

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly
Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg lenvatinibu (vo forme mesylátu).

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenvatinibu (vo forme mesylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly

Kapsula so žltočerveným telom a žltočerveným viečkom, dlhá približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečkua „LENV 4 mg“ na tele.

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

Kapsula so žltým telom a žltočerveným viečkom, dlhá približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečkua „LENV 10 mg“ na tele.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kisplyx je indikovaný v kombinácii s everolimom na liečbu dospelých pacientov s karcinómom z obličkových buniek (*renal cell carcinoma* – RCC) po jednej predchádzajúcej terapii namierenej proti vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru (*vascular endothelial growth factor* – VEGF).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Kisplyxom sa má začať a prebiehať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s protinádorovou liečbou.

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 18 mg (jedna 10 mg kapsula a dve 4 mg kapsuly) jedenkrát denne v kombinácii s 5 mg everolimom jedenkrát denne. Podľa potreby sa má denná dávka lenvatinibu a ak je potrebné, aj everolimom, modifikovať podľa plánu pre riadenie pomeru dávky a toxicity (pozri nižšie časť Úprava dávkovania).

Ak pacient neužije dávku a následne ju nemôže užiť v priebehu 12 hodín, dávka sa má vynechať. Ďalšia dávka sa má užiť v zvyčajnom čase podania.

Liečba má pokračovať dovtedy, kým je klinicky prínosná alebo pokiaľ sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Pri výskyte nauzey, vracania a hnačky sa má začať s ich optimálnou liečbou, skôr ako sa pristúpi k prerušeniu liečby alebo k zníženiu dávky lenvatinibu. Avšak gastrointestinálnu toxicitu treba aktívne liečiť tak, aby sa znížilo riziko rozvoja poruchy renálnych funkcií alebo renálneho zlyhania (pozri časť 4.4, Renálne zlyhanie a porucha renálnych funkcií).

Úprava dávkovania

Zvládnutie niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie, úpravu alebo ukončenie kombinovanej liečby (pozri časť 4.4). Mierne až stredne závažné nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) obyčajne oprávňujú k prerušeniu kombinovanej liečby, iba pokiaľ sú pre pacienta netolerovateľné napriek optimálnemu nastaveniu liečby. Závažné (napr. stupeň 3) alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie vyžadujú prerušenie liečby kombináciou liekov do zmiernenia reakcie na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu.

U toxicít, ktoré sa považujú za spojené s liečbou lenvatinibom (pozri tabuľku 1), sa má po odoznení alebo zlepšení nežiaducej reakcie na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu liečbu pokračovať so zníženou dávkou podľa tabuľky 2.

U toxicít, ktoré sa považujú za spojené s everolimom, sa má prerušiť liečba, znížiť dávkovanie na obden alebo sa má liečba ukončiť (pozri súhrn charakteristických vlastností everolimu pre radu o špecifických nežiaducich reakciách).

U toxicít, ktoré sa považujú za spojené s liečbou lenvatinibom a everolimom, sa má pred znížením dávky everolimu znížiť dávka lenvatinibu (pozri tabuľku 2).

Pri život ohrozujúcich nežiaducich reakciách (napr. stupeň 4) sa má liečba ukončiť s výnimkou laboratórnych abnormalít, ktoré sa nepovažujú za život ohrozujúce a pri nich sa má postupovať ako pri závažných reakciách (napr. stupeň 3).

Stupne nežiaducich účinkov sú stanovené na základe spoločných kritérií pre terminológiu vedľajších účinkov (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) podľa Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute*, NCI).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie vyžadujúce úpravu dávkovania lenvatinibu

Nežiaduce reakcie	Závažnosť	Opatrenie	Zníženie dávky a pokračovanie v podávaní lenvatinibu
Hypertenzia	Stupeň 3 (napriek optimálnej antihypertenzívnej liečbe)	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0, 1 alebo 2. Pozri podrobné odporúčané postupy v tabuľke 3 v časti 4.4.
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Proteinúria	≥ 2 g/24 hod	Prerušiť	Po odoznení na menej ako 2 g/24 hod
Nefrotický syndróm	-----	Ukončiť	Nepokračovať
Porucha renálnych funkcií alebo renálne zlyhanie	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4*	Ukončiť	Nepokračovať
Porucha srdcovej činnosti	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
PRES/RPLS	Akýkoľvek stupeň	Prerušiť	Zvážiť pokračovanie podávania zníženej dávky pri odoznení na stupeň 0-1
Hepatotoxicita	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4*	Ukončiť	Nepokračovať
Artériové tromboembólie	Akýkoľvek stupeň	Ukončiť	Nepokračovať
Krvácanie	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie vyžadujúce úpravu dávkovania lenvatinibu

Nežiaduce reakcie	Závažnosť	Opatrenie	Zníženie dávky a pokračovanie v podávaní lenvatinibu
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Gastrointestinálna perforácia alebo fistula	Stupeň 3	Prerušiť	Odoznie na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Non-GI fistula	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Predĺženie QT intervalu	>500 ms	Prerušiť	Po odoznení do <480 ms alebo do pôvodného stavu
Hnačka	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4 (napriek liečbe)	Ukončiť	Nepokračovať

*Laboratórne abnormality stupňa 4, ktoré sa nepovažujú za život ohrozujúce, možno liečiť ako závažné reakcie (napr. stupňa 3)

Tabuľka 2 Úprava dávky podľa odporúčanej dennej dávky lenvatinibu ^a

Úroveň dávky	Denná dávka	Počet kapsúl
Odporúčaná denná dávka	18 mg perorálne jedenkrát denne	Jedna 10 mg kapsula plus dve 4 mg kapsuly
Prvá redukcia dávky	14 mg perorálne jedenkrát denne	Jedna 10 mg kapsula plus jedna 4 mg kapsula
Druhá redukcia dávky	10 mg perorálne jedenkrát denne	Jedna 10 mg kapsula
Tretia redukcia dávky	8 mg perorálne jedenkrát denne	Dve 4 mg kapsuly

^a: Pre nižšiu dávku ako 8 mg nie je dostatok údajov.

Osobitné skupiny pacientov

Údaje s kombináciou nie sú dostupné pre väčšinu osobitných skupín pacientov. Nasledujúce informácie sú odvodené z klinických skúseností so samotným lenvatinibom u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy (*differentiated thyroid cancer* – DTC; pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima).

Všetci pacienti okrem tých so závažnou poruchou hepatálnych alebo renálnych funkcií (pozri nižšie) majú začať liečbu s odporúčanou dávkou 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu jedenkrát denne a tá sa má následne upravovať podľa individuálnej znášanlivosti.

Pacienti s hypertenziou

Pred liečbou lenvatinibom má byť krvný tlak dostatočne kontrolovaný a počas liečby sa má pravidelne sledovať (pozri časť 4.4). Pozri tiež časť 4.8 Ďalšie osobitné skupiny pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Údaje s kombináciou u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné. U pacientov s miernou poruchou (Child-Pugh A) alebo stredne závažnou poruchou (Child-Pugh B) hepatálnej funkcie nie je úprava úvodnej dávky kombinácie potrebná. U pacientov so závažnou poruchou hepatálnej funkcie (Child-Pugh C) sa odporúča úvodná dávka lenvatinibu 10 mg jedenkrát denne v kombinácii s dávkou everolimu, ktorá sa odporúča pacientom so závažnou poruchou hepatálnej funkcie v súhrne charakteristických vlastností lieku pre everolimus. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. Kombinácia sa má užívať u pacientov so závažnou poruchou hepatálnej funkcie iba ak je očakávaný prínos vyšší ako riziko. Pozri tiež časť 4.8 Ďalšie osobitné skupiny pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou renálnych funkcií nie je úprava úvodnej dávky na základe renálnej funkcie potrebná. U pacientov so závažnou poruchou renálnych funkcií sa odporúča úvodná dávka 10 mg lenvatinibu s 5mg everolimu jedenkrát denne. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia

obličiek sa klinické štúdie s lenvatinibom nerobila preto sa podávanie lenvatinibu u týchto pacientov neodporúča. Pozri tiež časť 4.8 Ďalšie osobitné skupiny pacientov.

Starší pacienti

V súvislosti s vekom nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. O použití lenvatinibu u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené údaje (pozri tiež časť 4.8 Ďalšie osobitné skupiny pacientov).

Pediatrická populácia

Lenvatinib sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky kvôli možným bezpečnostným rizikám, ktoré sa zistili v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3). Bezpečnosť a účinnosť lenvatinibu u detí vo veku 2 až < 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Rasa

V súvislosti s rasou nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky (pozri časť 5.2). O použití lenvatinibu u pacientov iných rás ako kaukazskej alebo ázijskej sú obmedzené údaje (pozri tiež časť 4.8 Ďalšie osobitné skupiny pacientov).

Telesná hmotnosť pod 60 kg

V súvislosti s telesnou hmotnosťou sa nevyžaduje žiadna úprava úvodnej dávky. U pacientov s RCC s telesnou hmotnosťou pod 60 kgsú k dispozícii iba obmedzené údaje (pozri tiež časť 4.8 Ďalšie osobitné skupiny pacientov).

Pacienti s vysokým výkonnostným stavom podľa ECOG

Pacienti s výkonnostným stavom (*performance status*) podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) s hodnotou 2 alebo vyššou boli vylúčení zo štúdie RCC (pozri časť 5.1). Pomer prínosu a rizika sa u týchto pacientov nehodnotil.

Spôsob podávania

Lenvatinib je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú užívať každý deň v rovnaký čas, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Kapsuly sa môžu prehĺtať celé a zapiť vodou. Opatrovatelia by nemali kapsuly otvárať, aby nedošlo k opakovanej expozícii obsahom kapsuly.

