinib și se începe tratamentul antihipertensiv, în cazul în care acesta nu este încă administrat, SAU Se continuă tratamentul cu lenvatinib și se crește doza tratamentului antihipertensiv actual sau se începe un tratament antihipertensiv suplimentar.
TA sistolică \geq 160 mmHg sau TA diastolică \geq 100 mmHg în pofida tratamentului antihipertensiv optim	1. Nu se administrează tratamentul cu lenvatinib. 2. Atunci când TA sistolică \leq 150 mmHg, TA diastolică \leq 95 mmHg iar pacientului i s-a administrat o doză stabilă de tratament antihipertensiv timp de cel puțin 48 ore, se reia tratamentul cu lenvatinib în doză redusă (vezi pct. 4.2).
Consecințe cu risc vital (hipertensiune arterială malignă, deficit neurologic sau puseu hipertensiv)	Este indicată intervenția urgentă. Se întrerupe tratamentul cu lenvatinib și se administrează tratamentul medical adecvat.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu lenvatinib și până la o lună după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.6). Nu se cunoaște în prezent dacă lenvatinib crește riscul de evenimente tromboembolice atunci când se administrează concomitent cu contraceptive orale.

Proteinurie

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib s-a raportat proteinurie, care apare de obicei în faza inițială a tratamentului (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Concentrația de proteine în urină trebuie monitorizată periodic. Dacă se detectează proteinurie \geq 2+ pe bandelele urinare, pot

fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2). La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au fost raportate cazuri de sindrom nefrotic. Tratamentul cu lenvatinib trebuie oprit în cazul apariției sindromului nefrotic.

Insuficiența renală și afectarea funcțiilor renale

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au fost raportate afectarea funcțiilor renale și insuficiența renală (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Factorul de risc principal identificat a fost deshidratarea și/sau hipovolemia din cauza efectelor toxice gastro-intestinale. Efectele toxice gastro-intestinale trebuie gestionate în mod activ, pentru a reduce riscul afectării funcțiilor renale sau al insuficienței renale. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cărora li se administrează medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pe seama riscului potențial crescut de insuficiență renală acută în cazul tratamentului asociat. Pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Dacă pacienții prezintă insuficiență renală severă, doza inițială de lenvatinib trebuie ajustată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Disfuncție cardiacă

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au fost raportate insuficiență cardiacă (<1%) și fracție scăzută de ejeție a ventriculului stâng (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării simptomelor sau semnelor clinice de decompensare cardiacă, deoarece pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib a fost raportat SEPR, cunoscut de asemenea ca SLPR (< 1%; vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). SEPR este o tulburare neurologică care se poate manifesta sub formă de cefalee, convulsii, letargie, stare confuzională, tulburări ale funcțiilor psihice, cecitate și alte tulburări vizuale sau neurologice. Poate fi prezentă hipertensiune arterială ușoară până la severă. Diagnosticul de SEPR trebuie confirmat prin examenul imagistic de rezonanță magnetică. Trebuie întreprinse măsuri adecvate pentru controlul tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4 Hipertensiune arterială). La pacienții cu semne și simptome de SEPR pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate

Reacțiile adverse de tip hepatic raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib au inclus creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei și creșteri ale bilirubinemiei. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib au fost raportate insuficiență hepatică și hepatită acută (< 1%; vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate). Cazurile de insuficiență hepatică au fost în general raportate la pacienții cu metastaze hepatice progresive. Testele funcționale hepatice trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi lunar în timpul tratamentului. În caz de hepatotoxicitate pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Dacă pacienții prezintă insuficiență hepatică severă, doza inițială de lenvatinib trebuie ajustată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tromboembolie arterială

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib s-au raportat tromboembolii arteriale (accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu și infarct miocardic) (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Lenvatinib nu a fost studiat la pacienții cu diagnostic de tromboembolie arterială în ultimele 6 luni și trebuie administrat cu precauție la acești pacienți. Decizia terapeutică trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiu/risc pentru fiecare pacient. Tratamentul cu lenvatinib trebuie oprit după un eveniment trombotic arterial.

Hemoragie

În studiile clinice au apărut și în experiența după punerea pe piață s-au raportat cazuri grave de hemoragie asociată tumorilor, inclusiv evenimente hemoragice letale (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). În farmacovigilența după punerea pe piață, hemoragiile grave și letale ale arterei carotide au fost observate mai frecvent la pacienții cu carcinom tiroidian anaplastic (CTA) decât în cazul CTD sau al altor tipuri de tumori. Gradul de invazie/infiltrație tumorală a vaselor de sânge majore (de exemplu artera carotidă) trebuie luate în considerare din cauza riscului potențial de hemoragie gravă asociată micșorării/necrozei tumorii în urma tratamentului cu lenvatinib. Au apărut unele cazuri de hemoragie secundară micșorării tumorilor și formării de fistule, de exemplu fistule traheoesofagiene. La unii pacienți cu sau fără metastaze cerebrale s-au raportat cazuri de hemoragie intracraniană letală. S-au raportat, de asemenea, cazuri de hemoragie cu altă localizare în afară de creier (de exemplu traheală, intraabdominală, pulmonară).

În caz de hemoragie pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2, Tabelul 2).

Perforație gastro-intestinală și formare de fistule gastro-intestinale

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib s-au raportat perforații sau fistule gastro-intestinale (vezi pct. 4.8). În cele mai multe cazuri, perforațiile sau fistulele gastro-intestinale au apărut la pacienți cu factori de risc cum sunt intervenții chirurgicale sau radioterapie în antecedente. În caz de perforații sau fistule gastro-intestinale pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Fistule non-gastro-intestinale

Pacienții pot prezenta un risc crescut de apariție a fistulelor în cazul tratamentului cu lenvatinib. În studiile clinice și în experiența după punerea pe piață s-au observat cazuri de formare de fistule sau mărire a fistulei care au implicat alte regiuni ale corpului, în afară de stomac sau intestine (de exemplu fistule traheale, traheoesofagiene, esofagiene, cutanate, de tract genital feminin). În plus, a fost raportat pneumotorax, cu sau fără dovezi clare ale unei fistule bronhopleurale. Unele cazuri raportate de fistule și pneumotorax au survenit în asocieră cu regresie tumorală sau necroză. Intervenția chirurgicală anterioară și radioterapia pot reprezenta factori de risc contribuitori. Metastazele pulmonare pot, de asemenea, să crească riscul de pneumotorax. Administrarea lenvatinibului nu trebuie inițiată la pacienții cu fistule, pentru a evita agravarea acestora, iar administrarea lenvatinibului trebuie oprită definitiv la pacienții cu implicare esofagiană sau de tract traheobronșic și cu orice fistulă de gradul 4 (vezi pct. 4.2); sunt disponibile informații limitate privind utilizarea întreruperii administrării sau a reducerii dozei în gestionarea altor evenimente, dar agravarea a fost observată în unele cazuri și trebuie procedat cu precauție. Lenvatinibul poate avea efecte adverse asupra procesului de vindecare a plăgilor, similar altor medicamente din aceeași clasă.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT/QTc a fost raportat cu frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Electrocardiografele trebuie monitorizate la toți pacienții, cu atenție deosebită la cei cu sindrom de interval QT prelungit congenital, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii și la cei cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III. Administrarea lenvatinibului trebuie întreruptă în eventualitatea dezvoltării unei prelungiri a intervalului QT mai mare de 500 ms. Lenvatinibul trebuie reluat la o doză redusă atunci când prelungirea QTc revine la < 480 ms sau la valorile inițiale.

Tulburările electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia, cresc riscul de prelungire a intervalului QT, prin urmare anomaliile electrolitice trebuie monitorizate și corectate la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. În timpul tratamentului trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a ECG-ului și a electroliților (magneziu, potasiu și calciu). Calcemia trebuie monitorizată cel puțin lunar și calciul trebuie înlocuit după necesități în timpul tratamentului cu lenvatinib. Administrarea de lenvatinib trebuie întreruptă sau doza ajustată după necesități în funcție de severitate, prezența modificărilor ECG și persistența hipocalcemiei.

Afectarea supresiei hormonului de stimulare tiroidiană/disfuncție tiroidiană

La pacienții tratați cu lenvatinib s-a raportat hipotiroidism (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului și apoi periodic, pe tot parcursul tratamentului cu lenvatinib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicii medicale standard pentru menținerea stării de eutiroidie.

Lenvatinib afectează supresia tiroidiană exogenă (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Concentrațiile plasmatice ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) trebuie monitorizate în mod periodic iar administrarea hormonului tiroidian trebuie ajustată în vederea atingerii concentrațiilor plasmatice adecvate de TSH, în funcție de obiectivul terapeutic al pacientului.

Diaree

Diareea a fost raportată frecvent la pacienții tratați cu lenvatinib, apărând de obicei la începutul curei de tratament (vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate). Trebuie instituită gestionarea medicală promptă a diareei pentru a preveni deshidratarea. Administrarea de lenvatinib trebuie întreruptă în eventualitatea persistenței diareei de gradul 4 în pofida gestionării medicale.

Complicații la vindecarea plăgilor

Nu s-au realizat studii formale privind efectul lenvatinib asupra vindecării plăgilor. S-au semnalat cazuri de vindecare îngreunată a plăgilor la pacienți tratați cu lenvatinib. La pacienți la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale majore, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu lenvatinib. Experiența clinică referitoare la momentul propice reinițierii tratamentului cu lenvatinib după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. Prin urmare, decizia de a relua tratamentul cu lenvatinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie să se bazeze pe observarea clinică a vindecării corespunzătoare a plăgii.

