

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Kisplyx 4 mg trde kapsule  
Kisplyx 10 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Kisplyx 4 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

### Kisplyx 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

### Kisplyx 4 mg trde kapsule

Rumenkastordeče telo kapsule in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 4 mg« na telesu kapsule.

### Kisplyx 10 mg trde kapsule

Rumeno telo kapsule in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 10 mg« na telesu kapsule.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kisplyx je v kombinaciji z everolimusom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (*renal cell carcinoma - RCC*) po enem predhodnem zdravljenju, usmerjenem v rastni faktor vaskularnega endotelija (*vascular endothelial growth factor - VEGF*).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Kisplyx mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku.

#### Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 18 mg (ena 10-miligramska kapsula in dve 4-miligramski kapsuli) v kombinaciji s 5 mg everolimusa enkrat na dan. Dnevni odmerek lenvatiniba in po potrebi tudi everolimusa spreminjajte po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek in ga ne more vzeti v naslednjih 12 urah, naj tisti odmerek preskoči in ob običajnem času uporabe vzame naslednji odmerek.

Zdravljenje naj se nadaljuje, dokler je klinično koristno ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Najboljšo medicinsko obravnavo (tj. zdravljenje ali terapijo) navzee, bruhanja in driske je treba uvesti pred kakršno koli prekinitvijo zdravljenja z lenvatinibom ali zmanjšanjem njegovega odmerka; vendar pa je treba toksičnost za prebavila zdraviti aktivno, da se zmanjša tveganje za razvoj okvare ledvic ali odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.4 Odpoved ledvic in okvara ledvic).

#### Prilagajanje odmerka

Zaradi obvladovanja neželenih učinkov utegnejo biti potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditev odmerka ali ukinitve kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Blagi do zmerni neželeni učinki (npr. stopnje 1 ali 2) na splošno ne upravičijo prekinitve odmerjanja kombinacije zdravil, razen če jih bolnik ne more prenašati kljub optimalni obravnavi. Ob hudih neželenih učinkih (npr. stopnje 3) ali neželenih učinkih, ki jih bolnik ne more prenašati, je potrebna prekinitve odmerjanja kombinacije zdravil do izboljšanja neželenega učinka na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje.

Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane z lenvatinibom (glejte preglednico 1), naj se po tistem, ko neželeni učinek izzveni ali se izboljša na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje, zdravljenje spet začne z zmanjšanim odmerkom lenvatiniba, kot kaže preglednica 2.

Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane z everolimusom, je treba zdravljenje prekiniti, zmanjšati odmerek na odmerjanje vsak drugi dan ali zdravljenje ukiniti (glejte SmPC everolimusa za nasvet o specifičnih neželenih učinkih).

Pri toksičnostih, za katere mislimo, da so povezane tako z lenvatinibom kot everolimusom, je treba zmanjšati odmerjanje lenvatiniba (glejte preglednico 2) prej kot odmerjanje everolimusa.

Zdravljenje je treba prekiniti v primeru življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4), z izjemo laboratorijskih nenormalnosti, za katere sodimo, da niso življenjsko nevarne; v tem primeru jih obravnavajte kot hude neželene učinke (npr. stopnje 3).

Stopnje temeljijo na Skupnih terminoloških merilih za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events oziroma CTCAE) Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute oziroma NCI).

**Preglednica 1 Neželeni učinki, pri katerih je potrebna sprememba odmerka lenvatiniba**

Neželeni učinek	Resnost	Ukrep	Zmanjšajte odmerek in spet začnite zdravljenje z lenvatinibom
hipertenzija	stopnja 3 (kljub optimalni antihipertenzivni terapiji)	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0, 1 ali 2. Glejte podrobne smernice v preglednici 3 v poglavju 4.4.
	stopnja 4	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
proteinurija	≥ 2 g / 24 ur	prekinite	Izboljša se na manj kot 2 g / 24 ur.
nefrotični sindrom	-----	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
okvara ali odpoved ledvic	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje.
	stopnja 4*	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
disfunkcija srca	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje.
	stopnja 4	ukinite	zdravljenja ne začnite znova
PRES/RPLS	katera koli stopnja	prekinite	Ponoven začetek zdravljenja z zmanjšanim odmerkom pride v poštev, če se izboljša na stopnjo 0-1.

**Preglednica 1 Neželeni učinki, pri katerih je potrebna sprememba odmerka lenvatiniba**

Neželeni učinek	Resnost	Ukrep	Zmanjšajte odmerek in spet začnite zdravljenje z lenvatinibom
hepatotoksičnost	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje.
	stopnja 4*	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova
arterijske tromboembolije	katera koli stopnja	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova
krvavitev	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1.
	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova
GI perforacija ali fistula	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje.
	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova
ne-GI fistula	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova
podaljšanje intervala QT	> 500 ms	prekinite	Izboljša se na < 480 ms ali na izhodiščno stanje.
driska	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje.
	stopnja 4 (kljub medicinski obravnavi)	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova

\*Laboratorijske nenormalnosti stopnje 4, za katere sodimo, da niso življenjsko nevarne, lahko obravnavamo kot hude neželene učinke (npr. stopnje 3).

**Preglednica 2 Spremembe odmerka od priporočenega dnevnega odmerka lenvatiniba <sup>a</sup>**

Raven odmerka	Dnevni odmerek	Število kapsul
Priporočeni dnevni odmerek	18 mg peroralno enkrat na dan	ena 10 mg kapsula in dve 4 mg kapsuli
Prvo zmanjšanje odmerka	14 mg peroralno enkrat na dan	ena 10 mg kapsula in ena 4 mg kapsula
Drugo zmanjšanje odmerka	10 mg peroralno enkrat na dan	ena 10 mg kapsula
Tretje zmanjšanje odmerka	8 mg peroralno enkrat na dan	dve 4 mg kapsuli

<sup>a</sup>: Za odmerke, manjše od 8 mg, je na voljo malo podatkov.

#### Posebne skupine bolnikov

Za večino posebnih skupin bolnikov ni na voljo podatkov za kombinacijo obeh zdravil. Naslednji podatki izvirajo iz kliničnih izkušenj z lenvatinibom kot edinim zdravilom pri bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice (*differentiated thyroid cancer – DTC*; glejte SmPC za zdravilo Lenvima).

Vsi bolniki razen tistih, ki imajo hudo okvaro jeter ali ledvic (glejte v nadaljevanju), naj začnejo z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 18 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa enkrat na dan, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja na podlagi prenašanja vsakega bolnika posebej.

#### Bolniki s hipertenzijo

Krvni tlak mora biti pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan, med zdravljenjem pa ga je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Glejte tudi poglavje 4.8, Druge posebne skupine bolnikov

### Bolniki z okvaro jeter

Za bolnike z okvaro jeter podatkov za kombinacijo obeh zdravil ni na voljo. Prilagoditev začetnega odmerka kombinacije zdravil na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek lenvatiniba 10 mg enkrat na dan v kombinaciji z odmerkom everolimusa, ki je v SmPC everolimusa priporočen za bolnike s hudo okvaro jeter. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Kombinacija naj se uporablja pri bolnikih s hudo okvaro jeter le, če je pričakovana korist večja od tveganja. Glejte tudi poglavje 4.8, Druge posebne skupine bolnikov.

### Bolniki z okvaro ledvic

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 10 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa enkrat na dan. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri teh bolnikih ni priporočljiva. Glejte tudi poglavje 4.8, Druge posebne skupine bolnikov.

### Starejša populacija

Na podlagi starosti prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna. O uporabi pri bolnikih, starih 75 let ali več, je na voljo malo podatkov (glejte tudi poglavje 4.8, Druge posebne skupine bolnikov).

### Pediatrična populacija

Lenvatinib se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, zaradi pomislekov glede varnosti, ugotovljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Varnost in učinkovitost lenvatiniba pri otrocih, starih od 2 do < 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Podatkov ni na voljo.

### Rasa

Na podlagi rase prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). O uporabi pri bolnikih, ki ne pripadajo beli ali azijski rasi, je na voljo malo podatkov (glejte tudi poglavje 4.8, Druge posebne skupine bolnikov).

### Telesna masa, manjša od 60 kg

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi telesne mase ni potrebna. Za bolnike z RCC s telesno maso, manjšo od 60 kg, je na voljo malo podatkov (glejte tudi poglavje 4.8, Druge posebne skupine bolnikov).

### Bolniki z visokim stanjem zmogljivosti po ECOG

Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 ali več so bili izključeni iz študije RCC (glejte poglavje 5.1). Razmerja med koristmi in tveganji pri teh bolnikih niso ovrednotili.

### Način uporabe

Lenvatinib je namenjen za peroralno uporabo. Kapsule je treba jemati vsak dan približno ob istem času, bodisi s hrano bodisi brez nje (glejte poglavje 5.2). Kapsule je mogoče pogoltniti cele z nekaj vode. Skrbniki bolnikov naj ne odpirajo kapsul, da se bodo izognili ponavljajočemu se izpostavljanju vsebini kapsul.

Druga možnost je, da bolnik doda kapsule lenvatiniba, ne da bi jih odprl ali zdrobil, jedilni žlici vode ali sadnega soka v majhnem kozarcu, da bo nastala suspenzija. Kapsule naj pusti v tekočini vsaj 10 minut in jih meša vsaj 3 minute, da se bodo ovojnice kapsul raztopile. Suspenzijo naj spiže. Po spitju mora v kozarec dodati enako količino vode ali sadnega soka (eno jedilno žlico) in ga nekajkrat zasukati. Nato mora spiti dodatno tekočino.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipertenziji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov). Krvni tlak (KT) naj bo pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan in če je za bolnike znano, da so hipertenzivni, naj bodo vsaj 1 teden pred zdravljenjem z lenvatinibom na stabilnem odmerku antihipertenzivne terapije. Poročali so o resnih zapletih slabo nadzorovane hipertenzije, vključno z disekcijo aorte. Zgodnje odkrivanje in učinkovito zdravljenje hipertenzije sta pomembna, da se kar najbolj zmanjša potreba po prekinitvah odmerjanja in zmanjševanjih odmerka lenvatiniba. Antihipertenzivna zdravila je treba začeti dajati, takoj ko je zvišan KT potrjen. KT je treba preveriti po 1 tednu zdravljenja z lenvatinibom, nato prva 2 meseca vsaka 2 tedna in zatem enkrat na mesec. Izbiro antihipertenzivnega zdravljenja je treba pri vsakem bolniku prilagoditi njegovim kliničnim okoliščinam in ravnati v skladu s standardno medicinsko prakso. Pri predhodno normotenzivnih osebah je treba takrat, ko opazimo zvišan krvni tlak, začeti z monoterapijo z eno od skupin antihipertenzivnih zdravil. Pri tistih bolnikih, ki že jemljejo antihipertenzivno zdravilo, je treba zvečati odmerek tega zdravila, če je to primerno, ali dodati eno ali več zdravil iz druge skupine antihipertenzivov. Po potrebi zdravite hipertenzijo po priporočilih v preglednici 3.