Alternatívne sa môže kapsula lenvatinibu bez lámania alebo drvenia pridať do malého pohára s lyžicou vody alebo jablkového džúsu, aby vznikla suspenzia. Kapsuly musia zostať v tekutine najmenej 10 minút a tekutina sa musí miešať najmenej 3 minúty, aby sa rozpustil obal kapsuly. Zmes sa musí prehltnúť. Po vypití sa musí do pohára pridať rovnaké množstvo vody alebo jablkového džúsu (jednu polievkovú lyžicu) a niekoľkokrát rozvrieť obsah pohára. Pridaná tekutina sa musí vypiť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia

U pacientov liečených lenvatinibom sa zvyčajne krátko po začatí liečby pozorovala hypertenzia (pozri časť 4.8, Popis vybraných nežiaducich reakcií). Krvný tlak (TK) by mal byť pred začatím liečby lenvatinibom dostatočne kontrolovaný a pacienti so známou hypertenziou by mali užívať stabilnú dávku antihypertenzív najmenej 1 týždeň pred začatím liečby lenvatinibom. Boli hlásené závažné komplikácie zle liečenej hypertenzie vrátane disekcie aorty. Včasné zistenie a účinné zvládnutie hypertenzie je dôležité na predchádzanie potreby prerušiť alebo redukovat dávku lenvatinibu. Liečba antihypertenzívami by sa mala začať hneď, ako sa potvrdí zvýšený tlak krvi. TK by sa mal sledovať po jednom týždni liečby lenvatinibom, potom každé dva týždne prvých 2 mesiacov a následne v mesačnom intervale. Výber antihypertenzívnej liečby by mal zohľadniť klinický stav každého pacienta a mal by byť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi. U pacientov s normálnym tlakom krvi by sa pred liečbou lenvatinibom malo po zistení zvýšeného tlaku krvi začať

s monoterapiou liekom z jednej z tried antihypertenzív. U pacientov s existujúcou antihypertenzívnou liečbou sa môže, ak je to vhodné, pristúpiť k zvýšeniu dávky aktuálnej medikácie alebo sa môže k liečbe pridať jedno alebo viac antihypertenzív z rozdielnej triedy. V prípade potreby hypertenziu liečte podľa odporúčenia v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Odporúčané postupy pre zvládnutie hypertenzie

Hodnota tlaku krvi (TK)	Odporúčený postup
Systolický TK od ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg alebo diastolický TK od ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg	Pokračovať s lenvatinibom a začať antihypertenzívnu liečbu, ak ešte nebola začatá ALEBO Pokračovať s lenvatinibom a zvýšiť dávku súčasnej antihypertenzívnej liečby alebo pridať ďalšie antihypertenzíva
Systolický TK od ≥ 160 mmHg alebo diastolický TK od ≥ 100 mmHg napriek optimálnej antihypertenzívnej liečbe	1. Nepodať lenvatinib 2. Keď systolický TK klesne ≤ 150 mmHg, diastolický TK ≤ 95 mmHg a pacient je nastavený na stabilnú dávku antihypertenzív najmenej 48 hodín, opäť podať lenvatinib v redukovanej dávke (pozri časť 4.2)
Život ohrozujúce následky (malígna hypertenzia, neurologické poruchy alebo hypertenzná kríza)	Je nutná urgentná intervencia. Vysadiť lenvatinib a začať patričnú liečbu.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby lenvatinibom a mesiac po skončení liečby používať vysokoúčinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Zatiaľ nie je známe, či lenvatinib zvyšuje riziko tromboembolických príhod pri kombinácii s perorálnou antikoncepciou.

Proteinúria

U pacientov liečených lenvatinibom sa zvyčajne krátko po začatí liečby pozorovala proteinúria (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Bielkoviny v moči je treba pravidelne sledovať. Ak je proteinúria papierikovým testom $\geq 2+$, môže byť potrebné prerušiť podávanie, upraviť dávku alebo liečbu ukončiť (pozri časť 4.2). Prípady nefrotického syndrómu boli hlásené u pacientov užívajúcich lenvatinib. V prípade nefrotického syndrómu sa má liečba lenvatinibom ukončiť.

Renálne zlyhanie alebo porucha renálnych funkcií

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovali prípady poruchy renálnych funkcií a renálne zlyhanie (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Primárnym rizikovým faktorom bola dehydratácia a/alebo hypovolémia v dôsledku gastrointestinálnej toxicity. Gastrointestinálnu toxicitu treba aktívne liečiť, aby sa znížilo riziko poruchy renálnych funkcií alebo renálneho zlyhanie. Opatrnosť je nutná u pacientov dostávajúcich liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém kvôli potenciálne vyššiemu riziku akútneho zlyhania obličiek pri kombinovanej liečbe. Ďalej môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

U pacientov so závažnou poruchou renálnych funkcií je potrebné upraviť úvodnú dávku lenvatinibu (pozri časti 4.2. a 5.2).

Porucha činnosti srdca

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovali porucha činnosti srdca (< 1 %) a znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U pacientov treba sledovať klinické príznaky alebo známky kardiálnej dekompenzácie. V takom prípade môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Reverzibilný posteriorný encefalopatický syndróm (*posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES*) / Reverzibilný posteriorný leukoencefalopatický syndróm (*reversible posterior leucoencephalopathy syndrome– RPLS*)

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozoroval PRES, tiež známy ako RPLS (< 1 %; pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). PRES je neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať bolesťami hlavy, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou, zmenenými mentálnymi funkciami, slepotou a inými zrakovými alebo neurologickými poruchami. Môže byť prítomná aj mierna alebo závažná hypertenzia. Na potvrdenie diagnózy PRES je potrebná magnetická rezonancia. Na kontrolu tlaku krvi sa majú prijať primerané opatrenia (pozri časť 4.4 Hypertenzia). U pacientov so známkami alebo symptómami PRES môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené nežiaduce reakciespojené s poruchami pečeneových funkcií, so zvýšením alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a sérového bilirubínu. U pacientov užívajúcich lenvatinib bolo hlásené hepatálne zlyhanie a akútna hepatitída (< 1 %; pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Prípady hepatálneho zlyhania boli hlásené u pacientov s progresívnymi pečeneovými metastázami. Testy hepatálnych funkcií by sa mali vyšetriť pred začatím liečby, potom každé dva týždne prvých 2 mesiacov a počas liečby v mesačnom intervale. V prípade hepatotoxicity môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

U pacientov so závažnou hepatálnou poruchou je potrebné upraviť úvodnú dávku lenvatinibu (pozri časti 4.2. a 5.2).

Artériové tromboembólie

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené prípady artériovej tromboembólie (cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak a infarkt myokardu) (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Používanie lenvatinibu sa netestovalo u pacientov s anamnézou artériovej tromboembólie v predchádzajúcich 6 mesiacoch. Preto sa má lenvatinib používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Rozhodnutie o liečbe by malo byť na základe pomeru prínosu/rizika u jednotlivého pacienta. V prípade artériovej trombotickej príhody sa má liečba lenvatinibom ukončiť.

Krvácanie

V klinických skúšaní sa vyskytli a po uvedení na trh boli hlásené závažné krvácania spojené s nádormi, vrátane fatálnych krvávacích príhod (pozri časť 4.8, Popis vybraných nežiaducich reakcií). Počas sledovania po uvedení na trh sa u pacientov s anaplastickým karcinómom štítnej žľazy (*anaplastic thyroid cancer- ATC*) pozorovali závažné a fatálne krvácania z karotídy častejšie ako u pacientov s DTC alebo s inými typmi nádorov. Kvôli potenciálnemu riziku závažného krvácania spojeného so zmenšovaním nádoru/nekrozou nasledujúcou po liečbe lenvatinibom sa má zohľadniť stupeň invázie/infiltrácie nádoru do veľkých ciev (napr. karotídy). Niektoré prípady krvácania sa vyskytli sekundárne po zmenšení nádoru a formácii fistuly, napr. tracheo-ezofageálnej fistuly. Boli hlásené prípady fatálneho intrakraniálneho krvácania u niektorých pacientov s alebo bez metastáz do mozgu. Boli tiež hlásené krvácania na iných miestach ako je mozog (napr. trachea, brucho, pľúca).

V prípade krvácania môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2, tabuľka 2).

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené prípady gastrointestinálnych perforácií alebo fistúl (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov sa gastrointestinálne perforácie a fistuly vyskytli u rizikových pacientov ako napríklad po chirurgických zákrokoch alebo rádioterapii. V prípade gastrointestinálnej perforácie alebo fistuly môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Non-gastrointestinálna fistula

U pacientov liečených lenvatinibom môže byť zvýšené riziko vzniku fistuly. V klinických skúšaníach a po uvedení na trh sa pozorovali prípady tvorby fistuly alebo zväčšenia fistuly, ktoré postihujú iné oblasti ako žalúdok alebo črevá (napr. tracheálna, tracheo-ezofageálna, ezofageálna, kožná, fistula ženského pohlavného traktu). Okrem toho bol pneumotorax hlásený tak s jasnými známami bronchopleurálnej fistuly, ako aj bez nich. Niektoré prípady fistuly a pneumotoraxu boli spojené s regresiou tumoru alebo nekrozou. Podieľajúcimi sa rizikovými faktormi môžu byť predchádzajúci chirurgický výkon a rádioterapia. Pľúcne metastázy môžu tiež zvýšiť riziko pneumotoraxu. Liečba lenvatinibom sa nemá začať u pacientov s fistulou, aby sa vyhlo zhoršeniu a lenvatinib sa má vysadiť u pacientov s ezofageálnym alebo tracheobronchiálnym postihnutím alebo s akoukoľvek fistulou stupňa 4 (pozri časť 4.2). K dispozícii sú iba obmedzené informácie ohľadom použitia prerušenia podávania alebo zníženia dávky pri riešení iných príhod, ale v niektorých prípadoch sa pozorovalo zhoršenie a odporúča sa opatrnosť. Lenvatinib môže nepriaznivo ovplyvňovať proces hojenia rán, tak ako ďalšie lieky rovnakej skupiny.

Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT/QTc intervalu bolo hlásené vo vyššej miere u pacientov liečených lenvatinibom než u pacientov na placebe (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Elektrokardiogram sa má sledovať u všetkých pacientov a zvýšenú pozornosť treba venovať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami a tých, čo užívajú lieky predlžujúce QT interval (vrátane antiarytmík triedy Ia a III). Od podania lenvatinibu sa má upustiť v prípade rozvoja predĺženia QT intervalu väčšieho než 500 ms. V podávaní lenvatinibu sa má pokračovať v zníženej dávke, keď sa predĺženie QTc upraví < 480 ms alebo do pôvodného stavu.

Poruchy elektrolytov ako hypokalémia, hypokalcémia a hypomagneziémia zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu. Abnormality elektrolytov je preto potrebné sledovať a upraviť u všetkých pacientov pred začatím liečby. Počas liečby treba zväziť periodické monitorovanie EKG a elektrolytov (magnézia, kália a kalcia). Hladina vápnika v krvi sa má sledovať aspoň jedenkrát mesačne a v prípade potreby sa má počas liečby lenvatinibom vápnik doplniť. Dávkovanie lenvatinibu sa má prerušiť alebo podľa potreby upraviť v závislosti od závažnosti, prítomných zmien na EKG a pretrvávania hypokalcémie.

Porucha supresie tyreotropného hormónu (*thyroid stimulating hormone* – TSH) / Dysfunkcia štítnej žľazy

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené prípady hypotyroidizmu (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Funkcia štítnej žľazy sa má vyšetriť pred začatím a pravidelne počas liečby lenvatinibom. Hypotyroidizmus sa má liečiť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi na udržanie normálneho stavu štítnej žľazy.

Lenvatinib narušuje exogénnu tyreoidnú supresiu (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Hodnoty tyreotropného hormónusa majú pravidelne sledovať a dávkovanie hormónov štítnej žľazy sa má upraviť tak, aby sa dosiahla taká hladina TSH, ktorá je v súlade s terapeutickým cieľom u jednotlivého pacienta.

Hnačka

U pacientov liečených lenvatinibom boli často hlásené prípady hnačky, ktoré sa zvyčajne vyskytli krátko po začatí liečby (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). Aby sa predišlo dehydratácii, musí sa pristúpiť k rýchlej liečbe hnačky. Liečba lenvatinibom sa má ukončiť v prípade pretrvávania hnačky stupňa 4 napriek liečbe.

Komplikácie pri hojení rán

Nevykonalí sa žiadne formálne štúdie účinku lenvatinibu na hojenie rán. U pacientov dostávajúcich lenvatinib bolo hlásené zhoršené hojenie rán. U pacientov podstupujúcich veľké chirurgické zákroky sa má zväziť dočasné prerušenie liečby lenvatinibom. Klinické skúsenosti týkajúce sa načasovania obnovenia podávania lenvatinibu po veľkom chirurgickom zákroku sú obmedzené. Preto sa má rozhodnutie o opätovnom začatí podávania lenvatinibu po veľkom chirurgickom zákroku zakladať na klinickom posúdení adekvátneho zahojenia rany.