Grupuri speciale de pacienți

Datele disponibile privind pacienții de origine etnică diferită de cea caucaziană sau asiatică și la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate. Lenvatinib trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți, având în vedere tolerabilitatea redusă la lenvatinib în cazul pacienților asiatici și vârstnici (vezi pct. 4.8, Alte grupuri speciale de pacienți).

Nu există date privind administrarea lenvatinibului imediat după administrarea sorafenibului sau a altor tratamente citostatice și există un posibil risc de toxicități aditive, cu excepția cazului în care există o perioadă de eliminare („washout”) adecvată între tratamente. În cadrul studiilor clinice, perioada de eliminare minimă între tratamente a fost de 4 săptămâni.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra lenvatinibului

Medicamente chimioterapeutice

Administrarea concomitentă a lenvatinibului, carboplatinei și paclitaxelului nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii oricăreia dintre aceste 3 medicamente.

Efectul lenvatinibului asupra altor medicamente

Substraturi CYP3A4

Un studiu clinic privind interacțiunile medicament-medicament (drug-drug interaction, DDI) la pacienții cu cancer a arătat că concentrațiile plasmatice ale midazolam (un substrat sensibil al CYP3A și gp P) nu s-au modificat în prezența lenvatinib. De aceea, nu este de așteptat să se producă interacțiuni medicament-medicament semnificative între lenvatinib și alte substraturi ale CYP3A4/gp P.

Contraceptive orale

Nu se cunoaște în prezent dacă lenvatinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale; prin urmare, femeile care utilizează contraceptivele hormonale orale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de barieră (vezi pct. 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide și să utilizeze măsuri contraceptive cu eficacitate crescută în timpul tratamentului cu lenvatinib și timp de cel puțin o lună după terminarea tratamentului. Nu se cunoaște în prezent dacă lenvatinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale; prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale orale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de barieră.

Sarcina

Datele privind utilizarea lenvatinib la femeile gravide sunt inexistente. Lenvatinib a fost embriotoxic și teratogen atunci când a fost administrat la șobolan și iepure (vezi pct. 5.3).

Lenvatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care este strict necesar și după o evaluare atentă a necesității tratamentului pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lenvatinib se excretă în laptele uman. Lenvatinib și metaboliții acestuia se excretă în lapte la șobolan (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari și, prin urmare, lenvatinib este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu se cunosc efectele la om. Cu toate acestea, la șobolan, câine și maimuță au fost observate efecte toxice la nivelul testiculului și ovarului (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lenvatinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, din cauza unor reacții adverse cum sunt fatigabilitatea și amețelile. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al lenvatinibului în asociere cu everolimus se bazează pe datele provenite de la 62 subiecți, permițând caracterizarea reacțiilor adverse la medicament frecvente numai la pacienții cu CRC. Reacțiile adverse prezentate la acest punct se bazează pe data de siguranță combinate de la 62 pacienți cu CRC (vezi pct. 5.1) și 458 pacienți cu CTD (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Lenvima).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la grupurile de pacienți cu CRC și CTD (apărute la $\geq 30\%$ dintre pacienți) au fost diaree (80,6%) hipertensiune arterială (70,1%)*, fatigabilitate (59,7%), apetit alimentar scăzut (53,7%), greutate corporală scăzută (52,6%)*, vărsături (48,4%), greață (45,2%), proteinurie (38,9%)*, stomatită (36,9%)*, cefalee (35,8%)*, disfonie (35,6%)*, sindrom de eritrodisezie palmo-plantară (EPP) (34,1%)*, edem periferic (33,9%) și hipercolesterolemie (30,6%). Hipertensiunea arterială și proteinuria tind să apară în faza inițială a tratamentului cu lenvatinib (vezi pct. 4.4 și 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate; frecvențele notate cu asterisc provin de la grupul de pacienți cu CTD).

Reacțiile adverse grave cele mai importante au fost insuficiență renală și afectare a funcțiilor renale (11,3%), tromboembolii arteriale (3,9%)*, insuficiență cardiacă (1,6%), hemoragie cerebrală (1,6%), hemoragie tumorală intracraniană (0,7%)*, SERP/SLRP (0,2%)* și insuficiență hepatică (0,2%)* (frecvențele notate cu asterisc provin de la grupul de pacienți cu CTD).

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), reacțiile adverse au dus la reduceri ale dozei la 67,7% din pacienți și 18 (29,0%) pacienți au întrerupt tratamentul. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$) care au dus la reduceri ale dozei în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus au fost diareea (21,0%), trombocitopenia (6,5%) și vărsăturile (6,5%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel pentru studiile privind CRC și CTD

În studiile clinice privind CRC și CTD au fost observate reacții adverse similare. Reacțiile adverse care apar mai frecvent în cazul tratamentului de asociere comparativ cu monoterapia cu lenvatinib sunt hipotiroidismul (inclusiv creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană), hipercolesterolemia și diareea severă.

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice și raportate la utilizarea lenvatinib după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 4.

Frecvențele sunt definite astfel:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacții adverse raportate la pacienți tratați cu lenvatinib

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (Terminologia MedDRA*)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar		Abces perineal	
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^a	Limfopenie ^a	Infarct splenic	
Tulburări endocrine	Hipotiroidism** Creștere a concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană ^{†, **}			
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipocalcemie [‡] Hipercolesterolemie ^{b, **} Hipopotasemie Scădere a apetitului alimentar Scădere ponderală	Deshidratare Hipomagneziemie ^b		
Tulburări psihice	Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee Disgeuzie	Accident cerebral vascular	Sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară Monopareză Atac ischemic tranzitoriu	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (Terminologia MedDRA *)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvență necunoscută
Tulburări cardiace		Infarct miocardic ^{c,†} Insuficiență cardiacă Interval QT prelungit pe electrocardiogramă Frație de ejeție scăzută		
Tulburări vasculare	Hemoragie ^{d,†,‡} Hipertensiune arterială ^{e,‡} Hipotensiune arterială		Disecție de aortă ^{***}	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Embolie pulmonară [†]	Pneumotorax	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^{***} Dureri gastro-intestinale și abdominale ^f Vărsături Greață Inflamație orală ^g Durere orală ^h Constipație Dispepsie Xerostomie	Fistulă anală Flatulență Lipază crescută Amilază crescută	Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare		Aspartat-aminotransferază crescută [‡] Hipoalbuminemie [‡] Alanin-aminotransferază crescută [‡] Fosfatază alcalină serică crescută Funcții hepatice anormale Gamma-glutamyltransferază crescută ^k Bilirubinemie crescută [‡] Colecistită	Leziuni hepatocelulare/hepatită ⁱ	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Eritem palmar Erupție cutanată tranzitorie Alopecie	Hipercheratoză		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere lombară Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletică			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (Terminologia MedDRA*)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie [‡]	Insuficiență renală ^{↓, †, ‡} Afectare a funcțiilor renale [‡] Creatininemie crescută Uremie crescută	Sindrom nefrotic	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate Astenie Edem periferic	Stare generală de rău	Vindecare îngreunată ^{***}	Fistulă non-gastro-intestinală ^k

*: Dictionarul medical pentru activități de reglementare (MedDRA) versiunea 17.1. Termenii preferați au fost realocați în funcție de clasificarea pe aparate, organe și sisteme cea mai relevantă pentru organul țintă.

**: Aceste reacții adverse apar mai frecvent în cazul tratamentului de asociere comparativ cu lenvatinib în monoterapie.

***: Identificate la utilizarea lenvatinib după punerea pe piață.

†: Include cazuri cu evoluție letală.

‡: Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru caracterizarea ulterioară.

Au fost asociați următorii termeni:

- a: Trombocitopenia include trombocitopenie și numărul scăzut de trombocite. Limfopenia include limfopenie și numărul scăzut de limfocite.
- b: Hipomagneziemia include hipomagnezieemie și concentrație plasmatică de magneziu scăzută. Hipercolesterolemia include hipercolesterolemie și concentrație plasmatică de colesterol crescută.
- c: Infarctul miocardic include infarct miocardic și infarct miocardic acut.
- d: Hemoragia include: epistaxis, hemoptizie, hematurie, contuzie, hematochezie, sângerări gingivale, peteșii, hemoragie pulmonară, hemoragie rectală, prezența de sânge în urină, hematom, hemoragie vaginală, hemoragie conjunctivală, hemoragie hemoroidală, hemoragie tumorală intracraniană, hemoragie laringiană, echimoze, tendință crescută de apariție a vânătăilor, hemoragie post-procedurală, purpură, hemoragie cutanată, ruptură de anevrism, hemoragie arterială, hemoragie oculară, hemoragie gastrică, hemoragie în cadrul unei gastro-duodenite, hemoragie gastro-intestinală, hematemeză, hemoragie, accident vascular cerebral hemoragic, melenă, metroragie, sângerare la nivelul patului unghial, hemotorax, hemoragie post-menopauzală, hemoragie în cadrul unei proctite, hematom renal, hemoragie splenică, hemoragie subunghială, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie traheală, hemoragie tumorală.
- e: Hipertensiunea arterială include: hipertensiune arterială, puseuri hipertensive, tensiune arterială diastolică crescută și tensiune arterială crescută.
- f: Durerea gastro-intestinală și abdominală includ: disconfort abdominal, durere abdominală, durere la nivelul părții inferioare a abdomenului, durere la nivelul părții superioare a abdomenului, sensibilitate abdominală, disconfort epigastric și durere gastro-intestinală.
- g: Inflamația orală include: ulcer aftos, stomatită, glosită, ulceratii bucale și inflamații ale mucoasei.
- h: Durerea orală include: durere orală, glosodinie și durere orofaringiană.
- i: Leziunea hepatocelulară și hepatita includ: leziune hepatică indusă de medicamente, steatoză hepatică și leziune hepatică colestatică.
- j: Insuficiența renală include: insuficiență prerenală acută, insuficiență renală, afectare acută a funcțiilor renale și necroză tubulară renală.
- k: Cazurile de fistulă non-gastro-intestinală includ fistule apărute în afara stomacului și a intestinelor, de exemplu fistule traheale, traheoesofagiene, esofagiene, de tract genital feminin și cutanate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), hipertensiunea arterială a fost raportată la 41,9% dintre pacienții în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus (incidența hipertensiunii arteriale de gradul 3 sau gradul 4 a fost de 12,9%) și de 10,0% la pacienții din grupul tratat cu everolimus (incidența hipertensiunii arteriale de gradul 3 sau gradul 4 a fost de 2,0%). Timpul median până la debut a fost de 4,9 săptămâni (de orice grad) și de 6,9 săptămâni (de grad \geq 3) în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), hipertensiunea arterială (inclusiv hipertensiunea arterială, puseul hipertensiv, creșterea tensiunii arteriale diastolice și creșterea tensiunii arteriale) a fost raportată la 72,8% dintre pacienții tratați cu lenvatinib și la 16,0% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Timpul median până la debut la pacienții tratați cu lenvatinib a fost de 16 zile. Reacțiile de gradul 3 sau mai mult (inclusiv 1 reacție de gradul 4) s-au produs la 44,4% dintre pacienții tratați cu lenvatinib comparativ cu 3,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor s-au recuperat sau rezolvat după întreruperea sau reducerea dozei, care s-a produs la 13,0% și, respectiv, la 13,4% dintre pacienți. La 1,1% dintre pacienți, hipertensiunea arterială a dus la oprirea permanentă a tratamentului.

Proteinuria (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), proteinuria a fost raportată la 30,6% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus (8,1% de gradul ≥ 3) și de 14,0% dintre pacienții din grupul cu everolimus (2,0% de gradul ≥ 3). Timpul median până la debutul proteinuriei a fost de 6,1 săptămâni (de orice grad) și de 20,1 săptămâni (de gradul ≥ 3) în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. Proteinuria a determinat oprirea permanentă a tratamentului la 4,8% dintre pacienți.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), proteinuria a fost raportată la 33,7% dintre pacienții tratați cu lenvatinib și la 3,1% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Timpul median până la debut a fost de 6,7 săptămâni. Reacțiile de gradul 3 s-au produs la 10,7% dintre pacienții tratați cu lenvatinib și la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor au avut ca rezultat recuperarea sau rezolvarea după întreruperea sau reducerea dozei, care s-a produs la 16,9% și, respectiv, la 10,7% dintre pacienți. Proteinuria a dus la oprirea permanentă a tratamentului la 0,8% dintre pacienți.

Insuficiența renală și afectarea funcțiilor renale (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), 8,1% din pacienții din grupul tratat cu lenvatinib și everolimus au dezvoltat insuficiență renală și 3,2% au dezvoltat o afectare a funcțiilor renale (9,7% dintre pacienți au avut un eveniment de afectare a funcției renale sau insuficiență renală de gradul 3). În grupul cu monoterapie cu everolimus, 2,0% dintre pacienți au dezvoltat insuficiență renală (2,0% de gradul 3).

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), 5,0% dintre pacienți au dezvoltat insuficiență renală și 1,9% au dezvoltat afectarea funcției renale (3,1% dintre pacienți au avut un eveniment de insuficiență renală sau afectare a funcției renale de gradul ≥ 3). În cadrul grupului tratat cu placebo, 0,8% dintre pacienți au dezvoltat insuficiență renală sau afectare a funcției renale (0,8% de gradul ≥ 3).

Disfuncție cardiacă (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), scăderea fracției de ejeție/insuficiența cardiacă a fost raportată la 4,8% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus (3,2% de gradul ≥ 3) și 4,0% dintre pacienții din grupul cu everolimus (2,0% de gradul ≥ 3). Timpul median până la debutul scăderii fracției de ejeție și insuficienței cardiace a fost de 15,7 săptămâni (de orice grad) și 32,8 săptămâni (de gradul ≥ 3) în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), scăderea fracției de ejeție/insuficiența cardiacă a fost raportată la 6,5% dintre pacienți (1,5% de gradul ≥ 3) în grupul tratat cu lenvatinib și la 2,3% în grupul la care s-a administrat placebo (niciun caz de gradul ≥ 3).

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), s-a înregistrat 1 eveniment de SEPR (de gradul 3) în grupul tratat cu lenvatinib după 18,4 săptămâni de tratament. Nu au fost raportate evenimente în grupurile cu lenvatinib plus everolimus sau everolimus în monoterapie.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), s-a înregistrat 1 eveniment de SEPR (de gradul 2) în grupul tratat cu lenvatinib și nu s-a raportat niciun caz în grupul la care s-a administrat placebo.

Dintre cei 1166 pacienți tratați cu lenvatinib, au existat 4 cazuri (0,3%) de SEPR (0,3% de gradul 3 sau 4), toate rezolvându-se după întreruperea tratamentului și/sau dozei ori după oprirea permanentă.

Hepatotoxicitatea (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), reacțiile adverse la nivelul ficatului raportate cel mai frecvent în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus au fost creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, inclusiv ale alanin aminotransferazei (9,7%), aspartat aminotransferazei (4,8%), fosfatazei alcaline (4,8%) și bilirubinemiei (3,2%). Timpul median până la debutul evenimentelor hepatice a fost de 6,7 săptămâni (de orice grad) și de 14,2 săptămâni (de grad ≥ 3) în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. Reacțiile adverse hepatice de gradul 3 au apărut la 3,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus everolimus. Reacțiile la nivel hepatic au determinat întreruperi ale tratamentului sau reduceri ale dozei la 1,6% și respectiv la 1,6% dintre pacienți, și la întreruperea tratamentului la 3,2% dintre pacienți.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), reacțiile adverse legate de ficat raportate cel mai frecvent au fost hipoalbuminemia (9,6% lenvatinib față de 1,5% placebo) și creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice, inclusiv creșteri ale alaninaminotransferazei (7,7% lenvatinib față de 0 placebo), aspartataminotransferazei (6,9% lenvatinib față de 1,5% placebo) și bilirubinemiei (1,9% lenvatinib față de 0 placebo). Timpul median până la debutul reacțiilor hepatice la pacienții tratați cu lenvatinib a fost de 12,1 săptămâni. Reacțiile legate de ficat de gradul 3 sau peste (inclusiv 1 caz de insuficiență hepatică de gradul 5) s-au produs la 54% dintre pacienții tratați cu lenvatinib comparativ cu 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Reacțiile legate de ficat au dus la întreruperi și reduceri ale dozei la 4,6% și, respectiv, la 2,7% dintre pacienți, și la 0,4% la oprire permanentă.

Dintre cei 1166 pacienți tratați cu lenvatinib, au existat 3 cazuri (0,3%) de insuficiență hepatică, toate cu evoluție letală. Un caz a apărut la un pacient fără metastaze hepatice. A existat de asemenea un caz de hepatită acută la un pacient fără metastaze hepatice.

Tromboembolie arterială (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), 1,6% dintre pacienți din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus au raportat evenimente de tromboembolie arterială. Timpul până la debut a fost de 69,6 săptămâni. În grupul cu everolimus, 6,0% dintre pacienți au raportat o tromboembolie arterială (4,0% de gradul ≥ 3). În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), evenimentele tromboembolice arteriale au fost raportate la 5,4% dintre pacienții tratați cu lenvatinib și 2,3% dintre pacienții din grupul cu placebo.

Dintre cei 1166 pacienți tratați cu lenvatinib, au existat 5 cazuri (0,4%) de tromboembolie arterială (3 cazuri de infarct miocardic și 2 cazuri de accident cerebrovascular) cu evoluție letală.

Hemoragie (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), hemoragia a fost raportată la 38,7% (8,1% de gradul ≥ 3) dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. Reacțiile care au apărut cu o frecvență $> 2,0\%$ au fost: epistaxis (22,6%), hematurie (4,8%), hematom (3,2%), și hemoragie gastrică (3,2%). Timpul median până la primul debut a fost de 10,2 săptămâni (de orice grad) și de 7,6 săptămâni (de grad ≥ 3) în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. Incidența hemoragiei grave a fost de 4,8% (hemoragie cerebrală, hemoragie gastrică și hemartroză). Oprirea permanentă a tratamentului din cauza evenimentelor hemoragice s-a produs la 3,2% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. A existat un caz de hemoragie cerebrală letală în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus și un caz de hemoragie intracraniană letală în grupul tratat cu lenvatinib.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), hemoragia a fost raportată la 34,9% (1,9% având gradul ≥ 3) dintre pacienții tratați cu lenvatinib comparativ cu 18,3% (3,1% având gradul ≥ 3) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Reacțiile care s-au produs cu o incidență de $\geq 0,75\%$ comparativ cu placebo au fost: epistaxis (11,9%), hematurie (6,5%), contuzie (4,6%), gingivoragie (2,3%), hematochezie (2,3%), hemoragie rectală (1,5%), hematom (1,1%), hemoragie hemoroidală (1,1%), hemoragie laringeală (1,1%), peteșii (1,1%) și hemoragie tumorală intracraniană (0,8%). În acest studiu, a existat 1 caz de hemoragie intracraniană letală în rândul a 16 pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib și care prezentau metastaze la nivelul SNC la momentul inițial.