#### **Preglednica 3 Priporočila za zdravljenje hipertenzije**

<b>Raven krvnega tlaka (KT)</b>	<b>Priporočeno ukrepanje</b>
sistolični KT $\geq$ 140 mmHg do $<$ 160 mmHg ali diastolični KT $\geq$ 90 mmHg do $<$ 100 mmHg	Nadaljujte z lenvatinibom in začnite z antihipertenzivnim zdravljenjem, če ga bolnik še ne prejema.  ALI Nadaljujte z lenvatinibom in zvečajte odmerek trenutnega antihipertenzivnega zdravila ali uvedite dodatno antihipertenzivno zdravilo.
sistolični KT $\geq$ 160 mmHg ali diastolični KT $\geq$ 100 mmHg kljub optimalni antihipertenzivni terapiji	1. Prekinite zdravljenje z lenvatinibom. 2. Ko je sistolični KT $\leq$ 150 mmHg, diastolični KT $\leq$ 95 mmHg, bolnik pa je že vsaj 48 ur na stabilnem odmerku antihipertenzivne terapije, spet začnite dajati lenvatinib v zmanjšanem odmerku (glejte poglavje 4.2).
življenjsko nevarne posledice (maligna hipertenzija, nevrolški deficit ali hipertenzivna kriza)	Indicirana je urgentna intervencija. Ukinite lenvatinib in začnite z ustreznim zdravljenjem.

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem lenvatiniba in še en mesec po končanem zdravljenju uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Trenutno ni znano, ali lenvatinib v kombinaciji s peroralnimi kontraceptivi zvečuje tveganje tromboemboličnih dogodkov.

### Proteinurija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o proteinuriji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov). Beljakovine v urinu je treba redno spremljati. Če z urinskim testnim lističem odkrijemo proteinurijo  $\geq 2+$ , bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so uporabljali lenvatinib, so poročali o primerih nefrotičnega sindroma. V primeru nefrotičnega sindroma je treba lenvatinib ukiniti.

### Ledvična odpoved in okvara

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o okvari in odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ugotovili so, da je bil primarni dejavnik tveganja dehidracija in/ali hipovolemija zaradi toksičnosti za prebavila. Toksičnost za prebavila je treba aktivno obvladovati, da se zmanjša tveganje nastanka okvare ledvic ali odpovedi ledvic. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je potrebna previdnost zaradi možnega večjega tveganja akutne odpovedi ledvic pri kombiniranem zdravljenju. Morda bodo potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Če imajo bolniki hudo okvaro ledvic, je treba prilagoditi začetni odmerek lenvatiniba (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Disfunkcija srca

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o popuščanju srca ( $< 1\%$ ) in zmanjšani iztisni frakciji levega prekata (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih simptomov ali znakov dekompenzacije srca, ker bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (Posterior reversible encephalopathy syndrome ali PRES) / Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome ali RPLS)

O PRES, znanem tudi kot RPLS, so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom ( $< 1\%$ ; glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). PRES je nevrološka bolezen, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnim napadom, letargijo, zmedenostjo, spremenjenim duševnim stanjem, slepoto in drugimi motnjami vida ali nevrološkimi motnjami. Lahko je prisotna blaga do huda hipertenzija. Za potrditev diagnoze PRES je potrebno slikanje z magnetno resonanco. Uvesti je treba primerne ukrepe za obvladanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4 Hipertenzija). Pri bolnikih z znaki ali simptomi PRES bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

### Hepatotoksičnost

Z jetri povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, vključujejo zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze in zvišanje bilirubina v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o odpovedi jeter in akutnem hepatitisu ( $< 1\%$ ; glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). O primerih odpovedi jeter so na splošno poročali pri bolnikih s progresivnimi metastazami v jetrih. Teste funkcije jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa prva 2 meseca vsaka 2 tedna in nato enkrat na mesec. V primeru hepatotoksičnosti bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Če imajo bolniki hudo okvaro jeter, je treba prilagoditi začetni odmerek lenvatiniba (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Arterijske tromboembolije

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o arterijskih tromboembolijah (cerebrovaskularni insult, tranzitorna ishemična ataka (TIA) in miokardni infarkt) (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Pri bolnikih, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih arterijsko tromboembolijo, lenvatiniba niso proučevali, zato ga je treba pri takih bolnikih previdno uporabljati. Odločitev o zdravljenju je treba sprejeti na podlagi ocene razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. Po arterijskem trombotičnem dogodku je treba lenvatinib ukiniti.

### Krvavitve

V kliničnih preskušanjih so se pojavile resne krvavitve, povezane s tumorjem, vključno s smrtnimi hemoragičnimi dogodki, o njih so poročali tudi v izkušnjah po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Pri nadzoru po prihodu zdravila na trg so ugotavljali resne in smrtne krvavitve karotidnih arterij pogosteje pri bolnikih z anaplastičnim tireoidnim karcinomom (ATC) kot pri DTC ali drugih vrstah tumorjev. Treba je upoštevati stopnjo tumorske invazije/infiltracije večjih krvnih žil (npr. karotidnih arterij) zaradi možnega tveganja resne krvavitve, povezane z zmanjšanjem tumorske mase/nekrozo tumorja po zdravljenju z lenvatinibom. Nekateri primeri krvavitve so se pojavili sekundarno zaradi zmanjšanja tumorske mase in nastanka fistule, npr. traheo-ezofagealnih fistul. O primerih smrtnih znotrajlobanjskih krvavitve so poročali pri nekaterih bolnikih z zasevki v možganih ali brez njih. Poročali so tudi o krvavitvah drugje, ne v možganih (npr. v traheji, intraabdominalno, v pljučih).

V primeru krvavitve bodo mogoče potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2, preglednica 2).

### Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o gastrointestinalni perforaciji ali fistulah (glejte poglavje 4.8). Pri večini primerov so gastrointestinalna perforacija in fistule nastale pri bolnikih z dejavniki tveganja, na primer predhodnim kirurškim posegom ali radioterapijo. V primeru gastrointestinalne perforacije ali fistule bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

### Ne-gastrointestinalna fistula

Kadar se bolniki zdravijo z lenvatinibom, se lahko pri njih zveča tveganje nastanka fistul. V kliničnih preskušanjih in izkušnjah po prihodu zdravila na trg so opazili primere nastanka ali zvečanja fistul, ki so zajeli druge dele telesa, ne želodca ali črevesja (npr. trahealne, traheo-ezofagealne, ezofagealne, kožne fistule in fistule ženskih spolovil). Poleg tega so poročali o pnevmotoraksu, z jasnimi dokazi bronhoplevralne fistule in brez njih. O nekaterih primerih fistul in pnevmotoraksa so poročali v povezavi z regresijo tumorja ali nekrozo. Predhodna operacija in zdravljenje z obsevanjem sta lahko dejavnika tveganja, ki prispevata k nastanku fistul. Pljučne metastaze lahko prav tako zvečujejo tveganje pnevmotoraksa. Lenvatiniba ne smemo začeti dajati bolnikom s fistulo, da se izognemo poslabšanju, trajno pa ga moramo ukiniti pri bolnikih s prizadetostjo ezofagealnega ali traheobronhialnega trakta in kakršno koli fistulo stopnje 4 (glejte poglavje 4.2); o uporabi prekinitve ali zmanjšanja odmerjanja za zdravljenje drugih dogodkov je na voljo malo podatkov, vendar so v nekaterih primerih opazili poslabšanje, zato je potrebna previdnost. Lenvatinib, tako kot druga zdravila iste skupine, lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran.

### Podaljšanje intervala QT

O podaljšanju intervala QT/QTc so pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Elektrokardiogram je treba spremljati pri vseh bolnikih, posebno pa moramo biti pozorni na tiste s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim popuščanjem srca, z bradiaritmijami in pri tistih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki skupin Ia in III. Lenvatiniba ne smemo dajati, če se razvije podaljšanje intervala QT, večje od 500 ms. Lenvatinib je treba spet začeti dajati v zmanjšanem odmerku, ko se podaljšanje QTc vrne na < 480 ms ali izhodiščno vrednost.

Motnje elektrolitov, na primer hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija, zvečujejo tveganje podaljšanja intervala QT; zato moramo spremljati in popraviti motnje elektrolitov pri vseh bolnikih, preden začnemo z zdravljenjem. Med zdravljenjem moramo razmisliti o spremljanju EKG in elektrolitov (magnezij, kalij in kalcij) v rednih časovnih presledkih. Raven kalcija v krvi je treba spremljati vsaj enkrat na mesec in med zdravljenjem z lenvatinibom kalcij po potrebi nadomeščati. Odmerjanje lenvatiniba je treba prekiniti ali odmerek prilagoditi po potrebi, odvisno od resnosti, prisotnosti sprememb EKG in trdovratnosti hipokalcemije.



### Okvara supresije tirotropnega hormona / disfunkcija ščitnice

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipotiroidizmu (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Funkcijo ščitnice je treba spremljati pred začetkom, nato pa v rednih presledkih ves čas zdravljenja z lenvatinibom. Hipotiroidizem je treba zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso, da se vzdržuje evtiroidno stanje.

Lenvatinib oslabi eksogeno supresijo ščitnice (glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov). Raven tirotropnega hormona (thyroid stimulating hormone ali TSH) je treba redno spremljati in prilagoditi dajanje ščitničnega hormona tako, da bo TSH dosegel ustrezno raven v skladu z bolnikovim terapevtskim ciljem.

### Driska

O driski so pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, pogosto poročali, navadno se pojavi zgodaj v poteku zdravljenja (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Začeti moramo takojšnjo medicinsko obravnavo driske, da preprečimo dehidracijo. Lenvatinib je treba ukiniti v primeru driske stopnje 4, ki vztraja kljub medicinski obravnavi.

### Zapleti pri celjenju ran

Formalnih študij o učinku lenvatiniba na celjenje ran niso izvedli. Pri bolnikih, ki so prejeli lenvatinib, so poročali o slabšem celjenju ran. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen večji kirurški poseg, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z lenvatinibom. Klinične izkušnje o času ponovne uvedbe lenvatiniba po večjem kirurškem posegu so omejene. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja z lenvatinibom po večjem kirurškem posegu mora zato temeljiti na klinični presoji, ali se rane primerno celijo.