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov iného ako kaukazského a ázijského etnického pôvodu a u pacientov vo veku ≥ 75 rokov nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Preto sa má u týchto pacientov lenvatinib používať s opatrnosťou, s ohľadom na zníženú znášateľnosť lenvatinibu u ázijských a starších pacientov (pozri časť 4.8 Ďalšie osobitné skupiny pacientov).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lenvatinibu hneď po liečbe sorafenibom alebo inou protinádorovou terapiou. V prípade nedostatočnej vymývacej periódy medzi terapiami existuje potenciálne riziko prídavnej toxicity. Minimálna dĺžka vymývacej periódy v klinických skúšaníach bola 4 týždne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na lenvatinib

Chemoterapeutiká

Súčasné podávanie lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemalo signifikantný vplyv na farmakokinetiku ktoréhokolvek z týchto 3 látok.

Účinok lenvatinibu na iné liečivá

Substráty CYP3A4

Klinická štúdia liekových interakcií (drug-drug interaction, DDI) u pacientov s rakovinou preukázala, že plazmatické koncentrácie midazolamu (citlivého nasubstrát CYP3A a Pgp) sa prítomnosťou lenvatinibu nezmenili. Medzi lenvatinibom a ostatnými CYP3A4/Pgp substrátmi sa preto neočakáva žiadna významná lieková interakcia.

Perorálna antikoncepcia

Zatiaľ nie je známe, či môže lenvatinib znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto by mali ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu pridať aj bariérovú metódu (pozri časť 4.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Počas liečby lenvatinibom a aspoň 1 mesiac po ukončení liečby by sa mali ženy vo fertilnom veku vyhýbať otehotneniu a používať vysokoúčinnú antikoncepciu. Zatiaľ nie je známe, či môže lenvatinib znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto by mali ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu pridať aj bariérovú metódu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lenvatinibu u gravidných žien. Pri podaní potkanom a králikom bol lenvatinib embryotoxický a teratogénny (pozri časť 5.3).

Lenvatinib by sa mal používať počas gravidity iba pokiaľ to je jednoznačne nevyhnutné a až po dôkladnom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lenvatinib vylučuje do ľudského mlieka. Lenvatinib a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené, a preto je použitie lenvatinibu počas laktácie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Vplyv u ľudí nie je známy. Avšak u potkanov, psov a opíc sa pozorovala testikulárna a ovariálna toxicita (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lenvatinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom na nežiaduce účinky ako sú únava a závrate. Pacienti, u ktorých sa vyskytli tieto symptómy by mali dbať na zvýšenú opatrnosť pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil lenvatinibu v kombinácii s everolimom je založený na údajoch od 62 osôb, čo umožňuje charakteristiku len častých nežiaducich reakcií u pacientov s RCC. Nežiaduce reakcie prezentované v tejto časti sú založené na súhrnných údajoch od 62 pacientov s RCC (pozri časť 5.1) a 458 pacientov s DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v populáciách pacientov s RCC a DTC (s výskytom u $\geq 30\%$ pacientov) boli hnačka (80,6 %), hypertenzia (70,1 %)*, únava (59,7 %), zníženie chuti do jedla (53,7 %), hmotnostný úbytok (52,6 %)*, vracanie (48,4 %), nauzea (45,2 %), proteinúria (38,9 %)*, stomatitída (36,9 %)*, bolesť hlavy (35,8 %)*, dysfónia (35,6 %)*, syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie (PPE) (34,1 %)*, periférny edém (33,9 %) a hypercholesterolémia (30,6 %). Hypertenzia a proteinúria sa zvyčajne vyskytujú včasne po začatí liečby lenvatinibom (pozri časti 4.4 a 4.8, Popis vybraných nežiaducich reakcií; frekvencie s hviezdíčkou sú z populácie pacientov s DTC).

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli renálne zlyhanie a porucha renálnych funkcií (11,3 %), artériové tromboembólie (3,9 %)*, zlyhanie srdca (1,6 %), cerebrálne krvácanie (1,6 %), krvácanie intrakraniálnych tumorov (0,7 %)*, PRES/RPLS (0,2 %)* a hepatálne zlyhanie (0,2 %)* (frekvencie s hviezdíčkou sú z populácie pacientov s DTC).

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) viedli nežiaduce reakcie k zníženiu dávky u 67,7 % pacientov a u 18 (29,0 %) pacientov k prerušeniu liečby. Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$) vedúce k zníženiu dávky u skupiny pacientov liečenej lenvatinibom a everolimom boli hnačka (21,0 %), trombocytopénia (6,5 %) a vracanie (6,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pre RCC a DTC štúdie

V klinických skúšaní RCC a DTC boli pozorované podobné nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli častejšie s kombinovanou liečbou v porovnaní s monoterapiou lenvatinibom sú hypotyreoidizmus (vrátane zvýšeného tyreotropného hormónu v krvi), hypercholesterolémia a závažná hnačka.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní, a ktoré boli hlásené z používania lenvatinibu po uvedení na trh, sú uvedené v tabuľke 4.

Frekvencia je definovaná nasledovne:

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- neznáme (z dostupných údajov)

V každej kategórii frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom

Trieda orgánových systémov (Terminológia MedDRA*)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcie močového traktu		Perineálny absces	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia ^a	Lymfocytopenia ^a	Slezinový infarkt	
Poruchy endokrinného systému	Hypotyreóza ^{**} Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi ^{†**}			
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokalcémia [‡] Hypercholesterolemia ^{b**} Hypokalémia Znížená chuť do jedla Hmotnostný úbytok	Dehydratácia Hypomagneziémia ^b		
Psychické poruchy	Nespavosť			
Poruchy nervového systému	Závrate Bolesti hlavy Dysgeúzia	Cievne mozgové príhody	Reverzibilný posteriorný encefalopatický syndróm Monoparéza Tranzitórny ischemický atak	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Infarkt myokardu ^{c,†} Srdcové zlyhanie Predĺženie QT intervalu (na EKG) Zníženie ejekčnej frakcie		
Poruchy ciev	Krvácanie ^{d,†,‡} Hypertenzia ^{e,‡} Hypotenzia		Disekcia aorty ^{***}	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dysfónia	Plúcna embólia [†]	Pneumotorax	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ^{***} Bolesti gastrointestinálneho traktu a brucha ^f Vracanie Nauzea Zápal ústnej dutiny ^g Bolesť v ústnej dutine ^h Konstipácia Dyspepsia Sucho v ústach	Análna fistula Flatulencia Zvýšenie lipáz Zvýšenie amyláz	Pankreatitída	

Trieda orgánových systémov (Terminológia MedDRA*)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšenie aspartátaminotransferázy [‡] Hypoalbuminémia [‡] Zvýšenie alanínaminotransferázy [‡] Zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi Abnormálne hepatálne funkcie Zvýšenie gamaglutamyltransferázy ^k Zvýšenie bilirubínu v krvi [‡] Cholecystitída	Hepatoceleulárne poškodenie/hepatitída ⁱ	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie Palmárny erytém Vyrážka Alopécia	Hyperkeratóza		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Artralgia Myalgia Bolesť v končatine Muskuloskeletárna bolesť [?]			
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria [‡]	Renálne zlyhanie ^{l, †, ‡} Porucha renálnych funkcií [‡] Zvýšenie kreatinínu v krvi Zvýšenie urey v krvi	Nefrotický syndróm	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava Asténia Periférny edém	Nevoľnosť	Zhoršené hojenie rán ^{***}	Non-gastro-intestinálna fistula ^k

*: medicínsky slovník pre regulačné činnosti (MedDRA) verzia 17.1. Preferované názvy boli priradené k triede orgánového systému, ktorý je najrelevantnejší pre cieľový orgán.

** : Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytli častejšie pri kombinovanej liečbe v porovnaní s monoterapiou lenvatinibom

*** : Zistené na základe používania lenvatinibu po uvedení na trh.

† : Zahŕňa prípady s fatálnym následkom.

‡ : Pre ďalší popis pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií.

Následné pojmy boli zlúčené:

- a: Trombocytopénia zahŕňa trombocytopéniu a znížený počet krvných doštičiek. Lymfocytopénia zahŕňa lymfocytopéniu a znížený počet lymfocytov.
- b: Hypomagneziémia zahŕňa hypomagneziémiu a zníženie hladiny horčíku v krvi.
Hypercholesterolémia zahŕňa hypercholesterolémiu a zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi.
- c: Infarkt myokardu zahŕňa infarkt myokardu a akútny infarkt myokardu.
- d: Krvácanie zahŕňa: epistaxu, hemoptýzu, hematóriu, kontúziu, hematochéziu, krvácanie z ďasien, petéchie, pľúcne krvácanie, rektálne krvácanie, prítomnosť krvi v moči, hematómy, vaginálne krvácanie, spojivkové krvácanie, krvácanie z hemoroidov, krvácanie v intrakraniálnych tumoroch, laryngeálne krvácanie, ekchymózy, zvýšený sklon k tvorbe podliatin, krvácanie po podaní, purpura, kožné krvácanie, ruptúra aneuryzmy, arteriálne krvácanie, krvácanie v oblasti oka, žalúdočné krvácanie, gastroduodenálne krvácanie, gastrointestinálne krvácanie, hemateméza, krvácanie, hemoragická mozgová príhoda, meléna, metrorágia, krvácanie nechtového lôžka, hemotorax, krvácanie v postmenopauze, krvácanie pri proktitíde, hematóm v obličke, splenické krvácanie, subunguálne krvácanie, subarachnoideálne krvácanie, tracheálne krvácanie, krvácanie v nádore.
- e: Hypertenzia zahŕňa: hypertenziu, hypertenznú krízu, zvýšenie diastolického krvného tlaku a zvýšenie krvného tlaku.

- f: Bolesť gastrointestinálneho traktu a bolesť brucha zahŕňajú: abdominálny dyskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť dolnej časti brucha, bolesť hornej časti brucha, citlivosť brucha, dyskomfort v epigastriu a bolesti gastrointestinálneho traktu.
- g: Zápal v ústnej dutine zahŕňa: aftózne vredy, stomatitídu, glositídu, ulceráciu v ústnej dutine a zápal slizníc.
- h: Bolesť v ústnej dutine zahŕňa: bolesť v ústnej dutine, bolesť jazyka a bolesť v ústnej dutine a faryngu.
- i: Hepatocelulárne poškodenie a hepatitída zahŕňajú: liekmi-indukované hepatálne poškodenie, steatózu pečene a cholestatické poškodenie pečene.
- j: Renálne zlyhanie zahŕňa: akútne pre-renálne zlyhanie, renálne zlyhanie, akútne renálne poškodenie a renálnu tubulonekrózu.
- k: Non-gastrointestinálna fistula zahŕňa prípady fistuly vyskytujúcej sa mimo oblasť žalúdka a čriev ako je tracheálna, tracheo-ezofageálna, ezofageálna, fistula ženského pohlavného traktu a kožná fistula.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa zaznamenala hypertenzia u 41,9 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom (incidencia stupňa 3 alebo 4 bola 12,9 %) a u 10,0 % pacientov liečených everolimom (incidencia hypertenzie stupňa 3 alebo 4 bola 2,0 %). Medián času do nástupu bol v skupine pacientov liečených lenvatinibom a everolimom 4,9 týždňa (všetky stupne) a 6,9 týždňa (stupeň ≥ 3).