Timpul median până la prima apariție la pacienți tratați cu lenvatinib a fost de 10,1 săptămâni. Nu s-au observat diferențe între pacienții tratați lenvatinib și placebo în ceea ce privește incidențele reacțiilor adverse grave (3,4% față de 3,8%), ale reacțiilor adverse care au dus la oprirea permanentă a tratamentului (1,1% față de 1,5%) sau ale reacțiilor adverse care au dus la întreruperea dozei (3,4% față de 3,8%) sau la reducerea dozei (0,4% față de 0).

Dintre cei 1166 pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib, hemoragia de gradul 3 sau mai mare a fost raportată la 2% dintre pacienți; 3 pacienți (0,3%) au prezentat hemoragie de gradul 4 și 5 pacienți (0,4%) au prezentat hemoragie de gradul 5, inclusiv hemoragie arterială, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragie tumorală intracraniană, hemoptizie și hemoragie tumorală.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4 prelungirea intervalului QT)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), hipocalcemia a fost raportată la 8,1% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus (3,2% de gradul ≥ 3) și 4,0% dintre pacienții din grupul tratat cu everolimus (nici un eveniment de gradul ≥ 3). Timpul median până la debutul hipocalcemiei a fost de 28,3 săptămâni (de orice grad) și 45,9 săptămâni (de gradul ≥ 3) la pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. A existat un eveniment advers de gradul 4 cauzat de tratament. Niciun eveniment de hipocalcemie nu a necesitat reducerea sau întreruperea tratamentului și niciun pacient nu a întrerupt permanent tratamentul ca urmare a hipocalcemiei.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), hipocalcemia a fost raportată la 12,6% dintre pacienții tratați cu lenvatinib comparativ cu niciun caz în grupul cu placebo. Timpul median până la prima apariție la pacienții tratați cu lenvatinib a fost de 11,1 săptămâni. Reacțiile adverse cu severitate de gradul 3 sau 4 s-au produs la 5,0% dintre pacienții tratați cu lenvatinib față de 0 pacienți cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor adverse s-au rezolvat după tratamentul de susținere, fără întreruperea sau reducerea dozei, care s-a produs la 1,5% și, respectiv, 1,1% dintre pacienți; 1 pacient cu hipocalcemie de gradul 4 a oprit tratamentul în mod permanent.

Perforație gastro-intestinală și formare de fistule gastro-intestinale (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), 1,6% dintre cazuri de apendicită perforată (de gradul 3) s-au înregistrat în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus; nu au fost raportate evenimente în grupurile cu lenvatinib sau everolimus.

În cadrul studiului clinic privind CTD, evenimentele de perforație sau fistulă gastro-intestinală au fost raportate la 1,9% dintre pacienții tratați cu lenvatinib și 0,8% dintre pacienții din grupul cu placebo.

Fistule non-gastro-intestinale (vezi pct. 4.4)

Utilizarea lenvatinibului a fost asociată cu cazuri de fistule, inclusiv reacții care au determinat decesul. Au fost raportate cazuri observate de fistule care au implicat alte regiuni ale corpului în afară de stomac sau de intestine, în diverse indicații. Reacțiile au fost raportate la diverse reperi temporale pe durata tratamentului, între două săptămâni și mai mult de 1 an de la inițierea administrării lenvatinibului, cu o latență mediană de aproximativ 3 luni.

Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), creșteri ale intervalului QTc mai mari de 60 ms au fost raportate la 11% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. Incidența intervalului QTc mai mare de 500 ms a fost de 6% în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. Nu s-

au raportat prelungiri ale intervalului QTc mai mari de 500 ms sau creșteri mai mari de 60 ms în grupul tratat cu everolimus.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), prelungirea intervalului QT/QTc a fost raportată la 8,8% dintre pacienții tratați cu lenvatinib și la 1,5% dintre pacienții din grupul cu placebo. Incidența prelungirii intervalului QT mai mare de 500 ms a fost de 2% la pacienții tratați cu lenvatinib comparativ cu niciun raport în grupul cu placebo.

Creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană (vezi pct. 4.4 Afectarea supresiei hormonului de stimulare tiroidiană / disfuncție tiroidiană) (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), hipotiroidismul a apărut la 24% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus și la 2% dintre pacienții din grupul tratat cu everolimus. Toate evenimentele de hipotiroidism din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus au fost de gradul 1 sau 2. La pacienții cu concentrații plasmatice ale TSH normale la momentul inițial, o creștere a concentrației plasmatice a TSH a fost observată după momentul inițial la 60,5% dintre pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus comparativ cu niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat numai everolimus.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), 88% dintre toți pacienții au avut o concentrație inițială a TSH mai mică sau egală cu 0,5 mU/l. La acești pacienți cu o valoare TSH normală la momentul inițial, creșterea concentrației TSH peste 0,5 mU/l a fost observată după momentul inițial la 57% dintre pacienții tratați cu lenvatinib comparativ cu 14% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Diareea (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului clinic privind CRC (vezi pct. 5.1), diareea a fost raportată la 80,6% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus (21,0% de gradul ≥ 3) și la 34,0% dintre pacienții din grupul tratat cu everolimus (2,0% de gradul ≥ 3). Timpul median până la debut a fost de 4,1 săptămâni (de orice grad) și de 8,1 săptămâni (de gradul ≥ 3) în grupul tratat cu lenvatinib plus everolimus. Diareea a fost cea mai frecventă cauză a întreruperii/reducerii dozei și a fost recurentă în pofida reducerii dozei. Diareea a dus la oprire permanentă în cazul unui pacient.

În cadrul studiului clinic privind CTD (vezi RCP pentru Lenvima), diareea a fost raportată la 67,4% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib (9,2% de gradul ≥ 3) și la 16,8% dintre pacienții din grupul tratat cu placebo (niciun caz de gradul ≥ 3).

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Există date limitate cu privire la pacienții cu CRC care au vârsta ≥ 75 ani. Cu toate acestea, pacienții cu CTD și vârsta ≥ 75 ani au avut o probabilitate mai mare de a prezenta hipertensiune arterială de gradul 3 sau 4, proteinurie, apetit scăzut față de alimente și deshidratare.

Diferențe în funcție de sex

În rândul pacienților cu CTD, femeile au avut o frecvență mai mare a hipertensiunii arteriale (inclusiv hipertensiune arterială de gradul 3 sau 4), proteinurie și EPP, în timp ce la bărbați s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de fracție de ejeecție scăzută și de apariție a perforațiilor și a fistulelor gastro-intestinale.

Origine etnică

Există date limitate cu privire la pacienți asiatici cu CRC. Cu toate acestea, comparativ cu pacienții caucazieni, la pacienții asiatici cu CTD s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de edem periferic, hipertensiune arterială, fatigabilitate, EPP, proteinurie, trombocitopenie și creștere a hormonului de stimulare tiroidiană.

Hipertensiune arterială inițială

În CTD, pacienții cu hipertensiune arterială la momentul inițial au dezvoltat cu frecvență mai mare reacții adverse de gradul 3 sau 4 (hipertensiune arterială, proteinurie, diaree și deshidratare) și au prezentat cazuri mai grave de deshidratare, hipotensiune arterială, embolie pulmonară, revărsat pleural malign, fibrilație atrială și simptome GI (durere abdominală, diaree, vărsături). În CRC, pacienți cu hipertensiune arterială inițială au avut o incidență mai mare a deshidratării, fatigabilității și hipertensiunii arteriale de gradul 3 sau 4.

Diabet zaharat la momentul inițial

În CRC, pacienți cu diabet zaharat la momentul inițial au avut o incidență mai mare a hipertensiunii arteriale, hipertrigliceridemie și insuficienței renale acute de gradul 3 sau 4.

Insuficiență hepatică

Există date limitate cu privire la pacienții cu CRC și insuficiență hepatică. Cu toate acestea, în CTD, pacienții cu insuficiență hepatică la momentul inițial au dezvoltat cu frecvență mai mare hipertensiune arterială și EPP; comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, aceștia au prezentat cu frecvență mai mare hipertensiune arterială de gradul 3 sau 4, astenie, fatigabilitate și hipocalcemie.

Afectarea funcțiilor renale

În CTD, pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial au dezvoltat cu frecvență mai mare hipertensiune arterială de gradul 3 sau 4, proteinurie, fatigabilitate, stomatită, edem periferic, trombocitopenie, deshidratare, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, hipotiroidism, hiponatremie, creșterea concentrațiilor plasmatică ale hormonului de stimulare tiroidiană, pneumonie, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Acești pacienți au prezentat de asemenea o frecvență mai mare a reacțiilor adverse renale și tendință de apariție cu frecvență crescută a reacțiilor adverse hepatice. În CRC, pacienții cu afectare inițială a funcțiilor renale au avut o incidență mai mare a fatigabilității de gradul 3.