### Posebne skupine bolnikov

Za bolnike, ki niso bele ali azijske rase, in za bolnike, stare 75 let ali več, je na voljo malo podatkov. Lenvatinib je treba pri takih bolnikih uporabljati previdno, saj bolniki, ki pripadajo azijski rasi, in starejši bolniki lenvatinib slabše prenašajo (glejte poglavje 4.8 Druge posebne skupine bolnikov).

Ni podatkov o uporabi lenvatiniba takoj po sorafenibu ali drugih zdravilih proti raku in lahko obstaja možno tveganje aditivnih toksičnosti, če med terapijami ni ustreznega obdobja spiranja. Najkrajše obdobje spiranja v kliničnih preskušanjih je bilo obdobje 4 tednov.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinek drugih zdravil na lenvatinib

#### Kemoterapevtiki

Sočasna uporaba lenvatiniba, karboplatina in paklitaksela ni pomembno vplivala na farmakokinetiko katere koli od teh treh snovi.

### Učinek lenvatiniba na druga zdravila

#### Substrati CYP3A4

Klinična študija o medsebojnem delovanju zdravil (DDI – *drug-drug interaction*) pri bolnikih z rakom je pokazala, da se plazemske koncentracije midazolama (občutljivega substrata CYP3A in Pgp) v prisotnosti lenvatiniba ne spremenijo. Zato med lenvatinibom in drugimi substrati CYP3A/Pgp ni pričakovati pomembnega medsebojnega delovanja.

#### Peroralna kontracepcijska sredstva

Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z lenvatinibom in še vsaj en mesec po končanem zdravljenju ne zanosijo in naj uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijo. Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi lenvatiniba pri nosečnicah ni na voljo. Lenvatinib je bil toksičen za zarodke in teratogen, ko so ga dajali podganam in kuncem (glejte poglavje 5.3).

Lenvatinib naj se med nosečnostjo ne uporablja, če to ni nujno potrebno in le po skrbni presoji nujnosti zdravljenja za mater in tveganja za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se lenvatinib izloča v materino mleko. Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke ali dojenčke ni mogoče izključiti, zato je lenvatinib med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Učinki pri ljudeh niso znani. Vendar so pri podganah, psih in opicah opazili toksičnost za moda in jajčnike (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lenvatinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, in to zaradi neželenih učinkov, kot sta utrujenost in omotica. Bolniki, ki opazijo te simptome, naj bodo pri vožnji in upravljanju s stroji previdni.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil lenvatiniba v kombinaciji z everolimusom temelji na podatkih, pridobljenih pri 62 bolnikih, ki omogočajo le opis pogostih neželenih učinkov zdravila pri bolnikih z RCC. Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, temeljijo na združenih varnostnih podatkih 62 bolnikov z RCC (glejte poglavje 5.1) in 458 bolnikov z DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima).

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v skupinah bolnikov z RCC in DTC (pojavi se pri  $\geq 30$  % bolnikov), so bili driska (80,6 %), hipertenzija (70,1 %)\*, utrujenost (59,7 %), zmanjšan apetit (53,7 %), hujšanje (52,6 %)\*, bruhanje (48,4 %), navzea (45,2 %), proteinurija (38,9 %)\*, stomatitis (36,9 %)\*, glavobol (35,8 %)\*, disfonija (35,6 %)\*, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE) (34,1 %)\*, periferni edemi (33,9 %) in hiperholesterolemija (30,6 %). Hipertenzija in proteinurija se navadno pojavita kmalu po začetku zdravljenja z lenvatinibom (glejte poglavje 4.4 in 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov; z zvezdicami označene pogostnosti so iz skupine bolnikov z DTC).

Najpomembnejši resni neželeni učinki so bili odpoved in okvara ledvic (11,3 %), arterijske tromboembolije (3,9 %)\*, popuščanje srca (1,6 %), možganska krvavitev (1,6 %), krvavitev v znotrajlobanjskem tumorju (0,7 %)\*, PRES / RPLS (0,2 %)\* in odpoved jeter (0,2 %)\* (z zvezdicami označene pogostnosti so iz skupine bolnikov z DTC).

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so neželeni učinki povzročili zmanjšanje odmerka pri 67,7 % bolnikov, pri 18 (29,0 %) bolnikih pa je bilo zdravljenje ukinjeno. Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 5\%$ ), ki so povzročili zmanjšanje odmerkov v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom in everolimusom, so bili driska (21,0 %), trombocitopenija (6,5 %) in bruhanje (6,5 %).

#### Seznam neželenih učinkov v študijah RCC in DTC

V kliničnih preskušanjih pri RCC in DTC so ugotovili podobne neželene učinke. Neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavljali pri kombinirani terapiji kot pri monoterapiji z lenvatinibom, so hipotiroidizem (vključno z zvišanim tirotrpnim hormonom v krvi), hiperholesterolemija in huda driska.

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih ter o katerih so poročali pri uporabi lenvatiniba v obdobju trženja, so navedeni v preglednici 4.

Pogostnosti so opredeljene kot:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom**

<b>Organski sistem</b> (terminologija MedDRA <sup>*</sup> )	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil		perinealni absces	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija <sup>a</sup>	limfopenija <sup>a</sup>	infarkt vranice	
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroidizem <sup>**</sup> zvišan tirotrpni hormon v krvi <sup>‡**</sup>			
Presnovne in prehranske motnje	hipokalcemija <sup>‡</sup> hiperholesterolemija <sup>b**</sup> hipokaliemija zmanjšan apetit hujšanje	dehidracija hipomagneziemija <sup>b</sup>		
Psihiatrične motnje	nespečnost			
Bolezni živčevja	omotica glavobol disgevizija	cerebrovaskularni insult	sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije monopareza tranzitorna ishemična ataka	

<b>Organski sistem</b> (terminologija MedDRA <sup>*</sup> )	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
Srčne bolezni		miokardni infarkt <sup>c,†</sup> popuščanje srca podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu zmanjšanje iztisne frakcije		
Žilne bolezni	krvavitev <sup>d, †, ‡</sup> hipertenzija <sup>e, ‡</sup> hipotenzija		disekcija aorte <sup>***</sup>	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	disfonija	pljučna embolija <sup>†</sup>	pnevmotoraks	
Bolezni prebavil	driska <sup>***</sup> bolečina v prebavilih in trebuhu <sup>f</sup> bruhanje navzea vnetje v ustih <sup>g</sup> bolečina v ustih <sup>h</sup> zaprtje dispepsija suha usta	analna fistula vetrovi zvišana lipaza zvišana amilaza	pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana aspartat-aminotransferaza <sup>‡</sup> hipoalbuminemija <sup>‡</sup> zvišana alanin-aminotransferaza <sup>‡</sup> zvišana alkalna fosfataza v krvi abnormalna funkcija jeter zvišana gama-glutamilttransferaza <sup>k</sup> zvišan bilirubin v krvi <sup>‡</sup> holecistitis	hepatocelularna poškodba/hepatitis <sup>i</sup>	
Bolezni kože in podkožja	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske palmarni eritem izpuščaj alopecija	hiperkeratoza		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu artralgija mialgija bolečina v okončini bolečina v mišicah in kosteh			

Organski sistem (terminologija MedDRA <sup>*</sup> )	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni sečil	proteinurija <sup>‡</sup>	odpoved ledvic <sup>†, †, ‡</sup> okvara ledvic <sup>‡</sup> zvišan kreatinin v krvi zvišana sečnina v krvi	nefrotični sindrom	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost astenija periferni edem	splošno slabo počutje	slabše celjenje <sup>***</sup>	ne-gastrointestinalna fistula <sup>k</sup>

\*: Medicinski slovar za regulativne dejavnosti (MedDRA) verzija 17.1. Prednostni izrazi so bili prerazporejeni v SOC, ki najbolj ustreza tarčnemu organu.

\*\* : Ti neželeni učinki se pojavljajo pogosteje pri kombinirani terapiji kot pri monoterapiji z lenvatinibom.

\*\*\*: Ugotovljeno pri uporabi lenvatiniba v obdobju trženja.

†: Vključuje primere s smrtnim izidom.

‡: Glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov za nadaljnjo karakterizacijo.

Naslednji izrazi so bili združeni:

- a: Trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in zmanjšano število krvnih ploščic. Limfopenija vključuje limfopenijo in zmanjšano število limfocitov.
- b: Hipomagneziemija vključuje hipomagneziemijo in znižan magnezij v krvi. Hiperholesterolemija vključuje hiperholesterolemijo in zvišan holesterol v krvi.
- c: Miokardni infarkt vključuje miokardni infarkt in akutni miokardni infarkt.
- d: Krvavitev vključuje: epistakso, hemoptizo, hematurijo, kontuzijo, hematohezijo, krvavitev iz dlesni, petehije, krvavitev v pljučih, rektalno krvavitev, prisotnost krvi v urinu, hematoma, vaginalno krvavitev, konjunktivalno krvavitev, hemoroidno krvavitev, krvavitev v intrakranialnem tumorju, laringealno krvavitev, ekhimozo, zvečano nagnjenost k modricam, krvavitev po posegih, purpuro, kožno krvavitev, rupturirano anevrizmo, arterijsko krvavitev, očesno krvavitev, želodčno krvavitev, hemoragični gastroduodenitis, gastrointestinalno krvavitev, hematomezo, krvavitev, hemoragično možgansko kap, meleno, metroragijo, krvavitev v nohtnem ležišču, hemotoraks, pomenopavzno krvavitev, hemoragični proktitis, ledvični hematoma, vranično krvavitev, drobne podnohtne krvavitve, subarahnoidno krvavitev, krvavitev v sapniku, krvavitev v tumorju.
- e: Hipertenzija vključuje: hipertenzijo, hipertenzivno krizo, zvišanje diastoličnega krvnega tlaka in zvišanje krvnega tlaka.
- f: Gastrointestinalna in abdominalna bolečina vključuje: nelagodje v trebuhu, bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha, bolečino v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha, nelagodje v epigastriju in gastrointestinalno bolečino.
- g: Vnetje v ustih vključuje: aftozno razjedo, stomatitis, glositis, razjede v ustih in vnetje sluznice.
- h: Bolečina v ustih vključuje: bolečino v ustih, glosodinijo in orofaringealno bolečino.
- i: Hepatocelularna poškodba in hepatitis vključujeta: z zdravili povzročeno poškodbo jeter, steatozo jeter in holestatično poškodbo jeter.
- j: Odpoved ledvic vključuje: akutno prerenalno odpoved, odpoved ledvic, akutno poškodbo ledvic in ledvično tubulno nekrozo.
- k: Ne-gastrointestinalna fistula vključuje primere fistule, ki nastane zunaj želodca in črevesa, kot so trahealna, traheo-ezofagealna, ezofagealna fistula, fistula ženskih spolovil in kožna fistula.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Hipertenzija (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipertenziji pri 41,9 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom (incidenca hipertenzije stopnje 3 ali 4 je bila 12,9 %), in pri 10,0 % bolnikov v skupini, zdravljeni z everolimusom (incidenca hipertenzije stopnje 3 ali 4 je bila 2,0 %).