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) sa zaznamenala hypertenzia (vrátane hypertenznej krízy, zvýšeného diastolického krvného tlaku a zvýšeného krvného tlaku) u 72,8 % pacientov liečených lenvatinibom a u 16,0 % pacientov v skupine s placebom. Medián času do nástupu bol u pacientov liečených lenvatinibom 16 dní. Reakcie stupňa 3 a vyššieho (vrátane 1 reakcie stupňa 4) sa vyskytli u 44,4 % pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní s 3,8 % pacientov v skupine s placebom. Väčšina prípadov sa upravila alebo odoznela po prerušení dávkovania alebo znížení dávky, čo sa stalo u 13,0 % a 13,4 % pacientov, v tomto poradí. U 1,1 % pacientov hypertenzia viedla k trvalému ukončeniu liečby.

Proteinúria (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa proteinúria zaznamenala v skupine pacientov liečených lenvatinibom a everolimom u 30,6 % (8,1 % mali stupeň ≥ 3) a u 14,0 % pacientov v skupine liečenej everolimom (2,0 % mali stupeň ≥ 3). Medián času do nástupu proteinúrie bol 6,1 týždňa (všetky stupne) a 20,1 týždňa (stupeň ≥ 3) v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom. Kvôli proteínúrii došlo k trvalému prerušeniu liečby u 4,8 % pacientov.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) sa zaznamenala proteinúria u 33,7 % pacientov liečených lenvatinibom a u 3,1 % pacientov v skupine s placebom. Medián času do nástupu bol 6,7 týždňa. Reakcie stupňa 3 sa vyskytli u 10,7 % pacientov liečených lenvatinibom a u žiadneho pacienta v skupine s placebom. Výsledok väčšiny prípadov bola úprava alebo odoznenie po prerušení dávkovania alebo znížení dávky, čo sa stalo u 16,9 % a 10,7 % pacientov, v tomto poradí. Proteinúria viedla k trvalému ukončeniu liečby u 0,8 % pacientov.

Porucha funkcie obličiek a zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) u 8,1 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom došlo k zlyhaniu obličiek a u 3,2 % pacientov sa rozvinula porucha funkcie obličiek (u 9,7 % pacientov sa vyskytol prípad zlyhania obličiek alebo poruchy funkcie obličiek stupňa 3). V skupine liečenej monoterapiou everolimom došlo k zlyhaniu obličiek u 2,0 % pacientov (2,0 % mali stupeň 3).

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) došlo u 5 % pacientov ku zlyhaniu obličiek a u 1,9 % sa rozvinula porucha funkcie obličiek (u 3,1 % pacientov došlo k zlyhaniu obličiek alebo poruche funkcie obličiek stupňa ≥ 3). V skupine s placebom sa rozvinulo zlyhanie obličiek alebo porucha funkcie obličiek u 0,8 % pacientov (0,8 % mali stupeň ≥ 3).

Porucha činnosti srdca (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa zaznamenali prípady zníženej ejekčnej frakcie/srdcového zlyhania u 4,8 % pacientov (3,2 % mali stupeň ≥ 3) v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom a 4,0 % v skupine liečenej everolimom (2,0 % mali stupeň ≥ 3). Medián času do nástupu zníženej ejekčnej frakcie a srdcového zlyhania bol 15,7 týždňa (akýkoľvek stupeň) a 32,8 týždňa (stupeň ≥ 3) v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) bolo hlásené zníženie ejekčnej frakcie/srdcové zlyhanie u 6,5 % pacientov (1,5 % mali stupeň ≥ 3) liečených lenvatinibom a 2,3 % v skupine s placebom (žiadne neboli stupňa ≥ 3).

Reverzibilný posteriórny encefalopatický syndróm (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES) / Reverzibilný posteriórny leukoencefalopatický syndróm (reversible posterior leucoencephalopathy syndrome – RPLS) (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa zaznamenal 1 prípad PRES (stupeň 3) v skupine liečenej lenvatinibom s výskytom po trvaní liečby 18,4 týždňa. Žiaden prípad nebol hlásený v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom alebo v skupinách s monoterapiou everolimom.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) sa vyskytol jeden prípad PRES (stupeň 2) v skupine liečenej lenvatinibom a nebol hlásený žiadny prípad v skupine s placebom.

Medzi 1 166 pacientmi liečenými lenvatinibom boli 4 prípady (0,3 %) PRES (0,3 % mali stupeň 3 alebo 4), ktoré všetky odznali po prerušení liečby a/alebo dávkovania alebo po trvalom ukončení liečby.

Hepatotoxicita (pozri časť 4.4)

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie spojené s pečeňou v štúdií RCC v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom (pozri časť 5.1) boli elevácia hepatálnych enzýmov, vrátane vzostupu hladiny alanínaminotransferázy (9,7 %), aspartátaminotransferázy (4,8 %), alkalickej fosfatázy (4,8 %) a bilirubínu v krvi (3,2 %). Medián času do nástupu reakcií spojených s pečeňou bol 6,7 týždňa (všetky stupne) a 14,2 týždňa (stupeň ≥ 3) v skupine pacientov liečených lenvatinibom a everolimom. Nežiaduce reakcie spojené s pečeňou 3. stupňa sa vyskytli v 3,2 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom. Nežiaduce reakcie spojené s pečeňou viedli k prerušeniu alebo zníženiu dávky u 1,6 % a 1,6 % pacientov, v tomto poradí a k trvalému prerušeniu u 3,2 % pacientov.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) najčastejšie zaznamenanou nežiaducou reakciou spojenou s pečeňou bola hypoalbuminémia (9,6 % pri lenvatinibe vs. 1,5 % pri placebe) a elevácia hladín pečeňových enzýmov vrátane zvýšenia alanínaminotransferázy (7,7 % pri lenvatinibe vs. 0 pri placebe), aspartátaminotransferázy (6,9 % pri lenvatinibe vs. 1,5 % pri placebe) a bilirubínu v krvi (1,9 % pri lenvatinibe vs. 0 pri placebe). Stredný čas do nástupu pečeňových reakcií bol u pacientov liečených lenvatinibom 12,1 týždňa. Reakcie spojené s pečeňou stupňa 3 a vyššieho (vrátane 1 prípadu pečeňového zlyhania stupňa 5) sa vyskytli u 5,4 % pacientov liečených lenvatinibom a 0,8 % pacientov v skupine s placebom. Reakcie spojené s pečeňou viedli k prerušeniu dávkovania alebo zníženiu dávky u 4,6 % a 2,7 % pacientov, v tomto poradí a k trvalému ukončeniu liečby v 0,4 %.

Medzi 1 166 pacientmi liečenými lenvatinibom boli 3 prípady (0,3 %) hepatálneho zlyhania, ktoré viedli k úmrtiu. Jeden prípad bol u pacienta bez hepatálnych metastáz. Taktiež sa vyskytol prípad akútnej hepatitídy u pacienta bez hepatálnych metastáz.

Artériové tromboembólie (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) u 1,6 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom sa zaznamenali prípady artériovej tromboembólie. Čas do nástupu bol 69,6 týždňa. V skupine liečenej everolimom bola artériová tromboembólia hlásená u 6,0 % pacientov (4,0 % mali stupeň ≥ 3). V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) sa zaznamenali artériové tromboembolické udalosti u 5,4 % pacientov liečených lenvatinibom a 2,3 % pacientov v skupine s placebom.

Medzi 1 166 pacientmi liečenými lenvatinibom bolo 5 prípadov (0,4 %) artériovej tromboembólie (3 prípady infarktu myokardu a 2 prípady cievnej mozgovej príhody), ktoré viedli k úmrtiu.

Krvácanie (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa krvácanie zaznamenalo u 38,7 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom (8,1 % mali stupeň 3 alebo vyšší). Reakcie, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 2,0$ % boli: epistaxa (22,6 %), hematória (4,8 %), hematóm (3,2 %), krvácanie z žalúdka (3,2 %). Medián času do prvého nástupu u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 10,2 týždňa (akýkoľvek stupeň) a 7,6 týždňa (stupeň ≥ 3). Incidencia závažného krvácania bola 4,8 % (cerebrálne krvácanie, krvácanie z žalúdka a hemartróza). K prerušeniu liečby kvôli krvácaným príhodám došlo u 3,2 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom. Jeden prípad fatálneho cerebrálneho krvácania bol v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom a jeden prípad fatálneho intrakraniálneho krvácania bol v skupine liečenej lenvatinibom.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) sa krvácanie zaznamenalo u 34,9 % (1,9 % mali stupeň ≥ 3) pacientov liečených lenvatinibom oproti 18,3 % (3,1 % mali stupeň ≥ 3) pacientov v skupine s placebom. Reakcie, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 0,75$ % viac ako pri placebe boli: epistaxa (11,9 %), hematória (6,5 %), kontúziu (4,6 %), krvácanie z d'asiem (2,3 %), hematochézia (2,3 %), krvácanie z konečníka (1,5 %), hematóm (1,1 %), krvácanie z hemoroidov (1,1 %), krvácanie z hrtana (1,1 %), petéchie (1,1 %) a intrakraniálne krvácanie z nádoru (0,8 %). V tejto štúdií bol 1 prípad fatálneho intrakraniálneho krvácania zo 16 pacientov, ktorí užívali lenvatinib a mali metastázy do CNS na začiatku liečby.

Medián času do prvého nástupu bol u pacientov liečených lenvatinibom 10,1 týždňa. Medzi pacientmi liečenými lenvatinibom a pacientmi na placebe sa nepozoroval žiaden rozdiel v incidencii závažných reakcií (3,4 % vs. 3,8 %), reakcií vedúcich k predčasnému ukončeniu (1,1 % vs. 1,5 %) alebo reakcií, vedúcich k prerušeniu dávkovania (3,4 % vs. 3,8 %) alebo zníženiu dávky (0,4 % vs. 0).

Medzi 1 166 pacientmi liečenými lenvatinibom bolou 2 % pacientov hlásené krvácanie stupňa 3 alebo väčšie. U 3 prípadov (0,3 %) sa vyskytlo krvácanie stupňa 4 a u 5 pacientov (0,4 %) sa vyskytlo krvácanie stupňa 5, zahŕňajúce arteriálne krvácanie, hemoragickú mozgovú príhodu, krvácanie intrakraniálneho nádoru, hemoptýzu a krvácanie z nádoru.

Hypokalcémia (pozri časť 4.4 Predĺženie QT intervalu)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa hypokalcémia zaznamenala u 8,1 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom (3,2 % mali stupeň ≥ 3) a u 4,0 % pacientov v skupine liečenej everolimom (nikto nemal stupeň ≥ 3). Medián času do nástupu hypokalcémie u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 28,3 týždňa (akýkoľvek stupeň) a 45,9 týždňa (stupeň ≥ 3) v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom. Vyskytla sa jedna reakcia súvisiaca s liečbou 4. stupňa. Žiaden prípad hypokalcémie nevyžadoval prerušenie alebo zníženie dávky, u žiadneho pacienta nedošlo kvôli hypokalcémii k trvalému prerušeniu liečby.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) sa zaznamenala hypokalcémia u 12,6 % pacientov liečených lenvatinibom vs. u žiadneho pacienta v skupine s placebom. Medián času do nástupu bol u pacientov liečených lenvatinibom 11,1 týždňa. Reakcie stupňa závažnosti 3 alebo 4 sa vyskytli u 5,0 % pacientov liečených lenvatinibom vs. 0 pacientov s placebom. Väčšina reakcií odoznela po podpornej liečbe bez prerušenia dávkovania alebo zníženia dávky, čo sa vyskytlo u 1,5 % a 1,1 % pacientov, v tomto poradí; u 1 pacienta s hypokalcémiou stupňa 4 sa liečba natrvalo ukončila.