Pacienți cu greutatea corporală < 60 kg

Există date limitate cu privire la pacienții cu CRC și greutatea corporală < 60 kg. Cu toate acestea, în CTD, pacienții cu greutate corporală scăzută (< 60 kg) au avut o frecvență mai mare de apariție a EPP, proteinuriei, hipocalcemiei și hiponatriemiei de gradul 3 sau 4 și o tendință de apariție cu frecvență mai mare a scăderii apetitului, de gradul 3 sau 4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele maxime de lenvatinib administrate în cadrul studiilor clinice au fost de 32 mg și 40 mg pe zi. În cadrul studiilor clinice au existat și erori de medicație accidentale, rezultând în administrarea unor doze unice de 40 mg până la 48 mg. La aceste doze, reacțiile adverse la medicament observate cel mai frecvent au fost hipertensiune arterială, greață, diaree, fatigabilitate, stomatită, proteinurie, cefalee și agravarea EPP. S-au raportat de asemenea cazuri de supradozaj cu lenvatinib prin administrarea unor doze unice de 6 până la 10 ori mai mari decât doza zilnică recomandată. Aceste cazuri au fost asociate cu reacții adverse care confirmă profilul de siguranță cunoscut al lenvatinib (insuficiență renală și cardiacă) sau au evoluat fără reacții adverse.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu lenvatinib. În cazul în care se suspectează supradozajul, trebuie oprit tratamentul cu lenvatinib și administrat tratamentul de susținere adecvat, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE29

Mecanism de acțiune

Lenvatinib este un inhibitor al receptorilor tirozin kinazei (RTK) care inhibă selectiv activitățile kinazice ale receptorilor factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV), RFCEV1 (FLT1), RFCEV2 (KDR) și RFCEV3 (FLT4), în plus față de alți RTK legați de căile proangiogene și oncogene, inclusiv receptorii factorului de creștere a fibroblaștilor (FCF) RCF1, 2, 3, și 4, receptorul factorului de creștere derivat din plachete sangvine (FCDP) RFCDP α , KIT și RET. Asocierea dintre lenvatinib și everolimus a indicat o creștere a activității antiangiogenice și antitumorale, demonstrată prin scăderea proliferării celulelor endoteliale umane, formării de tuburi și semnalizării VEGF in vitro și a volumului tumorii în modele xenogrefe murine de cancer renocelular uman, mai mare decât în cazul fiecărui medicament în monoterapie.

Cu toate că nu a fost studiat în mod direct în cazul tratamentului cu lenvatinib, se presupune că mecanismul de acțiune (MDA) pentru hipertensiunea arterială este mediat de inhibiția VEGFR2 la nivelul celulelor endoteliale vasculare. În mod similar, cu toate că nu a fost studiat în mod direct, se presupune că MDA pentru proteinurie este mediat de reglarea descendentă a VEGFR1 și VEGFR2 în podocitele glomerulare.

Mecanismul de acțiune în cazul hipotiroidismului nu este complet elucidat.

Mecanismul de acțiune privind agravarea hipercolesterolemiei în cazul tratamentului asociat nu a fost studiat direct și nu este complet elucidat.

Cu toate că nu a fost studiat direct, s-a postulat că mecanismul de acțiune privind agravarea diareei în cazul tratamentului asociat ar fi mediat de afectarea funcției intestinale, legată de mecanismele de acțiune ale fiecărei substanțe în parte – inhibarea FCEV, RFCEV și c-KIT de către lenvatinib, combinată cu inhibarea mTOR/NHE3 de către everolimus.

Eficacitate și siguranță clinică

S-a efectuat un studiu clinic multicentric, deschis, randomizat, pentru a se stabili siguranța și eficacitatea lenvatinibului administrat în monoterapie sau în asociere cu everolimus la subiecții cu CRC nerezecabil, avansat sau metastatic. Studiul a constat din Faza 1b pentru identificarea dozei și o porțiune de Fază 2. Porțiunea 1b a inclus 11 pacienți cărora li s-a administrat asocierea de lenvatinib 18 mg și everolimus 5 mg. În porțiunea de Fază 2 au fost înrolați în total 153 pacienți cu CRC nerezecabil avansat sau metastatic după un tratament anterior având ca țintă VEGF. În total, la 62 pacienți s-a administrat asocierea de lenvatinib și everolimus la doza recomandată. Pacienților li s-a cerut, printre altele, să aibă confirmarea histologică de CRC predominant cu celule clare, dovezi radiografice de progresie a bolii conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1 (RECIST 1.1), un tratament anterior având ca țintă VEGF și status de performanță (SP) conform Grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) de 0 sau 1.

Pacienții au fost repartizați randomizat la unul dintre cele 3 brațe: lenvatinib 18 mg plus everolimus 5 mg, lenvatinib 24 mg sau everolimus 10 mg, folosind un raport de 1:1:1. Pacienții au fost stratificați în funcție de valorile hemoglobinei (≤ 13 g/dl față de > 13 g/dl, pentru bărbați, și $\leq 11,5$ g/dl față de $> 11,5$ g/dl, pentru femei) și valoarea corectată a concentrației serice de calciu (≥ 10 mg/dl față de < 10 mg/dl). Mediana dozei zilnice medii în brațul cu asociere per subiect a fost de lenvatinib 13,5 mg (75% din doza vizată de 18 mg) și de everolimus 4,7 mg (93,6% din doza vizată de 5 mg). Valoarea finală a dozei în brațul cu tratament de asociere a fost de 18 mg pentru 29% dintre pacienți, 14 mg pentru 31% dintre pacienți, 10 mg pentru 23% dintre pacienți, 8 mg pentru 16% dintre pacienți și 4 mg pentru 2% dintre pacienți.

Dintre cei 153 pacienți repartizați randomizat, 73% erau bărbați, vârsta mediană era de 61 ani, 37% aveau 65 ani sau peste, 7% aveau 75 ani sau peste și 97% erau caucazieni. Metastazele erau prezente la 95% din pacienți și boala avansată nerezecabilă era prezentă la 5%. Toți pacienții au avut SP ECOG la intrarea în studiu de 0 (55%) sau 1 (45%), cu o distribuție similară în cadrul celor 3 brațe de tratament. Riscul de rezultat terapeutic slab conform criteriilor Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) a fost observat la 39% dintre pacienții din brațul cu lenvatinib și everolimus, 44% în brațul cu lenvatinib și 38% în brațul cu everolimus. Riscul de rezultat terapeutic slab conform criteriilor International mRCC Database Consortium (IMDC) a fost observat la 20% dintre pacienții din brațul cu lenvatinib și everolimus, 23% în brațul cu lenvatinib și 24% în brațul cu everolimus. Timpul median de la diagnosticare până la prima doză a fost de 32 luni în brațul de tratament cu lenvatinib plus everolimus, 33 luni în brațul cu lenvatinib și 26 luni în brațul cu everolimus. Toți pacienții fuseseră tratați anterior cu un inhibitor al FCEV, 65% cu sunitinib, 23% cu pazopanib, 4% cu tivozanib, 3% cu bevacizumab și 2% fiecare cu sorafenib sau axitinib.

Măsura rezultatului primar de eficacitate, pe baza răspunsului tumoral evaluat de către investigator, a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) în brațul cu lenvatinib plus everolimus față de brațul cu everolimus și în brațul cu lenvatinib față de brațul cu everolimus. Alte măsuri ale rezultatului de eficacitate au inclus supraviețuirea globală (SG) și rata de răspuns obiectiv (RRO) evaluată de către investigator. Evaluările tumorale au fost efectuate conform RECIST 1.1.

Brațul cu lenvatinib și everolimus a indicat o ameliorare semnificativă statistic și de însemnătate clinică a SFPB comparativ cu brațul cu everolimus (vezi Tabelul 5 și Figura 1). Pe baza rezultatelor unei analize exploratorii post-hoc, efectuată la un număr limitat de pacienți din fiecare subgrup, efectul pozitiv asupra SFPB a fost observat indiferent ce terapie țintă pentru FCEV a fost utilizată: sunitinib (raportul riscului [RR] = 0,356 [ÎI 95%: 0,188, 0,674] sau alte terapii (RR = 0,350 [ÎI 95%: 0,148, 0,828]). De asemenea, brațul cu lenvatinib a indicat o ameliorare a SFPB comparativ cu everolimus. Supraviețuirea globală a fost mai lungă în brațul cu lenvatinib și everolimus (vezi Tabelul 5 și Figura 2). Studiul nu a avut o putere suficientă pentru analiza SG.

Efectul tratamentului de asociere asupra SFPB și RRO a fost confirmat și de o revizuire retrospectivă post-hoc independentă în regim orb a scanărilor. Brațul cu lenvatinib și everolimus a prezentat o ameliorare semnificativă statistic și de însemnătate clinică a SFPB comparativ cu brațul cu everolimus. Rezultatele pentru RRO au fost compatibile cu cele ale evaluărilor investigatorilor, 35,3% în brațul cu lenvatinib și everolimus, cu un răspuns complet și 17 răspunsuri parțiale; niciun subiect nu a avut răspuns obiectiv în brațul cu everolimus ($P < 0,0001$), ceea ce favorizează brațul cu lenvatinib și everolimus.

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea în carcinomul renocelular

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)^a conform evaluării investigatorului			
SFPB mediană în luni (ÎI95%)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Raportul riscului (ÎI95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valoarea p pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,0005	-	-
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)^a conform evaluării investigatorului			
SFPB mediană în luni (ÎI95%)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Raportul riscului (ÎI95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Valoarea p pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,003	-	-

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea în carcinomul renocelular

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Supraviețuirea globală^c			
Numărul de decese, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
SG mediană în luni (ÎI95%)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Raportul riscului (ÎI95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Rata răspunsului obiectiv, n (%) conform evaluării investigatorului			
Răspunsuri complete	1 (2)	0	0
Răspunsuri parțiale	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Rata de răspuns obiectiv	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Boală stabilă	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Durata răspunsului, luni, mediană (ÎI95%)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Evaluarea tumorală s-a bazat pe criteriile RECIST 1.1. Data de blocare a datelor = 13 iunie 2014

Procentajele se bazează pe numărul total de subiecți din setul complet de analiză, din cadrul grupului de tratament relevant.