Mediani čas do nastopa v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, je bil 4,9 tedna (ne glede na stopnjo) oziroma 6,9 tedna (stopnja  $\geq 3$ ).

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so poročali o hipertenziji (vključno s hipertenzijo, hipertenzivno krizo, zvišanim distoličnim krvnim tlakom in zvišanim krvnim tlakom) pri 72,8 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 16,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Mediani čas do njenega nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 16 dni. Učinki stopnje 3 ali višje (vključno z 1 učinkom stopnje 4) so se pojavili pri 44,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina primerov se je izboljšala ali izzvenela po prekinitvi odmerjanja ali zmanjšanju odmerka, do česar je prišlo pri 13,0 % oziroma pri 13,4 % bolnikov. Pri 1,1 % bolnikov so zaradi hipertenzije trajno ukiniteli zdravljenje.

#### Proteinurija (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so poročali o proteinuriji pri 30,6 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom (8,1 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ), in pri 14,0 % bolnikov v skupini, zdravljeni z everolimusom (2,0 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ). Mediani čas do nastopa proteinurije v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, je bil 6,1 tedna (ne glede na stopnjo) oziroma 20,1 tedna (stopnja  $\geq 3$ ). Proteinurija je povzročila trajno ukinitvev zdravljenja pri 4,8 % bolnikov.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so poročali o proteinuriji pri 33,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 3,1 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Mediani čas do začetka je bil 6,7 tedna. Učinki stopnje 3 so se pojavili pri 10,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina primerov je imela izid okrevanja ali ozdravitve po prekinitvi ali zmanjšanju, ki sta se pojavila pri 16,9 % oziroma 10,7 % bolnikov. Proteinurija je povzročila trajno ukinitvev zdravljenja pri 0,8 % bolnikov.

#### Odpoved ledvic in okvara ledvic (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) se je v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, pri 8,1 % bolnikov razvila odpoved ledvic, pri 3,2 % pa se je razvila okvara ledvic (9,7 % bolnikov je imelo dogodek stopnje 3 odpovedi ali okvare ledvic). V skupini z monoterapijo z everolimusom se je pri 2,0 % bolnikov razvila odpoved ledvic (2,0 % jih je bilo stopnje 3).

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) se je pri 5,0 % bolnikov razvila odpoved ledvic, pri 1,9 % pa okvara ledvic (3,1 % bolnikov je imelo dogodek odpovedi ali okvare ledvic stopnje  $\geq 3$ ). V skupini s placebom se je odpoved ali okvara ledvic razvila pri 0,8 % bolnikov (0,8 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ).

#### Disfunkcija srca (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so poročali o zmanjšani iztisni frakciji/popuščanju srca pri 4,8 % bolnikov (3,2 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, in pri 4,0 % v skupini z everolimusom (2,0 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ). Mediani čas do nastopa zmanjšane iztisne frakcije in popuščanja srca je bil 15,7 tedna (vse stopnje) oziroma 32,8 tedna (stopnja  $\geq 3$ ) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so poročali o zmanjšani iztisni frakciji/popuščanju srca pri 6,5 % bolnikov (1,5 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom, in pri 2,3 % v skupini s placebom (nobeden ni bil stopnje  $\geq 3$ ).

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS) (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) je bil en dogodek PRES (stopnje 3) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom, ki se je pojavil po 18,4 tedna zdravljenja. V skupini z lenvatinibom in everolimusom ter v skupini z monoterapijo z everolimusom ni bilo poročil.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) je bil en dogodek PRES (stopnje 2) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom, in nobenih poročil v skupini s placebom.

Med 1166 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, so bili 4 primeri (0,3 %) PRES (0,3 % jih je bilo stopnje 3 ali 4), od katerih so vsi okrevali po zdravljenju in/ali prekinitvi odmerjanja ali trajni ukinitvi.

#### Hepatotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so bili v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, neželeni učinki, povezani z jetri, o katerih so najpogosteje poročali, zvišanja ravni jetrnih encimov, vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze (9,7 %), aspartat-aminotransferaze (4,8 %), alkalne fosfataze (4,8 %) in bilirubina v krvi (3,2 %). Mediani čas do nastopa z jetri povezanih dogodkov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, je bil 6,7 tedna (vse stopnje) oziroma 14,2 tedna (stopnja  $\geq 3$ ). Z jetri povezani neželeni učinki stopnje 3 so nastopili pri 3,2 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom. Z jetri povezani neželeni učinki so povzročili prekinitve odmerjanja pri 1,6 % bolnikov, zmanjšanje odmerka pri 1,6 % bolnikov, trajno ukinitve pa pri 3,2 % bolnikov.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so bili z jetri povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, hipoalbuminemija (9,6 % lenvatinib proti 1,5 % placebo) in zvišanje ravni jetrnih encimov, vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze (7,7 % lenvatinib proti 0 placebo), aspartat-aminotransferaze (6,9 % lenvatinib proti 1,5 % placebo) in bilirubina v krvi (1,9 % lenvatinib proti 0 placebo). Mediani čas do nastopa učinkov na jetra pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 12,1 tedna. Z jetri povezani učinki stopnje 3 ali višje (vključno z 1 primerom odpovedi jeter stopnje 5) so se pojavili pri 5,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, v primerjavi z 0,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Učinki, povezani z jetri, so povzročili prekinitve in zmanjšanje odmerjanja pri 4,6 % oziroma 2,7 % bolnikov, pri 0,4 % pa do trajne ukinitve.

Med 1166 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, so bili 3 primeri (0,3 %) odpovedi jeter, vsi s smrtnim izidom. En primer je nastopil pri bolniku brez metastaz v jetrih. Tudi en primer akutnega hepatitisa je nastopil pri bolniku brez metastaz v jetrih.

#### Arterijske trombembolije (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) je 1,6 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, poročalo o arterijskih trombemboličnih dogodkih. Čas do nastopa je bil 69,6 tedna. V skupini z everolimusom je 6,0 % bolnikov poročalo o arterijski trombemboliji (4,0 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ). V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so o arterijskih trombemboličnih dogodkih poročali pri 5,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 2,3 % bolnikov v skupini s placebom.

Med 1166 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, je bilo 5 primerov (0,4 %) arterijskih trombembolij (3 primeri miokardnega infarkta in 2 primera cerebrovaskularnega insulata) s smrtnim izidom.

#### Krvavitev (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so poročali o krvavitvah pri 38,7 % (8,1 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ) bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom. Neželeni učinki, ki so se pojavili z incidenco  $\geq 2,0$  %, so bili: epistaksa (22,6 %), hematurija (4,8 %), hematoma (3,2 %) in želodčna krvavitev (3,2 %). Mediani čas do prvega nastopa v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, je bil 10,2 tedna (ne glede na stopnjo) oziroma 7,6 tedna (stopnja  $\geq 3$ ). Incidenca resnih krvavitev je bila 4,8 % (možganska krvavitev, želodčna krvavitev in hemartroza). Zaradi hemoragičnih dogodkov je do prekinitve zdravljenja prišlo pri 3,2 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom. V skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, je bil en primer smrtne možganske krvavitve, v skupini, zdravljeni z lenvatinibom, pa en primer smrtne znotrajlobanjske krvavitve.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so poročali o krvavitvah pri 34,9 % bolnikov (1,9 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ), zdravljenih z lenvatinibom, proti 18,3 % bolnikov (3,1 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ), ki so prejeli placebo. Učinki, ki so se pojavljali z incidenco  $\geq 0,75$  % več kot pri placebu, so bili: epistaksa (11,9 %), hematurija (6,5 %), kontuzija (4,6 %), gingivalna krvavitev (2,3 %), hematohezija (2,3 %), rektalna krvavitev (1,5 %), hematoma (1,1 %), hemoroidna krvavitev (1,1 %), laringealna krvavitev (1,1 %), petehije (1,1 %) in krvavitev v znotrajlobanjskem tumorju

(0,8 %). V tem preskušanju je bil 1 primer smrtne znotrajlobanjske krvavitve med 16 bolniki, ki so prejeli lenvatinib in so v izhodišču imeli zasevke v centralnem živčevju.

Mediani čas do prvega nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 10,1 tedna. Nobenih razlik med bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, in bolniki, ki so prejeli placebo, niso opazili glede incidenc resnih neželenih učinkov (3,4% proti 3,8 %), neželenih učinkov, ki so povzročili prezgodnjo ukinitvev (1,1 % proti 1,5 %) ali reakcij, ki so povzročile prekinitvev odmerjanja (3,4% proti 3,8%) ali zmanjšanje odmerka (0,4 % proti 0).

Med 1166 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, so poročali o krvavitvi stopnje 3 ali višje stopnje pri 2 % bolnikov, 3 bolniki (0,3 %) so imeli krvavitve stopnje 4, 5 bolnikov (0,4 %) pa je imelo neželeni učinek stopnje 5, vključno z arterijsko krvavitvijo, hemoragično možgansko kapjo, krvavitvijo v znotrajlobanjskem tumorju, hemoptizo in krvavitvijo v tumorju.

#### Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipokalcemiji pri 8,1 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom (3,2 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ) in pri 4,0 % bolnikov v skupini, zdravljeni z everolimusom (nobeden ni bil stopnje  $\geq 3$ ). Mediani čas do nastopa hipokalcemije pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom in everolimusom, je bil 28,3 tedna (ne glede na stopnjo) oziroma 45,9 tedna (stopnja  $\geq 3$ ). Bil je en neželeni učinek stopnje 4, ki se je pojavil med zdravljenjem. Noben dogodek hipokalcemije ni zahteval zmanjšanja odmerka ali prekinitve odmerjanja in pri nobenem bolniku niso ukiniteli zdravljenja zaradi hipokalcemije.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so poročali o hipokalcemiji pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, proti nobenemu primeru v skupini s placebom. Mediani čas do prvega nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 11,1 tedna. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so se pojavili pri 5,0 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, proti 0 bolnikom, ki so prejeli placebo. Večina učinkov je izzvenela po podpornem zdravljenju brez prekinitve ali zmanjšanja odmerjanja, kar se je zgodilo pri 1,5 % oziroma 1,1 % bolnikov; pri 1 bolniku s hipokalcemijo stopnje 4 so zdravljenje trajno ukiniteli.

#### Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) se je 1,6 % primerov perforiranega apendicitisa (stopnje 3) pojavilo v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom; v skupinah z lenvatinibom ali everolimusom ni bilo poročil.

V študiji DTC so o dogodkih gastrointestinalne perforacije ali fistule poročali pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

#### Ne-gastrointestinalne fistule (glejte poglavje 4.4)

Uporaba lenvatiniba je povezana s primeri fistul, vključno z reakcijami, ki so se končale s smrtjo. Poročila o fistulah, ki so zajele druge telesne dele, ne želodca ali črevesja, so opazili pri različnih indikacijah. O reakcijah so poročali ob različnih časovnih točkah med zdravljenjem, od dveh tednov do več kot enega leta po uvedbi lenvatiniba, mediana latenca je bila okrog 3 mesece.

#### Podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so poročali o podaljšanju intervala za več kot 60 ms, pri 11 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom. Incidenca intervala QTc, daljšega od 500 ms, je bila 6 % v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom. V skupini, zdravljeni z everolimusom, ni bilo poročil o podaljšanju intervala QTc, daljšem od 500 ms, ali podaljšanju za več kot 60 ms.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so poročali o podaljšanju intervala QT/QTc pri 8,8 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 1,5 % bolnikov v skupini s placebom. Incidenca podaljšanja intervala QT na več kot 500 ms je bila 2 % pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, v primerjavi z nobenim poročilom v skupini s placebom.



#### Zvišan tirotropni hormon v krvi (glejte poglavje 4.4 Okvara supresije tirotropnega hormona / disfunkcija ščitnice)(glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) se je hipotiroidizem v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, pojavil pri 24 % bolnikov, v skupini, zdravljeni z everolimusom, pa pri 2 %. Vsi dogodki hipotiroidizma v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, so bili stopnje 1 ali 2. Pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalen TSH, so opazili zvišanje ravni TSH po izhodišču pri 60,5 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli samo everolimus.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) je imelo 88 % vseh bolnikov izhodiščno raven TSH manj kot ali enako 0,5 me./l. Pri bolnikih z normalnim TSH v izhodišču so ugotovili poizhodiščno zvišanje ravni TSH nad 0,5 me./l pri 57 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, v primerjavi s 14 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

#### Driska (glejte poglavje 4.4)

V študiji RCC (glejte poglavje 5.1) so poročali o driski pri 80,6 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom (21,0 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ), in pri 34,0 % bolnikov v skupini, zdravljeni z everolimusom (2,0 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ). Mediani čas do nastopa je bil 4,1 tedna (ne glede na stopnjo) in 8,1 tedna (stopnja  $\geq 3$ ) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom. Driska je bila najpogostejši vzrok prekinitve/zmanjšanja odmerjanja in se je ponovila kljub zmanjšanju odmerka. Driska je povzročila ukinitvev zdravljenja pri enem bolniku.

V študiji DTC (glejte SmPC za zdravilo Lenvima) so poročali o driski pri 67,4 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom (9,2 % jih je bilo stopnje  $\geq 3$ ) in pri 16,8 % bolnikov v skupini s placebom (nobeden ni bil stopnje  $\geq 3$ ).

#### Pediatrična populacija

Za podatke o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

#### Druge posebne skupine bolnikov

##### Starejši bolniki

Za bolnike z RCC, stare  $\geq 75$  let, je na voljo malo podatkov. Vendar pa so bile pri bolnikih z DTC, starih 75 let ali več, verjetnejše hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit in dehidracija stopnje 3 ali 4.

##### Spol

Pri bolnikih z DTC so imele ženske pogosteje hipertenzijo (vključno s hipertenzijo stopnje 3 ali 4), proteinurijo in PPE, moški pa so imeli večje incidenco zmanjšane iztisne frakcije, gastrointestinalnih perforacij in nastanka fistul.

##### Rasa

Podatkov o azijskih bolnikih z RCC je malo. Vendar pa so imeli bolniki azijske rase z DTC večjo incidenco perifernih edemov, hipertenzije, utrujenosti, PPE, proteinurije, trombocitopenije in zvišanega tirotropnega hormona v krvi kot bolniki bele rase.

##### Izhodiščna hipertenzija

Pri DTC so imeli bolniki z izhodiščno hipertenzijo večjo incidenco hipertenzije, proteinurije, driske in dehidracije stopnje 3 ali 4, med njimi je bilo tudi več resnih primerov dehidracije, hipotenzije, pljučne embolije, malignega plevralnega izliva, atrijske fibrilacije in gastrointestinalnih simptomov (bolečina v trebuhu, driska, bruhanje). Pri RCC so imeli bolniki z izhodiščno hipertenzijo večjo incidenco dehidracije, utrujenosti in hipertenzije stopnje 3 ali 4.

##### Izhodiščna sladkorna bolezen

Pri RCC so imeli bolniki z izhodiščno sladkorno boleznijo večjo incidenco hipertenzije, hipertrigliceridemije in akutne odpovedi ledvic stopnje 3 ali 4.

### Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z RCC in izhodiščno okvaro jeter je malo. Pri DTC pa so imeli bolniki z izhodiščno okvaro jeter večjo incidenco hipertenzije in PPE (vseh stopenj) ter večjo incidenco hipertenzije, astenije, utrujenosti in hipokalcemije stopnje 3 ali 4 kot bolniki z normalno funkcijo jeter.

### Okvara ledvic

Bolniki z DTC in izhodiščno okvaro ledvic so imeli večjo incidenco hipertenzije, proteinurije, utrujenosti, stomatitisa, perifernih edemov, trombocitopenije, dehidracije, podaljšanega intervala QT na elektrokardiogramu, hipotiroidizma, hiponatriemije, zvišanega tirotropnega hormona v krvi in pljučnice stopnje 3 ali 4 v primerjavi s preiskovanci z normalno funkcijo ledvic. Ti bolniki so imeli tudi večjo incidenco neželenih učinkov na ledvice in so bili nagnjeni k večji incidenci neželenih učinkov na jetra. Bolniki z RCC in izhodiščno okvaro ledvic so imeli večjo incidenco utrujenosti stopnje 3.

### Bolniki s telesno maso < 60 kg

Podatkov o bolnikih s telesno maso < 60 kg in RCC je malo. Bolniki z DTC in majhno telesno maso (< 60 kg) pa so imeli večjo incidenco PPE, proteinurije, hipokalcemije in hiponatriemije stopnje 3 ali 4 in nagnjenost k večji incidenci zmanjšane apetita stopnje 3 ali 4.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Največja odmerka lenvatiniba, ki so ju klinično proučevali, sta bila 32 mg in 40 mg na dan. V kliničnih preskušanjih je prišlo tudi do nehotenih napak pri dajanju zdravila, ki so imele za posledico enkratne odmerke od 40 mg do 48 mg. Najpogosteje opaženi neželeni učinki zdravila pri teh odmerkih so bili hipertenzija, navzea, driska, utrujenost, stomatitis, proteinurija, glavobol in poslabšanje PPE. Poročali so tudi o prevelikem odmerjanju lenvatiniba, kjer so bili enkratni odmerki 6-krat do 10-krat večji od priporočenega dnevnega odmerka. Ti primeri so bili povezani z neželenimi učinki, ki so se ujemali z znanim varnostnim profilom lenvatiniba (t. j. odpoved ledvic in popuščanje srca), ali pa so bili brez neželenih učinkov.

Za prevelik odmerek lenvatiniba ni specifičnega antidota. V primeru suma na prevelik odmerek moramo prenehati dajati lenvatinib in po potrebi zagotoviti ustrezno podporno nego.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), Inhibitorji proteinske kinaze, oznaka ATC: L01XE29.

#### Mehanizem delovanja

Lenvatinib je inhibitor receptorjev tirozin-kinaze (RTK), ki selektivno inhibira kinazne aktivnosti receptorjev rastnega faktorja vaskularnega endotelija (vascular endothelial growth factor ali VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) in VEGFR3 (FLT4), poleg drugih RTK, povezanih z drugimi proangiogenimi in onkogenimi potmi, vključno z receptorji za fibroblastni rastni faktor (fibroblast growth factor ali FGF) FGFR1, 2, 3 in 4, receptorjem za rastni faktor iz trombocitov (platelet derived growth factor ali PDGF) PDGFR $\alpha$ , KIT in RET. Kombinacija lenvatiniba in everolimusa je pokazala zvečanje antiangiogene in antitumorske aktivnosti, kar dokazuje zmanjšanje proliferacije humanih endotelijskih celic, nastajanja tubulov in signaliziranja z VEGF *in vitro* in volumna tumorjev v mišjih

modelih ksenotransplantacije humanega raka ledvičnih celic, ki je bilo večje kot pri vsakem zdravlilu posebej.

Čeprav mehanizma hipertenzijskega delovanja niso proučevali neposredno z lenvatinibom, predpostavljajo, da gre za inhibicijo VEGFR2 v vaskularnih endotelijskih celicah. Podobno predpostavljajo, da mehanizem delovanja za proteinurijo izhaja iz zmanjšanja koncentracij VEGFR1 in VEGFR2 v podocitih glomerula.

Mehanizem delovanja za hipotiroidizem ni popolnoma pojasnjen.

Mehanizma delovanja za poslabšanje hiperholesterolemije pri kombinaciji zdravil niso raziskovali neposredno in ni povsem pojasnjen.

Čeprav poslabšanja driske pri kombinaciji zdravil niso raziskovali neposredno, predpostavljajo, da ga povzroča poslabšanje funkcije črevesa, ki je povezano z mehanizmom delovanja za posamezni zdravili – inhibicija VEGF/VEGFR c-KIT z lenvatinibom, skupaj z inhibicijo mTOR/NHE3 z everolimusom.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Opravili so multicentrično, randomizirano, odprto preskušanje, da bi ugotovili varnost in učinkovitost lenvatiniba, danega bodisi samega bodisi v kombinaciji z everolimusom pri preiskovancih z neresektabilnim napredovalim ali metastatskim RCC. Študijo sta sestavljala del faze 1b za ugotavljanje odmerka in del faze 2. V delu faze 1b je bilo vključenih 11 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo 18 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa. V delu faze 2 je bilo vključenih vsega skupaj 153 bolnikov z neresektabilnim napredovalim ali metastatskim RCC po enem predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF. Skupaj 62 bolnikov je prejelo kombinacijo lenvatiniba in everolimusa v priporočenem odmerku. Bolniki so med drugim morali imeti histološko potrditev RCC s prevladujočimi svetlimi celicami, rentgenski dokaz napredovanja bolezni po merilih za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih, verzija 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 - RECIST 1.1), eno predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF, in status zmogljivosti (Performance Status – PS) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ali 1.

Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin: 18 mg lenvatiniba in 5 mg everolimusa, 24 mg lenvatiniba ali 10 mg everolimusa v razmerju 1:1:1. Bolnike so stratificirali po koncentraciji hemoglobina ( $\leq 13$  g/dl proti  $> 13$  g/dl za moške in  $\leq 11,5$  g/dl proti  $> 11,5$  g/dl za ženske) in popravljenem serumskem kalciju ( $\geq 10$  mg/dl proti  $< 10$  mg/dl). Mediana povprečnega dnevnega odmerka v skupini s kombinacijo zdravil na osebo je bila 13,5 mg lenvatiniba (75,0 % nameravanega odmerka 18 mg) in 4,7 mg everolimusa (93,6 % nameravanega odmerka 5 mg). Končna raven odmerka v skupini s kombinacijo zdravil je bila 18 mg pri 29 % bolnikov, 14 mg pri 31 % bolnikov, 10 mg pri 23 % bolnikov, 8 mg pri 16 % bolnikov in 4 mg pri 2 % bolnikov.

Od 153 randomiziranih bolnikov je bilo 73 % moških, mediana starost je bila 61 let, 37 % jih je bilo starih 65 let ali več, 7 % jih je bilo starih 75 let ali več, 97 % pa jih je bilo bele rase. Metastaze so bile prisotne pri 95 % bolnikov, neresektabilna napredovala bolezen pa je bila prisotna pri 5 %. Vsi bolniki so imeli ECOG PS bodisi 0 (55 %) ali 1 (45 %) s podobno porazdelitvijo po vseh 3 skupinah zdravljenja. Veliko tveganje po Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) so ugotovili pri 39 % bolnikov v skupini z lenvatinibom in everolimusom, pri 44 % v skupini z lenvatinibom in pri 38 % v skupini z everolimusom. Veliko tveganje po Mednarodnem konzorciju za podatkovno zbirko mRCC (International mRCC Database Consortium - IMDC) so ugotovili pri 20 % bolnikov v skupini z lenvatinibom in everolimusom, 23 % v skupini z lenvatinibom in 24 % v skupini z everolimusom. Mediani čas od diagnoze do prvega odmerka je bil v skupini, zdravljeni z lenvatinibom in everolimusom, 32 mesecev, v skupini z lenvatinibom 33 mesecev, v skupini z everolimusom pa 26 mesecev. Vsi bolniki so se predhodno zdravili z enim inhibitorjem VEGF; 65 % s sunitinibom, 23 % s pazopanibom, 4 % s tivozanibom, 3 % z bevacizumabom, po 2 % pa s sorafenibom ali z aksitinibom.

Glavno merilo izida učinkovitosti na podlagi odziva tumorja, ki ga je ocenil raziskovalec, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival - PFS) skupine z lenvatinibom in everolimusom proti skupini z everolimusom in skupine z lenvatinibom proti skupini z everolimusom. Druga merila izida učinkovitosti so vključevala celotno preživetje (overall survival - OS) in od raziskovalca ocenjeno objektivno odzivnost (objective response rate - ORR). Ocenjevanje tumorjev so vrednotili po RECIST 1.1.

Skupina z lenvatinibom in everolimusom je pokazala statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje PFS v primerjavi s skupino z everolimusom (glejte preglednico 5 in sliko 1). Na podlagi rezultatov *post-hoc* eksploratorne analize pri manjšem številu bolnikov na podskupino je bil pozitiven učinek na PFS viden ne glede na to, katero predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF, so uporabljali: sunitinib (razmerje tveganja [HR] = 0,356 [95 % IZ: 0,188, 0,674] ali druge terapije (HR = 0,350 [95 % IZ: 0,148, 0,828]). Skupina z lenvatinibom je pokazala tudi izboljšanje PFS v primerjavi s skupino z everolimusom. Celotno preživetje je bilo daljše v skupini z lenvatinibom in everolimusom (glejte preglednico 5 in sliko 2). Študija ni imela ustrezne moči za analizo OS.

Zdravilni učinek kombinacije zdravil na PFS in ORR je podprl tudi *post-hoc* retrospektivni neodvisen slep pregled radioloških slik. Skupina z lenvatinibom in everolimusom je pokazala statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje PFS v primerjavi s skupino z everolimusom. Rezultati za ORR so se ujemali z ocenami raziskovalcev, 35,3 % v skupini z lenvatinibom in everolimusom, z enim popolnim odzivom in 17 delnimi odzivi; noben bolnik ni imel objektivnega odziva v skupini z everolimusom ( $P < 0,0001$ ) boljšega kot v skupini z lenvatinibom in everolimusom.

**Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti pri karcinomu ledvičnih celic**

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N = 51)	lenvatinib 24 mg (N = 52)	everolimus 10 mg (N = 50)
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)<sup>a</sup> po oceni raziskovalca</b>			
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
vrednost P lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,0005	-	-
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)<sup>a</sup> po post hoc retrospektivnem neodvisnem pregledu</b>			
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
vrednost P lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,003	-	-
<b>Celotno preživetje<sup>c</sup></b>			
število smrti, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
celotno OS v mesecih (95 % IZ)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus proti everolimusu	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

**Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti pri karcinomu ledvičnih celic**

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N = 51)	lenvatinib 24 mg (N = 52)	everolimus 10 mg (N = 50)
<b>Objektivna odzivnost n (%) po oceni raziskovalca</b>			
popolni odzivi	1 (2)	0	0
delni odzivi	21 (41)	14 (27)	3 (6)
objektivna odzivnost	22 (43)	14 (27)	3 (6)
stabilna bolezen	21 (41)	27 (52)	31 (62)
trajanje odziva, meseci, mediana (95 % IZ)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Ocenjevanje tumorja je temeljilo na merilih RECIST 1.1. Datum zaključka zbiranja podatkov = 13. junij 2014.

Odstotni deleži temeljijo na celotnem številu preiskovancev v celotnem naboru za analizo (Full Analysis Set) znotraj zadevne skupine zdravljenja.

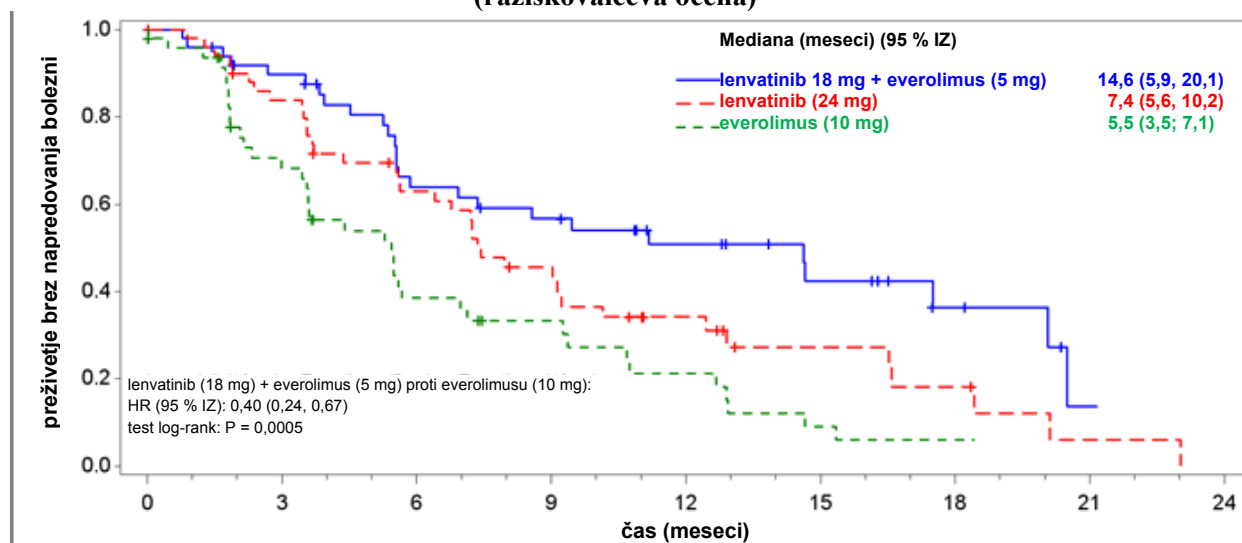
IZ = interval zaupanja, NE = ni bilo mogoče oceniti.

<sup>a</sup>Točkovne ocene temeljijo na Kaplan-Meierjevi metodi, 95 % IZ-ji pa na Greenwoodovi formuli z uporabo transformacije log-log.

<sup>b</sup>Stratificirano razmerje tveganja temelji na Coxovem stratificiranem regresijskem modelu, ki je vključil obravnavo kot kovariatni faktor ter hemoglobin in popravljeni serumski kalcij kot strata. Efronova metoda je bila uporabljena za popravek povezanih dogodkov.

<sup>c</sup>Datum zaključka zbiranja podatkov = 31. julij 2015.

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (raziskovalčeva ocena)**



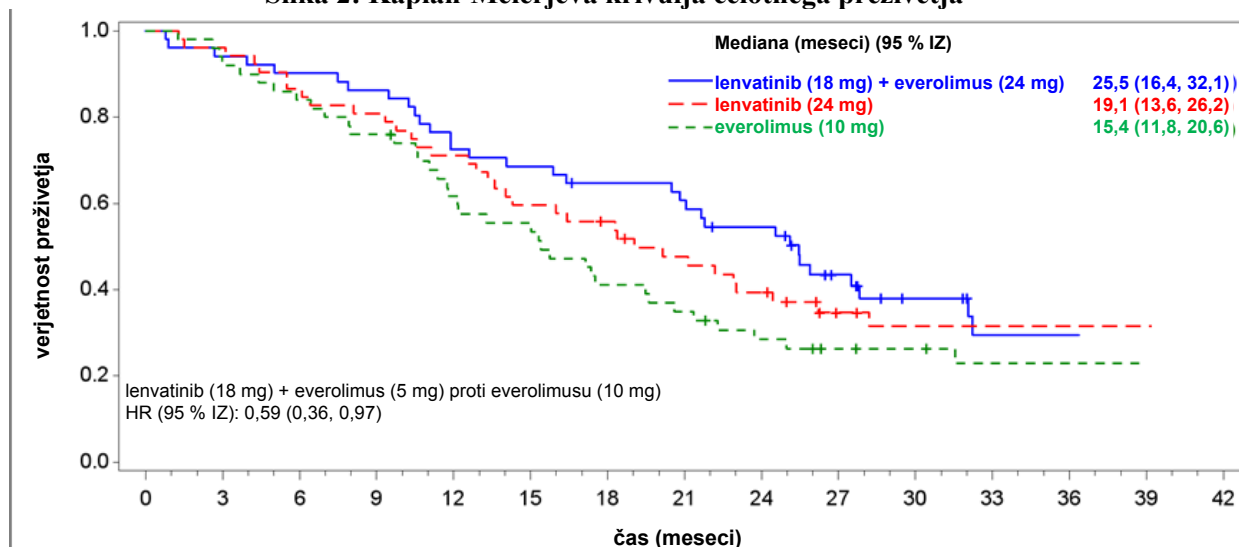
**Število preiskovancev s tveganjem:**

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	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

Datum zaključka zbiranja podatkov: 13. junij 2014

**Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celotnega preživetja**



Število preiskovancev s tveganjem:

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

Datum zaključka zbiranja podatkov: 31. julij 2015

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z lenvatinibom za vse podskupine pediatrične populacije s karcinomom ledvičnih celic (RCC).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre lenvatiniba so proučevali pri zdravih odraslih preiskovancih, odraslih preiskovancih z okvaro jeter, okvaro ledvic in čvrstimi tumorji.