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa u 1,6 % pacientov v skupine pacientov liečených lenvatinibom a everolimom zaznamenali prípady perforujúcej apendicitídy (stupňa 3); žiaden prípad sa nezaznamenal v skupine liečenej lenvatinibom alebo everolimom.

V DTC štúdií sa zaznamenali prípady gastrointestinálnej perforácie alebo fistuly u 1,9 % pacientov liečených lenvatinibom a u 0,8 % pacientov v skupine s placebom.

Non-gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.4)

Používanie lenvatinibu bolo asociované s prípadmi fistúl vrátane reakcií končiacich smrťou. Prípady fistúl, ktoré postihujú oblasti tela iné ako žalúdok a črevá sa pozorovali pri rôznych indikáciách. Reakcie boli hlásené v rôznom čase v priebehu liečby, v rozmedzí od dvoch týždňov do viac ako 1 roka od začiatku užívania lenvatinibu, s mediánom latencie okolo 3 mesiacov.

Predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa vzostup QTc intervalu o viac ako 60 ms zaznamenal u 11 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom. Incidencia QTc intervalu viac ako 500 ms bola 6 % v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom. V skupine liečenej everolimom sa nezaznamenali žiadne prípady predĺženia QTc intervalu na viac ako 500 ms alebo vzostup o viac ako 60 ms.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) sa predĺženie QT/QTc intervalu zaznamenalo u 8,8 % pacientov liečených lenvatinibom a 1,5 % pacientov v skupine s placebom. Výskyt predĺženia QT intervalu viac ako 500 ms bol 2 % v skupine liečenej lenvatinibom v porovnaní so žiadnym hlásením v skupine s placebom.

Zvýšenie hladiny tyreotropného hormónu v krvi (pozri časť 4.4 Porucha supresie tyreotropného hormónu (thyroid stimulating hormone – TSH) / dysfunkcia štítnej žľazy) (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa hypotyreoidizmus zaznamenal u 24 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom a u 2 % pacientov v skupine liečenej everolimom. Všetky prípady hypotyreoidizmu v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom boli stupeň 1 alebo 2. U pacientov s normálnou hodnotou TSH pri vstupe do štúdie sa pozorovalo zvýšenie hodnoty TSH v priebehu štúdie u 60,5 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom v porovnaní so žiadnym pacientom v skupine pacientov liečených everolimom.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) malo 88 % všetkých pacientov hladiny TSH pri vstupe do štúdie menej alebo rovné 0,5 mU/l. U pacientov s normálnym TSH pri vstupe do štúdie sa vzostup hladiny TSH nad 0,5 mU/l v priebehu štúdie pozoroval u 57 % pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní so 14 % pacientov v skupine s placebom.

Hnačka (pozri časť 4.4)

V štúdií RCC (pozri časť 5.1) sa hnačka zaznamenala u 80,6 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom (21,0 % mali stupeň ≥ 3) a u 34,0 % pacientov v skupine liečenej everolimom (2,0 % mali stupeň ≥ 3). Medián času do nástupu bol 4,1 týždňa (akýkoľvek stupeň) a 8,1 týždňa (stupeň ≥ 3) v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom. Hnačka bola najčastejšia príčina prerušenia dávkovania/zníženia dávky a vracala sa napriek zníženiu dávky. V dôsledku hnačky sa liečba ukončila u jedného pacienta.

V štúdií DTC (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Lenvima) bola hlásená hnačka u 67,4 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom (9,2 % stupňa ≥ 3) a u 16,8 % pacientov v skupine s placebom (žiadna nebola stupňa ≥ 3).

Pediatrická populácia

Pre informácie o užívaní v pediatrickej populácii pozri časť 4.2.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov s RCC vo veku ≥ 75 rokov sú zatiaľ dostupné iba obmedzené údaje. Avšak s DTC mali pacienti vo veku ≥ 75 rokov väčšiu pravdepodobnosť rozvoja hypertenzie stupňa 3 alebo 4, proteinúrie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie.

Pohlavie

Medzi pacientmi s DTC mali ženy vyšší výskyt hypertenzie (vrátane hypertenzie stupňa 3 alebo 4), proteinúrie a PPE, zatiaľ čo u mužov sa častejšie vyskytla znížená ejakčná frakcia, perforácia gastrointestinálneho traktu a tvorba fistúl.

Etnický pôvod

U ázijských pacientov s RCC sú len obmedzené údaje. Avšak s DTC bol oproti pacientom kaukazského pôvodu u ázijských pacientov vyšší výskyt periférneho edému, hypertenzie, únavy, PPE, proteinúrie, trombocytopenie a zvýšenia tyreotropného hormónu.

Hypertenzia pri vstupe do štúdie

Pacienti s DTC a hypertenziou pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie, proteinúrie, hnačky a dehydratácie stupňa 3 alebo 4 a tiež mali závažnejšie prípady dehydratácie, hypotenzie, pľúcnej embolizácie, malígneho pleurálneho výpotku, atriálnej fibrilácie a GI príznakov (bolesť brucha, hnačka, vracanie). U pacientov s RCC pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt dehydratácie stupňa 3 alebo 4, únavy a hypertenzie.

Diabetes pri vstupe do štúdie

Pacienti s RCC a diabetom pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie stupňa 3 alebo 4, hypertriglyceridémie a akútneho zlyhania obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s RCC a poruchou funkcie pečene sú len obmedzené údaje. Hoci s DTC mali pacienti s poruchou funkcie pečene pri vstupe do štúdie vyšší výskyt hypertenzie a PPE a vyšší výskyt hypertenzie, asténie, únavy a hypokalcémie stupňa 3 alebo 4, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s DTC a poruchou funkcie obličiek pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie, proteinúrie, únavy, stomatitídy, periférneho edému, trombocytopenie, dehydratácie, predĺženého intervalu QT na EKG, hypotyreózy, hyponatrémie, zvýšenej hodnoty tyreotropného hormónu v krvi a pneumónie stupňa 3 alebo 4, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Títo pacienti mali tiež vyšší výskyt renálnych nežiaducich reakcií a sklon k vyššiemu výskytu hepatálnych nežiaducich reakcií. Pacienti s RCC pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt únavy stupňa 3.

Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

U pacientov s RCC a telesnou hmotnosťou < 60 kg sú len obmedzené údaje. Hoci, pacienti s DTC a nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg) mali vyšší výskyt PPE, proteinúrie, hypokalcémie a hyponatrémie stupňa 3 alebo 4 a mali tendenciu k zvýšenému výskytu zníženej chuti do jedla stupňa 3 alebo 4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššie dávky lenvatinibu, ktoré sa klinicky testovali, boli 32 mg a 40 mg denne.

V skúšaní sa vyskytli aj prípady náhodných medikačných chýb, čo viedlo k jednotlivým dávkam 40 až 48 mg. Najčastejšie pozorované nežiaduce liekové reakcie pri týchto dávkach boli hypertenzia, nauzea, hnačka, únava, stomatitída, proteinúria, bolesť hlavy a zhoršenie PPE. Tiež boli hlásené prípady predávkovania lenvatinibom zahŕňajúce jednotlivé podania dávky 6-10 násobne vyššej ako je odporúčaná denná dávka. V týchto prípadoch sa vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré sú konzistentné so známym bezpečnostným profilom lenvatinibu (napr. renálne alebo kardiálne zlyhanie) alebo neboli prítomné žiadne nežiaduce reakcie.

Pri predávkovaní lenvatinibom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má lenvatinib vysadiť a má sa poskytnúť potrebná podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibitory proteínkinázy, ATC kód: L01XE29

Mechanizmus účinku

Lenvatinib je inhibítor receptora tyrozínkinázy, ktorý selektívne inhibuje aktivity kinázy receptorov cievného endoteliálneho rastového faktoru (VEGF) VEGF1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), spolu s ďalšími RTK súvisiacich s proangiogénnymi a onkogénnymi dráhami, vrátane receptorov rastového faktora fibroblastov (FGF) FGFR1, 2, 3 a 4, receptorov rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGF) PDGFR α , KIT a RET. Kombinácia lenvatinibu a everolimu preukázala zvýšenú antiangiogénnu a protinádorovú aktivitu, čo sa prejavilo väčším znížením proliferácie buniek endotelu, formácie kanálov a signalizácie VEGF *in vitro* a objemu nádoru ľudského karcinómu z renálnych buniek na xenograftových modeloch na myšiach ako u každého lieku samostatne.

Hoci sa nerealizovali štúdie priamo s lenvatinibom, predpokladá sa, že mechanizmus účinku (*mechanism of action* – MOA) pre hypertenzie je sprostredkovaný inhibíciou VEGFR2 vo vaskulárnych endoteliálnych bunkách. Podobne, hoci neprebehla priama štúdia, sa predpokladá, že MOA pre proteínúriu je sprostredkovaný down reguláciou VEGFR1 a VEGFR2 v podocytoch glomerulov.

Mechanizmus účinku pre hypotyreózu nie je úplne objasnený.

Mechanizmus účinku pre zhoršenie hypercholesterolémie pri kombinovanej liečbe nebol priamo študovaný a nie je úplne objasnený.

Napriek tomu, že mechanizmus účinku zhoršenia hnačky pri kombinovanej liečbe nebol priamo študovaný, predpokladá sa, že je zapríčinený poruchou intestinálnych funkcií súvisiacou s mechanizmom účinku jednotlivých látok- inhibíciou VEGF/VEGFR a c-KIT lenvatinibom spolu s inhibíciou mTOR/NHE3 everolimom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bola uskutočnená multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia na stanovenie bezpečnosti a účinnosti lenvatinibu podávaného samostatne alebo v kombinácii s everolimom u osôb s neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým RCC. Štúdia sa skladá z fázy 1b hľadanie dávky a fázy 2. Fáza 1b zahŕňala 11 pacientov, ktorí dostávali kombináciu 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu. Fáza 2 zahŕňala celkom 153 pacientov s neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým RCC po jednej predchádzajúcej liečbe cielenej na VEGF. Celkom 62 pacientov užívalo kombináciu lenvatinibu a everolimu v odporúčanej dávke. Bolo vyžadované, okrem iného, aby pacienti mali histologicky potvrdený prevládajúci svetlobunkový RCC, rádiologický dôkaz progresie s použitím kritérií na hodnotenie odpovede u solídnych tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* – RECIST 1.1), jednu predchádzajúcu liečbu cieleňú na VEGF a performance status (PS) podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 alebo 1.