ÎI, interval de încredere; NE, non-estimabil

^aEstimările punctuale se bazează pe metoda Kaplan-Meier și ÎI95% se bazează pe formula Greenwood folosind transformarea log-log.

^bRaportul riscului stratificat se bazează pe un model de regresie Cox, care a inclus tratamentul ca factor covariabil și hemoglobina și calcemia corectată ca straturi. S-a utilizat metoda Efron pentru corecția evenimentelor legate.

^cData de blocare a datelor = 31 iulie 2015

Figura 1 Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie (evaluarea investigatorului)

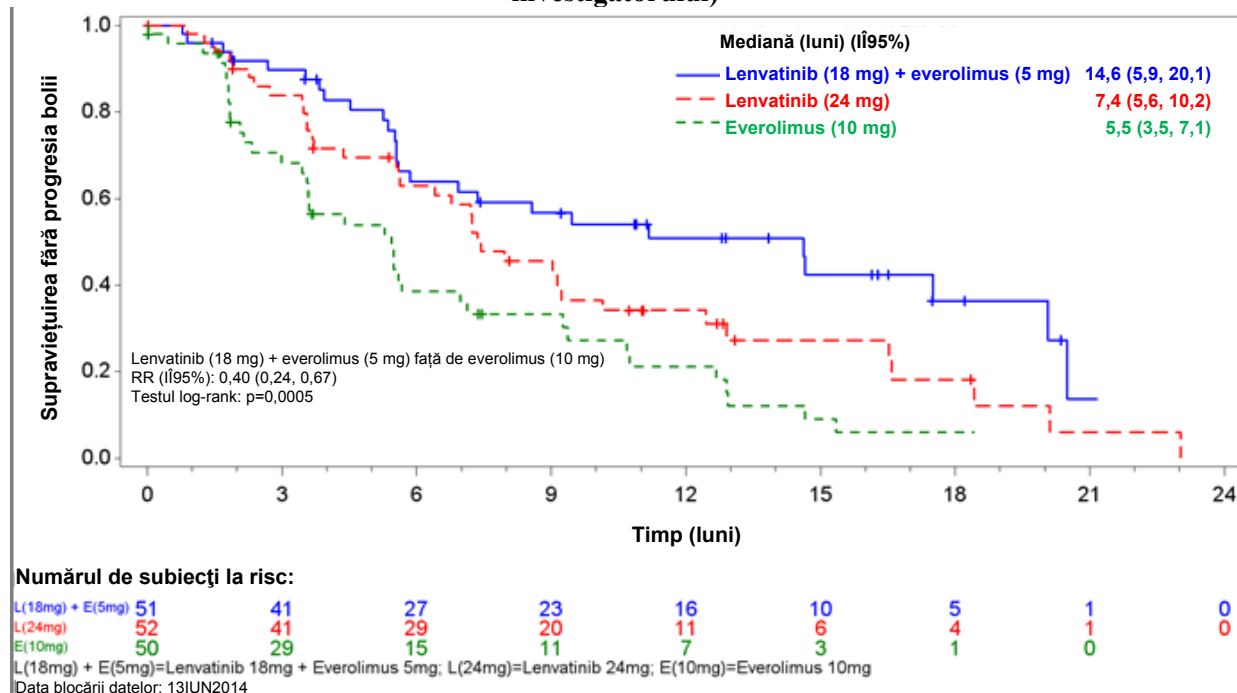
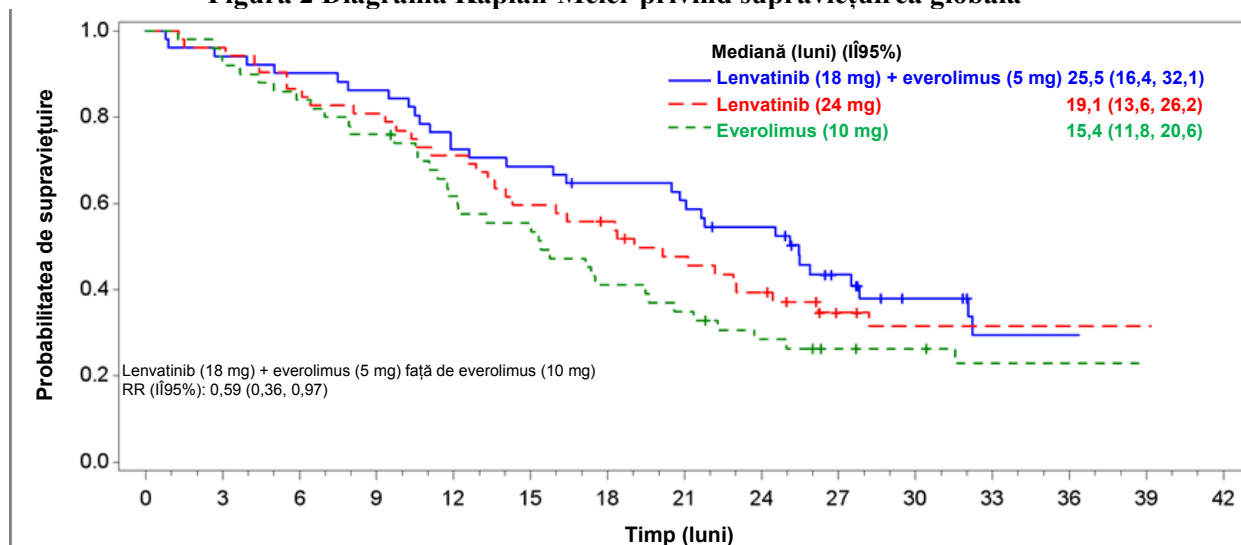


Figura 2 Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală



Numărul de subiecți la risc:

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

L(18mg) + E(5mg)=Lenvatinib 18mg + Everolimus 5mg; L(24mg)=Lenvatinib 24mg; E(10mg)=Everolimus 10mg
Data blocării datelor: 31IUL2015

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lenvatinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului renocelular (CRC).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai lenvatinib au fost studiați la subiecți adulți sănătoși, precum și la subiecți adulți cu insuficiență hepatică, insuficiență renală și tumori solide.

Absorbție

Lenvatinib se absoarbe rapid după administrarea pe cale orală, cu un t_{max} observat de obicei la 1 oră până la 4 ore de la administrarea dozei. Alimentele nu influențează gradul de absorbție, dar încetinesc rata absorbției. Atunci când se administrează alimente la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice maxime sunt întârziate cu 2 ore. Nu a fost determinată biodisponibilitatea absolută la om; cu toate acestea, datele provenite dintr-un studiu cu echilibru de masă sugerează că aceasta ar fi de aproximativ 85%.

Distribuție

Legarea *in vitro* a lenvatinib de proteinele plasmatice la om este crescută, fiind cuprinsă între 98% și 99% (0,3 - 30 $\mu\text{g/ml}$, mesilat). Lenvatinibul se leagă în principal de albumină și în măsură mai mică de alfa-1-acid glicoproteină și γ -globulină.

In vitro, raportul concentrației sânger-plasmă a lenvatinibului a fost cuprins între 0,589 și 0,608 (0,1 - 10 $\mu\text{g/ml}$, mesilat).

Studiile *in vitro* au arătat că lenvatinibul este un substrat pentru gp P și PRCS. Lenvatinib prezintă activitate inhibitorie minimă sau nu prezintă activitate inhibitorie față de transportul mediat de gp P și BCRP. În mod similar, nu s-a observat nicio inducere a exprimării ARNm al gp P. Lenvatinibul nu este un substrat pentru OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 sau PESB. În citozolul hepatic uman, lenvatinibul nu a inhibat activitatea aldehyd-oxidazei.

La pacienți, volumul median aparent de distribuție (V_z/F) al primei doze a fost cuprins între 50,5 l și 92 l și a fost în general constant pentru grupe de doze cuprinse între 3,2 mg și 32 mg. Volumul median aparent de distribuție analog la starea de echilibru (V_z/F_{ss}) a fost de asemenea constant în general și a fost cuprins între 43,2 l și 121 l.

Metabolizare

In vitro, s-a demonstrat că citocromul P450 3A4 este izoforma predominantă (>80%) implicată în metabolizarea lenvatinibului mediată de citocromul P450. Cu toate acestea, datele *in vivo* au indicat o contribuție semnificativă a căilor non-mediate de citocromul P450 în metabolizarea globală a lenvatinib. În consecință, *in vivo*, inductorii și inhibitorii CYP 3A4 au avut un efect minim asupra expunerii la lenvatinib (vezi pct. 4.5).

La nivelul microzomilor hepatici umani, forma demetilată a lenvatinibului (M2) a fost identificată ca fiind metabolitul principal. M2' și M3', metaboliții principali detectați în materii fecale la om, au fost formați din M2 și, respectiv, lenvatinib, prin intermediul aldehyd oxidazei.

În probele de plasmă recoltate pe o perioadă de până la 24 ore după administrare, lenvatinib a reprezentat 97% din radioactivitate în radiocromatograme plasmatice, în timp ce metabolitul M2 a reprezentat un procent suplimentar de 2,5%. Pe baza $ASC_{(0-inf)}$, lenvatinib a reprezentat 60% și, respectiv, 64% din radioactivitatea totală în plasmă și sânge.