### Absorpcija

Lenvatinib se po peroralnem dajanju hitro absorbira,  $t_{max}$  je navadno od 1 do 4 ure po odmerku. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije, a upočasni hitrost absorpcije. Kadar ga dajemo zdravim preiskovancem z obrokom hrane, se najvišje plazemske koncentracije zakasniijo za 2 uri. Absolutne biološke uporabnosti pri ljudeh niso določili, vendar podatki iz študije masnega ravnovesja kažejo, da je približno 85 %.

### Porazdelitev

Vezava lenvatiniba na beljakovine humane plazme *in vitro* je velika, v razponu od 98 % do 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Ta vezava je bila v glavnem na albumine z manjšo vezavo na  $\alpha$ 1-kisli glikoprotein in  $\gamma$ -globulin.

Razmerje koncentracij lenvatiniba v krvi in plazmi *in vitro* je bilo v mejah od 0,589 do 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

*In vitro* študije kažejo, da je lenvatinib substrat za P-gp in BCRP. Lenvatinib kaže minimalno ali sploh nikakršne inhibicijske aktivnosti proti transportnim dejavnostim, posredovanim s P-gp in BCRP. Prav tako niso opazili nikakršne indukcije ekspresije P-gp mRNA. Lenvatinib ni substrat za OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ali BSEP. V citosolu človeških jeter lenvatinib ni zaviral aktivnosti aldehidne oksidaze.

Pri bolnikih je mediani navidezni porazdelitveni volumen ( $V_z/F$ ) prvega odmerka segal od 50,5 l do 92 l in je bil na splošno skladen v vseh skupinah odmerkov od 3,2 mg do 32 mg. Analogni mediani navidezni porazdelitveni volumen v stanju ravnovesja ( $V_z/F_{ss}$ ) je bil tudi na splošno skladen in je segal od 43,2 l do 121 l.

### Biotransformacija

*In vitro* so pokazali, da je citokrom P450 3A4 prevladujoča (> 80 %) izooblika, vpletena v presnovno lenvatiniba, ki poteka preko P450. Vendar so podatki *in vivo* pokazali, da so presnovne poti, ki ne potekajo preko citokroma P450, prispevale k pomembnemu deležu celotne presnove lenvatiniba. Zato so *in vivo* spodbujevalci in zaviralci CYP 3A4 imeli minimalen učinek na izpostavljenost lenvatinibu (glejte poglavje 4.5).

V mikrosomih človeških jeter so ugotovili, da je poglavitni presnovek demetilirana oblika lenvatiniba (M2). M2' in M3', poglavitna presnovka v človeškem blatu, sta nastala iz M2 oziroma lenvatiniba z aldehydno oksidazo.

V vzorcih plazme, odvzetih do 24 ur po dajanju zdravila, je lenvatinib predstavljal 97 % radioaktivnosti v radiokromatogramih plazme, presnovek M2 pa je predstavljal še dodatna 2,5 %. Na podlagi  $AUC_{(0-\infty)}$  je lenvatinib predstavljal 60 % oziroma 64 % celotne radioaktivnosti v plazmi oziroma krvi.

Podatki iz študije masnega ravnovesja/izločanja pri ljudeh kažejo, da se lenvatinib pri ljudeh intenzivno presnavlja. Ugotovili so, da so poglavitne presnovne poti pri ljudeh oksidacija z aldehydno oksidazo, demetilacija s CYP3A4, konjugacija z glutationom z odstranitvijo O-arilne skupine (klorofenilni del molekule) in kombinacije teh presnovnih poti, ki jim sledijo nadaljnje biotransformacije (npr. glukuronidacija, hidroliza glutationskega dela molekule, razgradnja cisteinskega dela molekule in intramolekulska prerazporeditev cisteinilglicinskih in cisteinskih konjugatov s poznejšo dimerizacijo). Te presnovne poti *in vivo* se ujemajo s podatki, ki so jih dale študije *in vitro* s človeškimi biomateriali.

### Študije prenašalcev in vitro

Glejte poglavje o porazdelitvi.

### Izločanje

Koncentracije v plazmi se po  $C_{max}$  zmanjšujejo bieksponencialno. Povprečna končna eksponencialna razpolovna doba lenvatiniba je približno 28 ur.

Po dajanju radioaktivno označenega lenvatiniba 6 bolnikom s čvrstimi tumorji se je približno dve tretjini oziroma ena četrtnina radioaktivnega označevalca odstranila iz telesa z blatom oziroma urinom. Kot analit v izločkih je prevladoval presnovek M3 (~17 % odmerka), presnovkov M2' (~11 % odmerka) in M2 (~4,4 % odmerka) je bilo manj.

### Linearnost/nelinearnost

#### Proporcionalnost odmerku in akumulacija

Pri bolnikih s čvrstimi tumorji, ki so prejeli enkratne in večkratne odmerke lenvatiniba enkrat na dan, se je izpostavljenost lenvatinibu ( $C_{max}$  in AUC) zvečala neposredno sorazmerno danemu odmerku v razponu od 3,2 do 32 mg enkrat na dan.

Lenvatinib kaže v stanju ravnovesja minimalno kopičenje. V tem območju je indeks medianega kopičenja (Rac) segal od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg).

### Posebne skupine bolnikov

#### Okvara jeter

Farmakokinetiko lenvatiniba po enkratnem 10-miligramskem odmerku so ovrednotili pri 6 preiskovancih z blago in 6 preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A oziroma Child-Pugh B). Petmiligramski odmerek so ovrednotili pri 6 preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). Osem zdravih, demografsko podobnih preiskovancev je služilo za kontrole in prejelo 10-miligramski odmerek. Mediana razpolovna doba je bila primerljiva pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter, pa tudi pri tistih z normalno funkcijo jeter, in je bila v razponu od 26 ur do 31 ur.

Odstotni delež v urinu izločenega odmerka lenvatiniba je bil v vseh kohortah majhen (< 2,16 % v zdravljenih kohortah).

Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi podatkov  $AUC_{0-t}$  in  $AUC_{0-inf}$ , popravljenih za odmerek, je bila 119 %, 107 % oziroma 180 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter. Ni znano, ali se pri preiskovancih z okvaro jeter spremeni vezava na plazemske beljakovine. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

#### Okvara ledvic

Farmakokinetiko lenvatiniba po enkratnem 24-miligramskem odmerku so ovrednotili pri 6 preiskovancih z blago, 6 preiskovancih z zmerno in 6 preiskovancih s hudo okvaro ledvic in rezultate primerjali z 8 zdravimi, demografsko podobnimi preiskovanci. Preiskovancev z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali.

Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi podatkov  $AUC_{0-inf}$  je bila 101 %, 90 % oziroma 122 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic. Ni znano, ali se pri preiskovancih z okvaro ledvic spremeni vezava na plazemske beljakovine. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

#### Starost, spol, telesna masa, rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikov, ki so prejeli do 24 mg lenvatiniba enkrat na dan, starost, spol, telesna masa in rasa (Japonci v primerjavi z drugimi, belci v primerjavi z drugimi) niso pomembno vplivali na očistek (glejte poglavje 4.2).

#### Pediatrična populacija

Pediatričnih bolnikov niso proučevali.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (do 39 tednov) je lenvatinib povzročal toksikološke spremembe v različnih organih in tkivih, ki so bile povezane s pričakovanimi farmakološkimi učinki lenvatiniba, vključno z glomerulopatijo, testikularno hipocelularnostjo, atrezijo ovarijskih foliklov, spremembami prebavil, spremembami kosti, spremembami nadledvičnih žlez (pri podganah in psih) in arterijskimi (arterijska fibrinoidna nekroza, degeneracija medije ali krvavitev) lezijami pri podganah, psih in opicah *Cynomolgus*. Pri podganah, psih in opicah so opazili tudi zvišane ravni transaminaz, povezane z znaki hepatotoksičnosti. Pri vseh raziskovanih živalskih vrstah so opazili reverzibilnost toksikoloških sprememb ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

#### Genotoksičnost

Lenvatinib ni bil genotoksičen.

Študij kancerogenosti z lenvatinibom niso opravili.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Z lenvatinibom niso opravili specifičnih študij na živalih za oceno učinka na plodnost. Vendar so opazili testikularne (hipocelularnost seminiferne epitelije) in ovarijske (folikularna atrezija) spremembe v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri živalih pri izpostavljenostih, ki so bile 11-krat do 15-krat večje (podgana) ali 0,6-krat do 7-krat večje (opica) od predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za ljudi. Te ugotovitve so bile reverzibilne ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

Dajanje lenvatiniba med organogenezo je povzročilo smrtnost zarodkov in teratogenost pri podganah (fetalne zunanje in skeletne anomalije) pri izpostavljenostih, manjših od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za človeka, in kuncih (fetalne zunanje, visceralne ali skeletne anomalije) na podlagi telesne površine;  $mg/m^2$  pri največjem toleriranem odmerku za človeka. Te ugotovitve kažejo, da ima lenvatinib teratogen potencial, ki je verjetno povezan s farmakološko aktivnostjo lenvatiniba kot antiangiogenega sredstva.



Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan.

### Študije toksičnosti na mladičih živali

Smrtnost je bila toksičnost, ki je omejevala odmerke pri mladičih podgan, pri katerih se je odmerjanje začelo na postnatalni dan (PND) 7 ali PND21 in so jo opazovali pri izpostavljenostih, ki so bile 125-krat oziroma 12-krat manjše od izpostavljenosti, pri kateri so ugotavljali smrtnost pri odraslih podganah, kar kaže, da občutljivost za toksičnost raste s padanjem starosti. Zato lahko smrtnost pripišemo zapletom, povezanim s primarnimi duodenalnimi lezijami, z možnim prispevkom dodatnih toksičnosti v nezrelih ciljnih organih.