Pacienti boli náhodne rozdelení do jednej z 3 skupín: 18 mg lenvatinibu plus 5 mg everolimu, 24 mg lenvatinibu alebo 10 mg everolimu v pomere 1:1:1. Pacienti boli rozdelení podľa hladiny hemoglobínu (≤ 13 g/dl vs. >13 g/dL pre mužov a $\leq 11,5$ g/dl vs. $>11,5$ g/dl pre ženy) a upraveného sérového vápnika (≥ 10 mg/dl vs. <10 mg/dl). Medián priemernej dennej dávky v skupine s kombináciou na osobu bol 13,5 mg lenvatinibu (75,0 % určenej dennej dávky 18 mg) a 4,7 mg everolimu (93,6 % určenej dávky 5 mg). Konečná hladina dávky v skupine kombinovanej liečby bola 18 mg u 29 % pacientov, 14 mg u 31 % pacientov, 10 mg u 23 % pacientov, 8 mg u 16 % pacientov a 4 mg u 2 % pacientov.

Zo 153 náhodne rozdelených pacientov bolo 73 % mužov, medián veku bol 61 rokov, 37 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších, 7 % vo veku 75 rokov alebo starších a 97 % bolo kaukazskej rasy. Metastázy boli prítomné u 95 % pacientov a neresekovateľná pokročilá choroba bola prítomná u 5 %. Všetci pacienti mali pri vstupe do štúdie ECOG PS 0 (55 %) alebo 1 (45 %) s podobnou distribúciou vo všetkých 3 liečebných skupinách. Vysoké riziko podľa kritérií Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) bolo pozorované u 39 % pacientov v skupine s lenvatinibom a everolimom, u 44 % v skupine s lenvatinibom a u 38 % v skupine s everolimom. Vysoké riziko podľa kritérií *International mRCC Database Consortium* (IMDC) bolo pozorované u 20 % pacientov v liečebnej skupine s lenvatinibom a everolimom, 23 % v skupine s lenvatinibom a 24 % v skupine s everolimom. Medián doby od diagnózy do prvej dávky bol 32 mesiacov v skupine s lenvatinibom a everolimom, 33 mesiacov v skupine s lenvatinibom a 26 mesiacov v skupine s everolimom. Všetci pacienti už boli predtým liečení inhibítorom VEGF: 65 % sunitinibom, 23 % pazopanibom, 4 % tivozanibom, 3 % bevacizumabom a 2 % sorafenibom alebo axitinibom.

Primárny ukazovateľ účinnosti bolo, na základe odpovedi tumoru hodnotenej riešiteľom, prežitie bez progresie (*progression free survival* – PFS) v skupine lenvatinibu a everolimu verus v skupine everolimu a v skupine lenvatinibu verus everolimu. Ďalšie ukazovatele účinnosti zahŕňajú celkové prežívanie (*overall survival* – OS) a riešiteľom hodnotenú objektívnu mieru odpovede (*objective response rate* – ORR). Hodnotenie nádoru bolo založené na kritériách RECIST 1.1

Skupina s lenvatinibom a everolimom preukázala štatisticky a klinicky významné zlepšenie v PFS v porovnaní so skupinou s everolimom (pozri tabuľku 5 a schéma 1). Na základe výsledkov prieskumnej post-hoc analýzy v podskupinách s obmedzeným počtom pacientov bol pozorovaný pozitívny efekt na PFS bez ohľadu na to, ktorý inhibítor VEGF bol prvotne použitý: sunitinib (pomer rizík (*hazard ratio* – HR = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674])) alebo ostatné liečiva (HR = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). Skupina s lenvatinibom tiež ukázala zlepšenie v PFS v porovnaní so skupinou s everolimom. Celkové prežitie bolo dlhšie v skupine s lenvatinibom a everolimom (pozri tabuľku 5 a schéma 2). Štúdia nebola zameraná na analýzu OS.

Liečebný účinok kombinácie na PFS a ORR podporil aj retrospektívny nezávislý zaslepený post-hoc prehľad snímok. V skupine s lenvatinibom a everolimom sa preukázalo štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie PFS v porovnaní so skupinou s everolimom. Výsledky pri ORR boli konzistentné s hodnoteniami riešiteľov, 35,3 % v skupine s lenvatinibom a everolimom, s jednou kompletnou odpoveďou a 17 čiastočnými odpoveďami; žiaden pacient nemal objektívnu odpoveď v skupine s everolimom ($P < 0,0001$) v prospech skupiny s lenvatinibom a everolimom.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti u karcinómu z renálnych buniek

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Prežívanie bez progresie (PFS)^a podľa hodnotenia riešiteľ'a			
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Pomer rizík (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -hodnota lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,0005	-	-
Prežívanie bez progresie (PFS)^a podľa post-hoc retrospektívneho nezávislého prehľadu			
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Pomer rizík (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
<i>P</i> -hodnota lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Celkové prežívanie (OS)^c			
Počet prípadov úmrtí n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medián OS v mesiacoch (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Pomer rizík (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Miera objektívnych odpovedí n (%) podľa hodnotenia riešiteľa			
Kompletné odpovede	1 (2)	0	0
Čiastočné odpovede	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Miera objektívnych odpovedí	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilné ochorenie	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Medián doby trvania odpovede, v mesiacoch, (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Hodnotenie nádoru bolo založené na kritériách RECIST 1.1. Dátum uzávierky údajov = 13. jún 2014

Percentá sú založené na celkovom počte osôb v úplnom analyzovanom súbore v relevantnej liečenej skupine.

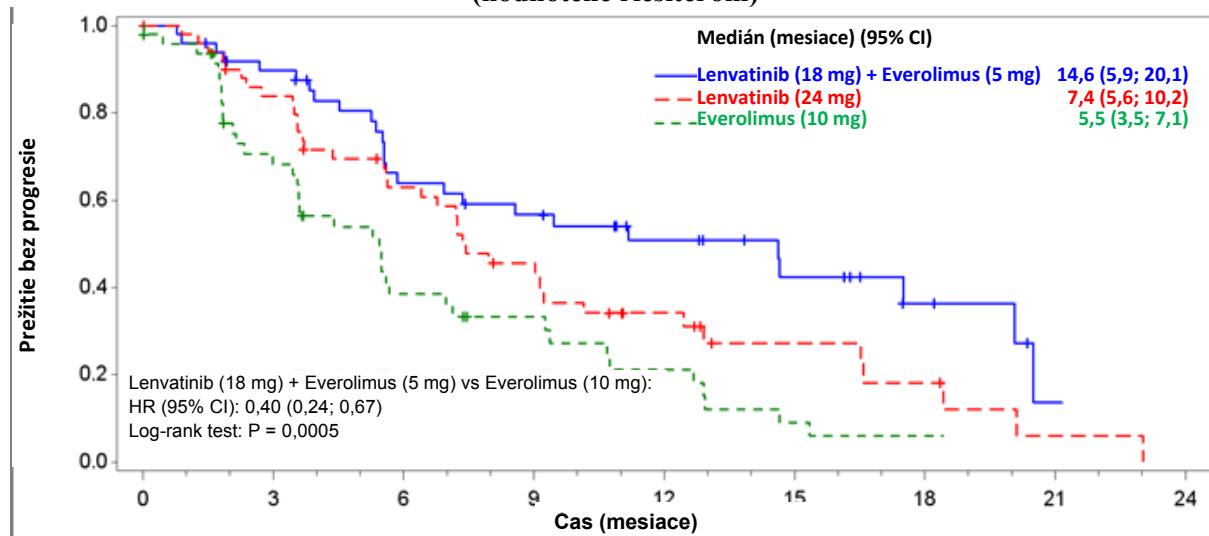
CI = interval spoľahlivosti; NE = neodhadnuteľné.

^aOdhad bodov je založený na metóde Kaplan-Meier a 95% CI vychádza z Greenwoodovej formule za použitia log-log transformácie.

^bStratifikovaný pomer rizík je založený na stratifikovanom Coxovho modelu vrátane liečby ako kovariantného faktora a hemoglobínu a korigovanej hladiny sérového kalcia ako strata. Na korekciu súvisiacich udalostí bola použitá Efronova metóda.

^cDátum uzávierky údajov: 31. júl 2015

Schéma 1 Kaplan-Meierov diagram prežitia bez progresie (hodnotené riešiteľom)



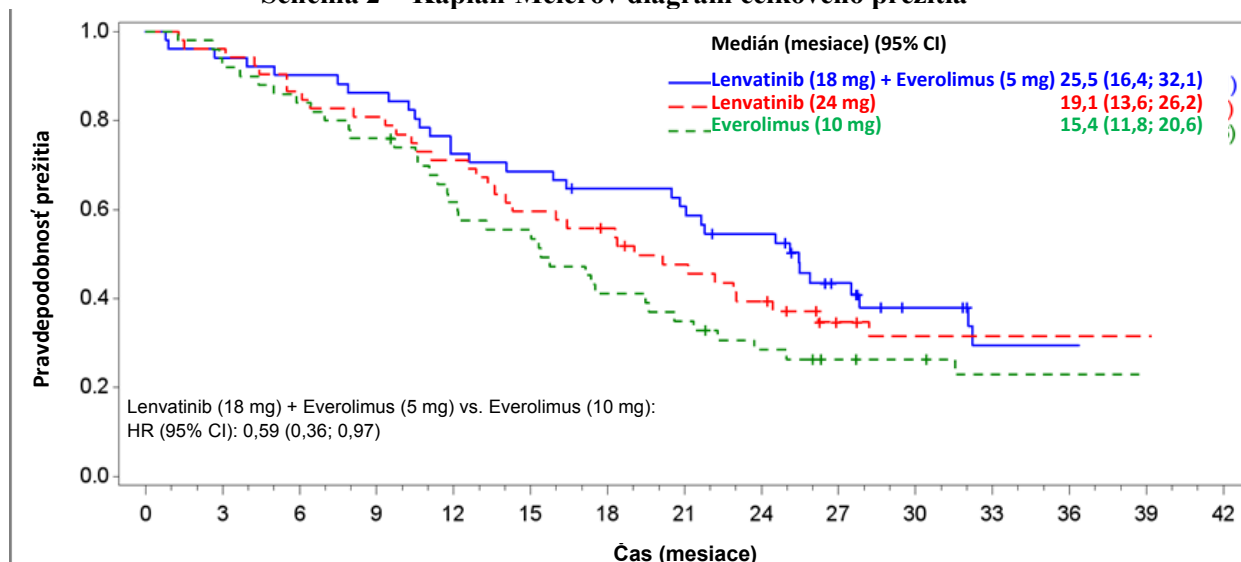
Počet rizikových pacientov:

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

L(18 mg) + E(5 mg) = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg) = Lenvatinib 24 mg; E(10 mg) = Everolimus 10 mg

Dátum uzávierky údajov: 13. jún 2014

Schéma 2 Kaplan-Meierov diagram celkového prežitia



Počet rizikových pacientov:

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

L(18 mg) + E(5 mg) = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg) = Lenvatinib 24 mg; E(10 mg) = Everolimus 10 mg
Dátum uzávierky údajov: 31. júl 2015

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s lenvatinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie liečených pre karcinóm z renálnych buniek (RCC).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre lenvatinibu sa skúmali u zdravých dospelých, dospelých s poruchou funkcie pečene, poruchou funkcie obličiek a solidnými nádormi.