Datele din cadrul unui studiu privind echilibrul de masă/excreția la om indică faptul că lenvatinib este intens metabolizat la om. Căile de metabolizare principale identificate la om au fost oxidarea prin intermediul aldehyd oxidazei, demetilarea prin intermediul CYP3A4, conjugarea glutationului cu eliminarea grupului O-aryl (fracțiunea clorfenilică) și asocieri ale acestor căi, urmate de metabolizări ulterioare (de exemplu glucuronoconjugare, hidroliza fracțiunii glutationice, degradarea fracțiunii cisteinice și rearanjarea intramoleculară a cisteinilglicinei și a conjugărilor cisteinici cu dimerizare ulterioară). Aceste căi metabolice *in vivo* confirmă datele obținute în cadrul studiilor *in vitro* utilizând biomateriale de origine umană.

Studii in vitro cu privire la transportori

Vezi pct. Distribuție.

Eliminare

Concentrațiile plasmatice scad bioexponențial în urma C_{max} . Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al lenvatinib este de aproximativ 28 ore.

După administrarea lenvatinib marcat radioactiv la 6 pacienți cu tumori solide, aproximativ două treimi și o pătrime din marcarea radioactivă au fost eliminate în materii fecale și, respectiv, în urină. Metabolitul M3 a fost analitul predominant în excreții (~17% din doză), urmat de M2' (~11% din doză) și M2 (~4,4% din doză).

Liniaritate/Non-liniaritate

Proportionalitatea și acumularea dozei

La pacienții cu tumori solide cărora li s-au administrat doze unice și multiple de lenvatinib o dată pe zi, expunerea la lenvatinib (C_{max} și ASC) a crescut direct proporțional cu doza administrată în intervalul cuprins între 3,2 mg și 32 mg o dată pe zi.

Lenvatinib prezintă acumulare minimă la starea de echilibru. Peste acest interval, indicele median de acumulare (Rac) a fost cuprins între 0,96 (20 mg) și 1,54 (6,4 mg).

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de 10 mg, farmacocinetica lenvatinib a fost studiată la 6 subiecți, fiecare cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Child-Pugh A și, respectiv, Child-Pugh B). O doză de 5 mg a fost evaluată la 6 subiecți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C). Grupul de control

a fost constituit din opt subiecți sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic, cărora li s-a administrat o doză de 10 mg. Timpul de înjumătățire plasmatică median a fost comparabil la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, ca și la cei cu funcție hepatică normală, și a fost cuprins între 26 ore și 31 ore. Procentul dozei de lenvatinib excretat în urină a fost scăzut în toate cohortele (< 2,16% în cohortele de tratament).

Expunerea la lenvatinib, pe baza datelor ASC_{0-t} și ASC_{0-inf} , ajustate în funcție de doză, a fost de 119%, 107%, și 180% față de valorile normale pentru subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și, respectiv, severă. Nu se cunoaște dacă există modificări privind legarea de proteinele plasmatice la subiecții cu insuficiență hepatică. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Afectarea funcțiilor renale

După administrarea unei doze unice de 24 mg, farmacocinetica lenvatinib a fost studiată la 6 subiecți, fiecare cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, și a fost comparată cu farmacocinetica a 8 subiecți sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Nu au fost studiați subiecții cu boală renală în stadiul terminal.

Expunerea la lenvatinib, pe baza datelor ASC_{0-inf} , a fost de 101%, 90% și 122% pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții normali. Nu se cunoaște dacă există modificări privind legarea de proteinele plasmatice la subiecții cu insuficiență renală. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Vârstă, sex, greutate corporală, rasă

Pe baza analizei farmacocinetice a unei populații de pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib până la 24 mg o dată pe zi, vârsta, sexul, greutatea corporală și rasa (japonezi comparativ cu alții, caucazieni comparativ cu alții) nu au avut efecte semnificative asupra clearance-ului (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost studiați pacienții copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate (până la 39 săptămâni), lenvatinib a provocat modificări toxicologice în diferite organe și țesuturi, legate de efectele farmacologice preconizate ale lenvatinib, incluzând glomerulopatie, hipocelularitate testiculară, atrezie foliculară ovariană, modificări gastro-intestinale, modificări osoase, modificări la nivelul glandei suprarenale (la șobolan și câine), și leziuni arteriale (necroză fibrinoidă arterială, degenerare medială, sau hemoragie) la șobolan, câine și maimuțe cynomolgus. La șobolan, câine și maimuță au fost de asemenea observate concentrații crescute ale transaminazelor asociate cu semne de hepatotoxicitate. La toate speciile animale investigate a fost observată reversibilitatea modificărilor toxicologice la sfârșitul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

Genotoxicitate

Lenvatinib nu a fost genotoxic.

Nu s-au efectuat studii cu lenvatinib cu privire la carcinogenicitate.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu s-au efectuat studii specifice cu lenvatinib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate la animale, au fost observate modificări testiculare (hipocelularitatea epiteliului seminifer) și ovariene (atrezie foliculară) la expuneri de 11 până la 15 ori mai mari (la șobolan) sau de 0,6 până la 7 ori mai mari (la maimuță) decât expunerea clinică anticipată (pe baza ASC) la doza maximă tolerată la om. Aceste aspecte au fost reversibile la sfârșitul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

Administrarea lenvatinib în timpul organogenezei a determinat letalitate embrionară și teratogenitate la șobolan (anomalii fetale externe și scheletice) la expuneri inferioare expunerii clinice (pe baza ASC) la doza maximă tolerată la om, și la iepure (anomalii fetale externe, viscerale sau scheletice) pe baza suprafeței corporale; mg/m² la doza maximă tolerată la om. Aceste date indică faptul că lenvatinib are potențial teratogen, probabil legat de activitatea farmacologică a lenvatinib ca medicament antiangiogen.

Lenvatinib și metabolii acestuia se excretă în lapte la șobolan.

Studii de toxicitate la animale tinere

Mortalitatea a fost cauzată de toxicitatea limitantă a dozei la șobolani tineri, la care administrarea dozei a început în ziua 7 după naștere (ZDN) sau ZDN21 și a fost observată la expuneri de 125 sau, respectiv, de 12 ori mai mici comparativ cu expunerea la care a fost observată mortalitatea la șobolani adulți, ceea ce sugerează o sensibilitate crescută la toxicitate, pe măsura scăderii vârstei. Ca urmare, mortalitatea poate fi atribuită complicațiilor legate de leziunile duodenale primare, cu contribuția posibilă a toxicităților suplimentare în organele țintă imature.

Toxicitatea lenvatinib a fost mai accentuată la șobolani mai tineri (administrarea dozei începută în ZDN7) comparativ cu cei la care administrarea dozei a început în ZDN21, iar mortalitatea și unele efecte toxice au fost observate mai devreme la șobolani tineri, la doze de 10 mg/kg, comparativ cu șobolani adulți la care s-a administrat aceeași doză. De asemenea, la șobolani tineri s-au observat retard de creștere, întârzierea secundară a dezvoltării fizice și leziuni care pot fi atribuite efectelor farmacologice (la nivelul incisivilor, femurului [placa de creștere epifizară], rinichilor, glandelor suprarenale și duodenului).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Carbonat de calciu

Manitol

Celuloză microcristalină

Hidroxiopropilceluloză

Hidroxiopropilceluloză cu grad de substituție redus

Talc

Învelișul capsulei

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din poliamidă/aluminiu/PVC/aluminiu care conțin 10 capsule. Fiecare cutie conține 30 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În vederea evitării expunerii repetate la conținutul capsulei, persoanele care îngrijesc pacientul nu trebuie să deschidă capsula.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 august 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Marea Britanie

Sau

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kisplyx 4 mg capsule
lenvatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține lenvatinib 4 mg (sub formă de mesilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1128/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kisplyx 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisplyx 4 mg capsule
lenvatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisplyx 10 mg capsule
lenvatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține lenvatinib 10 mg (sub formă de mesilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1128/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisplyx 10 mg capsule
lenvatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Kisplyx 4 mg capsule Kisplyx 10 mg capsule

lenvatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Kisplyx și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kisplyx
3. Cum să luați Kisplyx
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kisplyx
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kisplyx și pentru ce se utilizează

Ce este Kisplyx

Kisplyx este un medicament care conține substanța activă lenvatinib. Acesta este utilizat în asociere cu everolimus pentru tratamentul pacienților cu cancer de rinichi avansat (carcinom renocelular avansat) la care alte tratamente (așa numitele „terapii care au ca țintă VEGF”) nu au ajutat la oprirea bolii.

Cum acționează Kisplyx

Kisplyx blochează acțiunea unor proteine numite receptori ai tirozin kinazei (RTK), implicați în dezvoltarea unor noi vase de sânge care alimentează aceste celule cu oxigen și nutrienți pentru a le ajuta să crească. Aceste proteine pot fi prezente în mari cantități în celulele canceroase și, prin blocarea acțiunii acestora, Kisplyx poate încetini rata de multiplicare a celulelor canceroase și de creștere a tumorii și poate contribui la întreruperea aportului de sânge de care au nevoie celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kisplyx

Nu luați Kisplyx:

- dacă sunteți alergic la lenvatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct.6).
- dacă alăptați (vezi mai jos pct. „Contracepția, sarcina și alăptarea”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Kisplyx adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți tensiune arterială crescută
- sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă (vezi mai jos pct. „Contracepția, sarcina și alăptarea”).
- aveți antecedente de boli de inimă sau accident vascular cerebral.
- aveți probleme de ficat sau rinichi
- vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală sau radioterapie
- trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare încetarea tratamentului cu Kisplyx, dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, deoarece Kisplyx poate să afecteze vindecarea rănilor. Tratamentul cu Kisplyx poate fi reluat după ce se constată că rănilor s-au vindecat corespunzător.
- aveți vârsta peste 75 ani
- aparțineți unui alt grup etnic în afara celui caucazian sau asiatic
- aveți greutatea sub 60 kg
- ați avut în trecut canale de comunicare anormale (numite fistule) între diferite organe ale corpului sau între un organ și piele.