Absorpcia

Lenvatinib sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní s typicky pozorovaným t_{max} od 1 do 4 hodín po podaní dávky. Jedlo neovplyvňovalo rozsah absorpcie, ale spomaľovalo rýchlosť absorpcie. Keď sa podal s jedlom zdravým osobám, maximálna plazmatická koncentrácia sa oneskorila o 2 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť sa u ľudí nezhodovala, ale údaje zo štúdie hmotnostnej bilancie naznačujú, že je to rádovo 85 %.

Distribúcia

Väzba lenvatinibu na plazmatické bielkoviny *in vitro* je vysoká a pohybovala sa v rozmedzí od 98 % do 99 % (0,3 - 30 µg/ml, mesylát). Viazal sa hlavne na albumín a v malej miere na kyslý α 1-glykoproteín a γ -globulín.

In vitro sledovaní sa pohyboval pomer koncentrácie v krvi a v plazme od 0,589 do 0,608 (0,1 - 10 µg/ml, mesylát).

In vitro štúdie ukázali, že lenvatinib je substrát pre P-gp a BCRP. Lenvatinib vykazuje minimálnu alebo žiadnu inhibičnú aktivitu proti P-gp mediovaným a BCRP mediovaným transportným aktivitám. Podobne sa nepozorovala žiadna indukcia P-gp mRNA expresie. Lenvatinib nie je substrát pre OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 alebo BSEP. Lenvatinib neinhobil aktivitu aldehyd oxidázy v ľudských pečeneých cytosoloch.

Medián zdanlivého distribučného objemu (Vz/F) po prvej dávke sa u pacientov pohyboval od 50,5 l do 92 l a spravidla bol stály v skupinách s dávkou od 3,2 mg do 32 mg. Analógový medián zdanlivého distribučného objemu v ustálenom stave (Vz/Fss) bol tiež spravidla stály a pohyboval sa od 43,2 l do 121 l.

Biotransformácia

V *in vitro* sledovaní sa cytochróm P450 3A4 ukazoval ako prevládajúca (> 80 %) izoforma, ktorá je zapojená do P450-mediovaného metabolizmu lenvatinibu. Ale *in vivo* údaje naznačujú, že významný podiel metabolizmu lenvatinibu prebieha aj mimo P450-mediovanej cesty.

V dôsledku tohto mali induktoři a inhibitoři CYP 3A4 minimálny efekt na expozíciu lenvatinibu (pozri časť 4.5).

V ľudských hepatálnych mikrozómoch sa ako hlavný metabolit identifikovala demetylovaná forma lenvatinibu (M2). M2' a M3', ako hlavné metabolity prítomné v stolici, boli tvorené aldehydoxidázou z M2, resp. z lenvatinibu.

Vo vzorkách plazmy, ktoré sa zbierali počas 24 hodín po podaní, tvoril lenvatinib 97 % rádioaktivity v plazmatických rádiochromatografoch, zatiaľ čo metabolit M2 tvoril zvyšných 2,5 %. Na základe $AUC_{(0-\infty)}$ sa lenvatinib podieľal na rádioaktivite v plazme a v krvi 60 %, resp. 64 %.

Údaje z humánnej štúdiehmotnostnej bilancie vylučovaní naznačujú, že lenvatinib sa u ľudí značne metabolizuje. Hlavná metabolická dráha je oxidácia aldehydoxidázou, demetylácia cez CYP 3A4, konjugácia glutatiónom s elimináciou O-arylovej skupiny (časť chlórphenylu) a kombináciou týchto metabolických dráh s ďalšou biotransformáciou (napr. glukuronidácia, hydrolýza glutationovej časti, degradácia cysteínovej časti a preusporiadanie cysteínglycínových a cysteínových konjugátov vnútri molekuly s následnou dimerizáciou). Tieto *in vivo* metabolické cesty sú v súlade s údajmi získanými v *in vitro* štúdiách s humánnymi biomateriálmi.

Transportné in vitro štúdie

Pozri časť Distribúcia.

Eliminácia

Koncentrácia v plazme klesá bi-exponenciálne po C_{max} . Priemerný terminálny exponenciálny polčas lenvatinibu je približne 28 hodín.

Po podaní rádioaktívne značeného lenvatinibu 6 pacientom so solídnymi nádormi, približne dve tretiny zo značenej látky boli eliminované v stolici a jedna štvrtina v moči. M3 metabolit bol prevládajúcim analytom v exkrétoch (~ 17 % dávky), nasledovaný M2' (~ 11 % dávky) a M2 (~ 4,4 % dávky).

Linearita/nelinearita

Proporcionálna dávka a akumulácia

U pacientov so solídnymi nádormi, ktorým boli podávané jednorazové alebo opakované dávky lenvatinibu raz denne, sa expozícia lenvatinibu (C_{max} a AUC) zvyšovala priamo úmerne k podanej dávke v rozsahu 3,2 až 32 mg, podávanom jedenkrát denne.

Lenvatinib vykazuje minimálnu akumuláciu v rovnovážnom stave. Mimo tento rozsah bol medián indexu kumulácie (Rac) v rozmedzí od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg).

Osobitné skupiny

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika lenvatinibu po podaní jednotlivej dávky 10 mg sa hodnotila u 6 jedincov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B, v tomto poradí). Dávka 5 mg sa hodnotila u 6 jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C). Osem zdravých, demograficky porovnateľných jedincov, ktorí boli priradení ako kontrola, dostávalo dávku 10 mg. Medián polčasu bol porovnateľný u jedincov s miernou, stredne závažnou aj závažnou poruchou funkcie pečene ako aj u jedincov s normálnou funkciou pečene. Pohyboval sa v rozmedzí 26 až 31 hodín. Percento dávky lenvatinibu vylúčené do moču bolo nízke vo všetkých kohortách (<2,16 % vo všetkých liečebných kohortách).

Expozícia lenvatinibu na základe údajov dávkovo-upravených AUC_{0-t} , a AUC_{0-inf} , bola 119 %, 107 % a 180 % normálu u jedincov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, v tomto poradí. Nie je známe, či je u pacientov s poruchou funkcie pečene zmena vo väzbe na plazmatické proteíny. Pozri časť 4.2 pre odporúčané dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lenvatinibu po podaní jednotlivej dávky 24 mg sa hodnotila u 6 jedincov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s 8 zdravými, demograficky porovnateľnými jedincami. Štúdia sa nerealizovala u osôb s terminálnym zlyhaním obličiek.

Expozícia lenvatinibu na základe údajov AUC_{0-inf} u jedincov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek bola 101 %, 90 % a 122 % normálu, v tomto poradí. Nie je známe, či je u pacientov s poruchou funkcie obličiek zmena vo väzbe na plazmatické proteíny. Pozri časť 4.2 o odporúčanom dávkovaní.

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov s dávkou 24 mg lenvatinibu jedenkrát denne nemali vek, pohlavie, hmotnosť a rasa (Japonci vs. ostatní, kaukazská rasa vs. ostatní) žiaden významný vplyv na klírens. (pozri časť 4.2)

Pediatriká populácia

U pediatrických pacientov sa klinické štúdie nerealizovali.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s opakovanou dávkou (až 39 týždňov) spôsobil lenvatinib toxické zmeny v rôznych orgánoch a tkanivách, ktoré súviseli s očakávanými farmakologickými účinkmi lenvatinibu. Tieto zahŕňali glomerulopatiu, testikulárnu hypocelularitu, folikulárnu atréziu ovárií, zmeny v gastrointestinálnom trakte, kostné zmeny, zmeny v nadobličkách (potkany a psy) a artériálne lézie (fibrinoidná nekróza artérií, degenerácie média alebo krvácanie) u potkanov, psov a makakov (*Macaca fascicularis*). U potkanov, psov a opíc sa tiež pozorovali zvýšené hodnoty transamináz s príznakmi hepatotoxicity. U všetkých testovaných zvieracích druhov sa na konci 4 týždňového zotavovacieho obdobia pozorovala reverzibilita toxikologických zmien.

Genotoxicita

Lenvatinib nebol genotoxický.

Štúdie karcinogenicity s lenvatinibom sa nerealizovali.

Reprodukčná a vývojová toxicita

U lenvatinibu sa nerealizovali žiadne špeciálne štúdie na zhodnotenie vplyvu na fertilitu u zvierat. Napriek tomu sa u zvierat pozorovali testikulárne (hypocelularita semenotvorného epitelu) a ovariálne (folikulárna atrézia) zmeny počas toxikologických štúdií s opakovanou dávkou u zvierat, pri expozíciách 11 až 15 násobku (u potkanov) alebo 0,6 až 7 násobku (u opíc) očakávanej klinickej expozície (na základe AUC) pri maximálnej tolerovanej dávke u ľudí. Tieto nálezy boli reverzibilné na konci 4 týždňového zotavovacieho obdobia.

Podanie lenvatinibu počas organogenézy spôsobilo úmrtia embrií a teratogenicitu u potkanov (vonkajšie a kostrové anomálie plodu) pri nižšej ako klinickej expozícii (na základe AUC), pri maximálnej tolerovanej dávke u ľudí a u králikov (vonkajšie, viscerálne a kostrové anomálie plodu) na základe plochy povrchu tela; mg/m^2 v maximálnej tolerovanej dávke u ľudí. Tieto nálezy poukazujú na to, že lenvatinib má teratogénny potenciál, pravdepodobne vzhľadom k farmakologickej aktivite ako anti-angiogénny činidlo.

Lenvatinib a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov.

Juvenilné toxikologické štúdie na zvieratách

Mortalita bola toxicitou limitujúcou dávkou u mladých potkanov, u ktorých sa začalo podávanie dávky na postnatálny deň (PND) 7 alebo PND21. Pozorovala sa pri expozíciách, ktoré boli 125-krát alebo 12-krát nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s expozíciami, pri ktorých bola pozorovaná mortalita u dospelých potkanov. To naznačuje, že čím je nižší vek, tým je vyššia citlivosť na toxicitu. Z toho dôvodu sa mortalita prisudzuje komplikáciám súvisiacim s primárnymi duodenálnymi léziami a pôsobeniu možnej prídavnej toxicity na nezrelé cieľové orgány.

Toxicita lenvatinibu bola významnejšia u mladších potkanov (začiatok dávkovania na PND7), ako u potkanov, u ktorých sa dávkovanie začalo na PND21 a mortalita a niektoré toxické účinky sa pozorovali skôr u juvenilných potkanov pri 10 mg/kg v porovnaní s dospelými potkanmi s tou istou dávkou. U juvenilných potkanov sa taktiež pozorovalo spomalenie rastu, sekundárne oneskorenie fyzického vývoja a lézie zodpovedajúce farmakologickému pôsobeniu (rezáky, femur [epifýzová rastová platnička], obličky, nadobličky a duodenum).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Uhličitan vápenatý

Manitol

Mikrokryštalická celulóza

Hydroxypropylcelulóza

Nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza

Mastenec

Puzdro kapsuly

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Potlačová farba

Šelak

Čierny oxid železitý (E172)

Hydroxid draselný

Propylén glykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyamidové/hliníkové/PVC/hliníkové blistre osabujúce 10 kapsúl. Každá škatuľa obsahuje 30 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrovatelia by nemali kapsuly otvárať, aby nedošlo k opakovanej expozícii obsahu kapsúl.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL 10 9SN
United Kingdom

Alebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg lenvatinibu (vo forme mesylátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C. Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1128/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kisplyx 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR– DVOJROZMERNÝČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR–ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eisai

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenvatinibu (vo forme mesylátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY)PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C. Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1128/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kisplyx 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eisai

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

lenvatinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kisplyx a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kisplyx
3. Ako užívať Kisplyx
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kisplyx
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kisplyx a na čo sa používa

Čo je Kisplyx

Kisplyx je liek, ktorý obsahuje aktívnu látku lenvatinib. Používa sa v kombinácii s everolimom na liečbu pacientov s pokročilým nádorovým ochorením obličky (pokročilý karcinóm z obličkových buniek), keď iná liečba (takzvaná „VEGF cieľná terapia) nepomohla zastaviť ochorenie.

Ako Kisplyx účinkuje

Kisplyx blokuje činnosť bielkovín, ktoré sa volajú receptorové tyrozínkinázy (RTK) a sú zapojené rozvoja nových krvných ciev, ktoré zásobujú bunky kyslíkom a živinami a pomáhajú im rásť. Tieto bielkoviny môžu byť vo vysokej miere prítomné v nádorových bunkách. Blokádou ich činnosti môže Kisplyx spomaliť rýchlosť množenia nádorových buniek a rast nádoru a pomáhať prerušiť ich zásobovanie krvou, ktorú potrebujú.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kisplyx

Neužívajte Kisplyx

- ak ste alergický na lenvatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojdete (pozri časť Antikoncepčia, tehotenstvo a dojčenie).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kisplyx, obráťte sa na svojho lekára ak:

- máte vysoký tlak krvi
- ste žena, ktorá môže otehotnieť (pozri nižšie v časti Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie)
- ste mali v minulosti problémy so srdcom alebo mozgovú porážku
- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- ste nedávno prekonali operáciu alebo rádioterapiu
- potrebujete podstúpiť chirurgický zákrok. Váš lekár môže zvážiť ukončenie podávania lieku Kisplyx, ak budete podstupovať veľký chirurgický zákrok, pretože Kisplyx môže ovplyvniť hojenie rán. Kisplyx sa môže začať znova podávať po adekvátnom zahojení rán.
- máte viac ako 75 rokov
- ak patríte k inej etnickej skupine ako bielej alebo ázijskej
- vážite menej ako 60 kg
- v minulosti sa u vás vyskytlo abnormálne spojenie (známe ako fistula) medzi rôznymi orgánmi v tele alebo z orgánu do kože.

Predtým, ako začnete užívať Kisplyx, môže váš lekár urobiť niektoré krvné testy, napríklad skontrolovať krvný tlak a funkciu vašej pečene a obličiek, aby zistil, či nemáte v krvi nízke hladiny soli a vysoké hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu. Váš lekár sa s vami porozpráva o výsledkoch týchto testov a rozhodne, či sa vám môže Kisplyx podávať. Je možné, že budete potrebovať ďalšiu liečbu inými liekmi, užívať nižšiu dávku Kisplyxu alebo byť pod zvýšeným dohľadom kvoli vyššiemu riziku vedľajších účinkov.

Ak si nie ste niečím istí, porozprávajte sa s vaším lekárom skôr, než začnete Kisplyx užívať.

Deti a dospelí

Kisplyx sa neodporúča užívať deťom a dospelým. Účinky Kisplyxu na ľudí mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Iné lieky a Kisplyx

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj rastlinných preparátov a voľnopredajných liekov.

Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Používajte počas užívania tohto lieku a aspoň jeden mesiac po ukončení liečby vysokoúčinnú antikoncepciu.
- Ak plánujete počas liečby otehotnieť, neužívajte Kisplyx. To preto, že to môže vážne poškodiť vaše dieťa.
- Ak ste počas liečby Kisplyxom otehotneli, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či sa má v liečbe pokračovať.
- Ak užívate Kisplyx, nedojčíte. To preto, že liek prechádza do materského mlieka a môže vážne poškodiť vaše dojčené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kisplyx môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov, ak máte závrate alebo sa cítite unavený.

3. Ako užívať Kisplyx

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

- Odporúčaná denná dávka Kisplyxu je 18 mg jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula a dve 4 mg kapsuly) v kombinácii s jednou 5 mg tabletou everolimu jedenkrát denne.
- Ak máte závažné problémy s pečeňou alebo obličkami, odporúčaná dávka Kisplyx je 10 mg jedenkrát denne (1 kapsula po 10 mg) v kombinácii s jednou 5 mg tabletou everolimu jedenkrát denne.
- Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, váš lekár vám môže dávku znížiť.

Ako liek užívať

- Kapsuly môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Prehltnite kapsulu vcelku a zapite vodou alebo rozpustite. Na rozpustenie kapsúl, pridajte do malého pohára polievkovú lyžicu vody alebo jablkového džúsu a vložte kapsuly bez prelomenia alebo rozdrvenia. Nechajte najmenej 10 minút, potom miešajte najmenej 3 minúty, aby sa rozpustili obaly kapsúl. Vypite zmes. Po vypití pridajte rovnaké množstvo vody alebo jablkového džúsu, zamiešajte a prehltnite
- Kapsuly užívajte vždy v približne rovnakom čase.
- Opatrovatelia nesmú otvárať kapsuly, aby sa vyhli kontaktu s jej obsahom.

Ako dlho Kisplyx užívať

Tento liek budete užívať tak dlho, kým to bude mať pre vás prínos.

Ak užijete viac Kisplyxu, ako máte

Ak ste užili viac Kisplyxu ako ste mali, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik. Zoberte si zo sebou aj balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Kisplyx

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v rovnakom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Čo máte robiť, ak ste zabudli užiť dávku, závisí od toho, aký dlhý čas je do užívania ďalšej dávky.

- Ak je do užívania ďalšej dávky viac ako 12 hodín: užite zabudnutú dávku hneď, ako si na to spomeniete. Potom užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.
- Ak je do užívania ďalšej dávky menej ako 12 hodín: vynechajte zabudnutú dávku. Potom užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. U tohto lieku sa môžu objaviť nasledujúce vedľajšie účinky.

V prípade, že si všimnete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára. Môže sa stať, že budete potrebovať rýchle lekárske ošetrovanie.

- Pocit zníženej citlivosti alebo slabosti jednej strany tela, silná bolesť hlavy, záchvat, zmätenosť, sťažná reč, zmeny videnia alebo pocit závratu – toto môžu byť príznaky mŕtvice, krvácania do mozgu alebo dôsledok závažne zvýšeného krvného tlaku na mozog.
- Bolesť na hrudníku alebo tlak, bolesť v ramenách, chrčte, krku alebo čelusti, dýchavičnosť, rýchly alebo nepravidelný tep, kašeľ, modrasté pery alebo prsty, pocit veľkej únavy – toto môžu byť príznaky problému so srdcom, krvnej zrazeniny v pľúcach alebo úniku vzduchu z pľúc do hrudníka, čím sa znemožní ich nafúknutie.
- Silná bolesť brucha – môže to spôsobiť prederavenie čreva alebo fistula (prederavenie čreva, ktoré je spojené kanálikom s inou časťou tela alebo s kožou).
- Čierne, dechtové alebo krvavé stolice alebo vykašliavanie krvi – toto môžu byť príznaky vnútorného krvácania.
- Hnačka, pocit na vracanie alebo vracanie – toto sú veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu stať vážnymi, ak u vás spôsobia to, že budete dehydratovaný, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek. Väš lekár vám môže predpísať lieky, ktoré zmiernujú tieto vedľajšie účinky.

Ak si všimnete akýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky zahrnujú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- vysoký alebo nízky krvný tlak
- strata chuti do jedla alebo úbytok hmotnosti
- pocit na vracanie alebo vracanie, zápcha, hnačka, bolesti brucha, zlé trávenie
- pocit veľkej únavy alebo slabosti
- zachrípnutý hlas
- opuchy nôh
- vyrážka
- suchosť, bolesť alebo zápal v ústach, zlá chuť v ústach
- bolesť svalov alebo kĺbov
- pocit závratu
- vypadávanie vlasov
- krvácanie (najčastejšie krvácanie z nosa, ale aj iné typy krvácania ako krv v moči, tvorba podliatín, krvácanie z ďasien alebo črevnej steny)
- zhoršený spánok
- vysoké hladiny bielkovín v moči a močové infekcie (zvýšená častosť močenia a bolestivé močenie)
- bolesť hlavy a chrbta
- začervenanie, bolestivosť alebo opuch kože na rukách a nohách (syndróm rúk a nôh)
- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách draslíka (nízke) a vápnika (nízke), cholesterolu (vysoké) a tyreotropného hormónu (vysoké)
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (únava, nárast telesnej hmotnosti, zápcha, pocit chladu, suchá koža)
- nízke hodnoty krvných doštičiek v krvi, čo môže viesť k tvorbe podliatín a zhoršené hojenie rán

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- strata telesných tekutín (dehydratácia)
- búšenie srdca
- suchá koža, zhrubnutie a svrbenie kože
- pocit nafúknutia alebo plynatosť
- problémy so srdcom alebo krvné zrazeniny v pľúcach (sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku) alebo v iných orgánoch
- pocit choroby
- mŕtvica
- zápal žlčníka
- análna fistula (malý kanálik medzi konečníkom a okolitou kožou)
- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách pečňových enzýmov, bielych krviniek (nízke), horčička v krvi (nízke)
- zmeny výsledkov krvných testov obličkových funkcií a obličkové zlyhanie
- zvýšené hodnoty lipáz a amyláz (enzymov zapojených do trávenia)

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolestivá infekcia alebo podráždenie v okolí konečníka
- mozgová minipríhoda
- porucha funkcie pečene
- prudké bolesti v ľavej hornej časti brucha, ktoré môžu byť spojené s horúčkou, zimnicou, pocitom na vracanie a vracaním
- zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy)
- problémy s hojením rán

- závažná bolesť chrbta, hrudníka alebo brucha spojená s natrhnutím steny aorty a vnútorným krvácaním

Neznáme (nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia lenvatinibu na trh, ale ich frekvencia nie je známa)

- ďalšie typy fistúl (abnormálne spojenie medzi rôznymi orgánmi v tele alebo medzi kožou a nižšie uloženými štruktúrami ako je hrdlo a priedušnica). Príznaky budú závisieť od toho, kde sa fistula nachádza. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte nové alebo neobvyklé príznaky, ako je kašeľ pri prehltaní.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kisplyx

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“.
- Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte pri teplote do 25°C. Uchováajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kisplyx obsahuje

- Liečivo je lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg tvrdá kapsula: - Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg lenvatinibu (vo forme mesylátu).
 - Kisplyx 10 mg tvrdá kapsula: - Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenvatinibu (vo forme mesylátu).
- Ďalšie zložky sú uhličitan vápenatý, manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, mastenec. Puzdro kapsuly obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172). Potlačová farba obsahuje šelak, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný, propylén glykol.

Ako vyzerá Kisplyx a obsah balenia

- Kisplyx 4 mg tvrdá kapsula: žltočervené telo a žltočervené viečko, s dĺžkou približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečku a „LENV 4 mg“ na tele.
- Kisplyx 10 mg tvrdá kapsula: žlté telo a žltočervené viečko, s dĺžkou približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečku a „LENV 10 mg“ na tele.
- Kapsuly sú dostupné v polyamid/hliník/PCV blistroch uzavretých pretlačovacou hliníkovou fóliou v škatuli po 30 kapsulách.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main

Nemecko
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Výrobca

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Veľká Británia.

Alebo

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.