Înainte să luați Kisplyx, medicul dumneavoastră vă poate efectua unele analize de sânge, de exemplu poate să vă verifice tensiunea arterială și funcționarea ficatului sau rinichilor și pentru a vedea cât de scăzute sunt concentrațiile de sare și cât de crescute sunt concentrațiile de hormon de stimulare tiroidiană din sânge. Medicul dumneavoastră va discuta despre rezultatele acestor teste cu dumneavoastră și va decide dacă vi se poate administra Kisplyx. Este posibil să aveți nevoie de tratament suplimentar cu alte medicamente, de scăderea dozei de Kisplyx, sau să fie necesară o atenție deosebită din cauza riscului crescut de reacții adverse.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Kisplyx.

Copii și adolescenți

Kisplyx nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți. Nu se cunosc efectele Kisplyx la persoane cu vârsta sub 18 ani.

Kisplyx împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include preparate din plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Contracepția, sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Utilizați măsuri contraceptive cu eficacitate crescută în timp ce luați acest medicament și timp de cel puțin o lună după terminarea tratamentului.
- Nu luați Kisplyx dacă intenționați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului. Acest lucru este necesar deoarece medicamentul poate avea efecte dăunătoare grave asupra fătului.
- Dacă rămâneți gravidă în timp ce vi se administrează tratament cu Kisplyx, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să vă decideți dacă tratamentul trebuie continuat.
- Nu alăptați dacă luați Kisplyx. Acest lucru este necesar deoarece medicamentul trece în laptele uman și poate avea efecte dăunătoare grave asupra copilului alăptat.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Kisplyx poate provoca reacții adverse care pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit sau obosit.

3. Cum să luați Kisplyx

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate de medicament trebuie să luați

- Doza zilnică recomandată de Kisplyx este de 18 mg o dată pe zi (o capsulă de 10 mg și două capsule de 4 mg) în asociere cu un comprimat de everolimus 5 mg o dată pe zi.
- Dacă aveți probleme de ficat sau de rinichi severe, doza recomandată de Kisplyx este de 10 mg o dată pe zi (1 capsulă de 10 mg) în asociere cu un comprimat de everolimus 5 mg o dată pe zi.
- Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza dacă manifestați reacții adverse.

Administrarea acestui medicament

- Puteți lua capsulele cu sau fără alimente.
- Înghițiți capsulele întregi, cu apă sau dizolvate. Pentru a le dizolva, turnați o lingură de apă sau suc de mere într-un pahar mic și puneți capsulele în lichid fără a le sparge sau a le sfărâma. Lăsați-le timp de cel puțin 10 minute, apoi amestecați timp de cel puțin 3 minute pentru a dizolva învelișul capsulelor. Beți amestecul. După ce beți amestecul, adăugați aceeași cantitate de apă sau suc de mere, amestecați și înghițiți.
- Luați capsulele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Persoanele care vă îngrijesc nu trebuie să deschidă capsulele pentru a evita expunerea la conținutul capsulei.

Cât timp trebuie să luați Kisplyx

De obicei veți continua să luați acest medicament atâta timp cât obțineți un beneficiu clinic.

Dacă luați mai mult Kisplyx decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Kisplyx decât trebuie, discutați imediat cu un medic sau cu un farmacist. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Kisplyx

Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza uitată.

Ce anume trebuie să faceți dacă ați uitat să vă luați doza depinde de timpul necesar până la administrarea dozei următoare.

- Dacă sunt cel puțin 12 ore până la doza următoare: luați doza omisă imediat ce vă aduceți aminte. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la doza următoare: săriți doza omisă. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse – se poate să aveți nevoie de tratament medical urgent:

- senzație de amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului, durere de cap severă, convulsii, confuzie, dificultăți de vorbire, modificări ale vederii sau senzație de amețeală - acestea pot fi semne de accident vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului, sau efectul asupra creierului în cazul unei creșteri severe a tensiunii arteriale.
- durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul brațelor, spatelui, gâtului sau mandibulei, respirație dificilă, bătăi ale inimii rapide sau neregulate, tuse, culoare vineție a buzelor sau degetelor, senzație de oboseală foarte intensă – acestea pot fi semne ale unei

probleme de inimă, ale prezenței unui cheag de sânge în plămâni sau ale unei scurgeri de aer din plămân în piept, care împiedică umflarea plămânului dumneavoastră.

- durere severă la nivelul burții (abdomenului) - aceasta poate fi cauzată de prezența unei perforații la nivelul peretelui intestinului sau a unei fistule (o gaură la nivelul intestinului care comunică printr-un pasaj de forma unui tub cu o altă parte a corpului sau a pielii).
- scaune negre ca smoala, scaune cu sânge sau tuse cu sânge - acestea pot fi semnele unei sângerări în interiorul corpului.
- diaree, greață și vărsături - acestea sunt reacții adverse foarte frecvente și pot deveni grave dacă vă provoacă deshidratare, ceea ce poate duce la insuficiență renală. Medicul dumneavoastră vă poate da medicamente pentru a reduce aceste reacții adverse.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- tensiune arterială crescută sau scăzută
- scădere a poftei de mâncare sau scădere în greutate
- greață și vărsături, constipație, diaree, durere abdominală, indigestie
- senzație de oboseală foarte intensă sau slăbiciune
- răgușeală
- umflare la nivelul picioarelor
- erupție trecătoare pe piele
- senzație de uscăciune, durere sau inflamație la nivelul gurii, senzație neobișnuită a gustului
- durere articulară sau musculară
- senzație de amețelă
- cădere a părului
- sângerare (cel mai frecvent sângerare din nas, dar și alte tipuri de sângerare, cum sunt prezența de sânge în urină, apariția de vânătăi, sângerare la nivelul gingiilor sau peretelui intestinal)
- probleme de somn
- concentrații crescute ale proteinelor în urină și infecții urinare (frecvență crescută de urinare și durere la urinare)
- durere de cap și de spate
- înroșire, sensibilitate sau umflături la nivelul pielii mâinilor și picioarelor (sindromul mână-picior)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru concentrațiile de potasiu (scăzute) și de calciu (scăzute), colesterol (concentrații crescute) și hormon de stimulare tiroidiană (concentrații crescute)
- tiroidă cu activitate scăzută (oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig, piele uscată)
- concentrații scăzute ale trombocitelor în sânge care pot duce la vânătăi și dificultate de vindecare a rănilor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- pierderi ale lichidelor corpului (deshidratare)
- palpitații
- uscăciune, îngroșare sau mâncărime la nivelul pielii
- senzație de balonare sau prezență de gaze în intestin
- probleme de inimă sau cheaguri de sânge în plămâni (dificultăți de respirație, durere la nivelul pieptului) sau în alte organe
- greață
- accident vascular cerebral
- inflamație a vezicii biliare
- fistulă anală (un mic canal care se formează între anus și pielea din jurul acestuia)

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru enzimele hepatice, globule sangvine albe (scăzute), magneziu (concentrații scăzute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția renală și insuficiența renală
- creștere a concentrațiilor de lipază și amilază (enzime implicate în digestie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecție dureroasă sau iritație în jurul anusului
- accident vascular cerebral minor
- leziune la nivelul ficatului
- durere severă în partea superioară stângă a abdomenului, care poate fi asociată cu febră, frisoane, greață și vărsături.
- inflamație a pancreasului
- probleme la vindecarea rănilor
- durere severă la nivelul spatelui, pieptului sau abdomenului, asociată unei rupturi a peretelui aortei și sângerări interne

Frecvență necunoscută (următoarele reacții adverse au fost raportate de la punerea pe piață a lenvatiniului, dar frecvența apariției lor este necunoscută)

- alte tipuri de fistule (o comunicare anormală între diferite organe din corp sau de la piele la o structură anatomică, cum sunt gâtul și traheea). Simptomele depind de locul apariției fistulei. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome noi sau neobișnuite, cum este tusea la înghițire.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kispilyx

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kispilyx

- Substanța activă este lenvatinib.
 - Kispilyx 4 mg capsule: Fiecare capsulă conține lenvatinib 4 mg (sub formă de mesilat).
 - Kispilyx 10 mg capsule: Fiecare capsulă conține lenvatinib 10 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt carbonat de calciu, manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză cu grad de substituție redus, talc. Învelișul capsulei conține hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid de fer galben (E172), oxid de fer roșu (E172). Cerneala pentru inscripționare conține șelac, oxid negru de fer (E172), hidroxid de potasiu, propilenglicol.

Cum arată Kisplyx și conținutul ambalajului

- Kisplyx 4 mg capsule: corp și capac de culoare roșu-gălbuie, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționat cu cerneală de culoare neagră cu „E” pe capac și cu „LENV 4 mg” pe corpul capsulei.
- Kisplyx 10 mg capsule: corp de culoare galbenă și capac de culoare roșu-gălbuie, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționat cu cerneală de culoare neagră cu „E” pe capac și cu „LENV 10 mg” pe corpul capsulei.
- Capsulele sunt distribuite în blistere din poliamidă/aluminiu/PVC, acoperite cu folie de aluminiu perforabilă, în cutii cu 30 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Marea Britanie.

Sau

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.