Toksičnost lenvatiniba je bila izrazitejša pri mlajših podganah (odmerjanje se je začelo na PND7) kot pri tistih, pri katerih se je odmerjanje začelo na PND21, poleg tega so smrtnost in nekatere toksičnosti prej opazili pri mladičih podgan pri odmerku 10 mg/kg v primerjavi z odraslimi podganami, ki so prejemale enako raven odmerkov. Pri mladičih podgan so opazili tudi upočasnitev rasti, sekundarno zakasnitev telesnega razvoja in lezije, ki jih lahko pripišemo farmakološkemu učinkom (sekalci, stegnenica [epifizna rastna plošča], ledvice, nadledvične žleze in dvanajstnik).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

kalcijev karbonat,  
manitol,  
mikrokristalna celuloza,  
hidroksipropilceluloza,  
nizko substituirana hidroksipropilceluloza,  
smukec.

#### Ovojnica kapsule

hipromeloza,  
titanov dioksid (E171),  
rumeni železov oksid (E172),  
rdeči železov oksid (E172).

#### Tiskarsko črnilo

šelak,  
črni železov oksid (E172),  
kalijev hidroksid,  
propilenglikol.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija, ki vsebujejo po 10 kapsul. Ena kartonska škatla vsebuje 30 kapsul.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Skrbniki bolnikov naj ne odpirajo kapsul, da se bodo izognili ponavljajočemu se izpostavljanju vsebini kapsul.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Nemčija  
E-pošta: medinfo\_de@eisai.net

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. avgust 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Eisai Manufacturing Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
AL10 9SN  
Velika Britanija

Or

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Kisplyx 4 mg trde kapsule  
lenvatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1128/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Kisplyx 4 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Kisplyx 4 mg trde kapsule  
lenvatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eisai

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Kisplyx 10 mg trde kapsule  
lenvatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1128/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Kisplyx 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Kisplyx 10 mg trde kapsule  
lenvatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eisai

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Kisplyx 4 mg trde kapsule Kisplyx 10 mg trde kapsule

lenvatinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Kisplyx in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kisplyx
3. Kako jemati zdravilo Kisplyx
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kisplyx
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Kisplyx in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo Kisplyx**

Kisplyx je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino lenvatinib. Uporablja se skupaj z everolimusom za zdravljenje bolnikov z napredovalim ledvičnim rakom (napredovali karcinom ledvičnih celic), če drugi načini zdravljenja (tako imenovana »terapija, usmerjena v VEGF«) niso pomagali zaustaviti bolezni.

#### **Kako zdravilo Kisplyx deluje**

Zdravilo Kisplyx zavira delovanje beljakovin, imenovanih receptorji tirozin-kinaze (RTK), ki so vpletene v razvoj novih krvnih žil, ki preskrbujejo celice s kisikom in hranilnimi snovmi in jim pomagajo rasti. Te beljakovine so lahko prisotne v velikih količinah v rakastih celicah, z zaviranjem njihovega delovanja pa zdravilo Kisplyx lahko upočasni hitrost razmnoževanja rakavih celic in rast tumorja in pomaga prekiniti preskrbo s krvjo, ki jo rak potrebuje.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kisplyx**

#### **Ne jemljite zdravila Kisplyx:**

- če ste alergični na lenvatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite (glejte poglavje Kontracepcija, nosečnost in dojenje v nadaljevanju).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Kisplyx se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate visok krvni tlak;
- ste ženska, ki bi lahko zanosila (glejte poglavje »Kontracepcija, nosečnost in dojenje« v nadaljevanju);
- ste v preteklosti imeli težave s srcem ali ste doživeli možgansko kap;
- imate težave z jetri ali ledvicami;
- ste pred nedavnim imeli operacijo ali zdravljenje z obsevanjem;
- boste morali prestati kirurški poseg. Zdravnik bo morda razmislil o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Kisplyx, če boste imeli večji kirurški poseg, saj zdravilo Kisplyx lahko vpliva na celjenje ran. Zdravilo Kisplyx se lahko ponovno uvede, ko je ugotovljeno ustrezno celjenje ran;
- ste starejši od 75 let;
- pripadate etnični skupini, ki ni niti bela niti azijska;
- tehtate manj kot 60 kg;
- ste v preteklosti imeli nenormalne povezave, (ki jim rečemo fistula) med različnimi organi v telesu ali med organom in kožo.

Pred začetkom jemanja zdravila Kisplyx vam lahko zdravnik naredi nekatere krvne preiskave, lahko vam na primer kontrolira krvni tlak in delovanje jeter ali ledvic in se prepriča, ali imate nizko raven soli in visoko raven tirotropnega hormona v krvi. Zdravnik se bo pogovoril z vami o rezultatih teh preiskav in se odločil, ali vam lahko da zdravilo Kisplyx. Mogoče se boste morali dodatno zdraviti z drugimi zdravili, jemati manjši odmerek zdravila Kisplyx ali pa biti zaradi zvečanega tveganja neželenih učinkov še posebej pazljivi.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Kisplyx.

### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Kisplyx ni priporočljiva. Učinki zdravila Kisplyx pri ljudeh, mlajših od 18 let, niso znani.

### **Druga zdravila in zdravilo Kisplyx**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila rastlinskega izvora in zdravila brez recepta.

### **Kontracepcija, nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Med jemanjem tega zdravila in vsaj še en mesec po končanem zdravljenju morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Ne jemljite zdravila Kisplyx, če načrtujete zanositev med zdravljenjem. To bi namreč lahko resno škodovalo vašemu otroku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Kisplyx zanosite, to takoj povejte zdravniku. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj se zdravljenje nadaljuje.
- Ne dojite, če jemljete zdravilo Kisplyx. Zdravilo namreč prehaja v materino mleko in bi lahko resno škodovalo vašemu dojenemu otroku.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Kisplyx lahko povzroči neželene učinke, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Če ste omotični ali utrujeni, ne vozite in ne uporabljajte strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo Kisplyx**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila vzeti**

- Priporočeni odmerek zdravila Kisplyx je 18 mg enkrat na dan (1 kapsula po 10 mg in 2 kapsuli po 4 mg) skupaj z eno 5-miligramsko tableto everolimusa enkrat na dan.
- Če imate hude težave z jetri ali ledvicami, je priporočeni odmerek zdravila Kisplyx 10 mg enkrat na dan (1 kapsula po 10 mg) skupaj z eno 5-miligramsko tableto everolimusa enkrat na dan.
- Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, če se pri vas pojavijo neželeni učinki.

### **Jemanje tega zdravila**

- Kapsule lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Kapsule pogoltnite cele z vodo ali raztopljene v njej. Raztopite jih tako, da nalijete jedilno žlico vode ali jabolčnega soka v majhen kozarec in date kapsule v tekočino, ne da bi jih odprli ali zdrobili. Kapsule pustite v tekočini vsaj 10 minut, nato tekočino vsaj 3 minute mešajte, da se bodo ovojnice kapsul raztopile. Mešanico spijte. Po tistem, ko boste tekočino spili, dodajte v kozarec enako količino vode ali sadnega soka, kozarec nekajkrat zasukajte in pogoltnite tekočino.
- Kapsule vzemite vsak dan približno ob istem času.
- Skrbniki bolnikov naj ne odpirajo kapsul, da ne bodo prišli v stik z vsebino kapsule.

### **Kako dolgo jemljite zdravilo Kisplyx**

Navadno boste jemali to zdravilo tako dolgo, kolikor vam bo koristilo.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kisplyx, kot bi smeli**

Če vzamete več zdravila Kisplyx, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Škatlico z zdravilom vzemite s seboj.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Kisplyx**

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Kaj storiti, če pozabite vzeti odmerek, je odvisno od tega, koliko še manjka do naslednjega odmerka.

- Če do naslednjega odmerka manjka 12 ur ali več: vzemite pozabljeni odmerek, takoj ko se spomnite nanj. Nato vzemite naslednji odmerek ob normalnem času.
- Če do naslednjega odmerka manjka manj kot 12 ur: pozabljeni odmerek izpustite. Nato vzemite naslednji odmerek ob normalnem času.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

### **Nemudoma povejte zdravniku, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – mogoče boste potrebovali nujno zdravljenje:**

- občutek odrevenelosti ali šibkosti na eni strani telesa, močan glavobol, napad krčev, zmedenost, otežen govor, spremembe vida ali občutek omotice – to so lahko znaki možganske kapi, krvavitve v možganih ali učinki močno zvišanega krvnega tlaka na vaše možgane;
- bolečina ali stiskanje v prsih, bolečina v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti, kratka sapa, hiter ali nereden srčni utrip, kašelj, modrikasta barva ustnic ali prstov, občutek močne utrujenosti – to so lahko znaki težav s srcem, krvnega strdka v vaših pljučih ali uhajanja zraka iz pljuč v prsni koš, tako da se pljuča ne morejo napihniti;
- močna bolečina v trebuhu (abdomnu) - ta lahko nastane zaradi luknje v steni črevesa ali fistule (luknja v črevesu, ki je po cevastem prehodu povezana z drugim delom vašega telesa ali kožo);
- črno, smolasto ali krvavo blato ali izkašljevanje krvi – to so lahko znaki krvavitve znotraj telesa;
- driska, slabost in bruhanje – to so zelo pogosti neželeni učinki, ki lahko postanejo resni, če zaradi njih postanete dehidrirani, kar lahko povzroči odpoved ledvic. Zdravnik vam bo lahko dal zdravilo, ki bo zmanjšalo te neželene učinke.



Nemudoma povejte zdravniku, če opazite kakega od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

**Med drugimi neželenimi učinki so:**

**Zelo pogosti** (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- visok ali nizek krvni tlak,
- izguba teka ali hujšanje,
- slabost in bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, prebavne motnje,
- močna utrujenost ali šibkost,
- hripavost,
- otekanje nog,
- izpuščaj,
- suha, boleča ali vneta usta, občutek čudnega okusa,
- bolečine v sklepih ali mišicah,
- omotica,
- izpadanje las,
- krvavitve (najpogosteje krvavitve iz nosu, lahko pa tudi druge vrste krvavitev, na primer kri v urinu, modrice, krvavitve iz dlesni ali črevesne stene),
- nespečnost,
- zvišana raven beljakovin v urinu in okužbe sečil (pogostnejše uriniranje in bolečine pri uriniranju),
- glavobol in bolečine v hrbtu,
- rdečina, občutljivost in otekanje kože dlani in stopal (sindrom roka-noga),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav kalija (znižan), kalcija (znižan), holesterola (zvišan) in tirotropnega hormona (zvišan),
- premalo aktivna ščitnica (utrujenost, povečanje telesne mase, zaprtje, občutek mraza, suha koža),
- nizka raven krvnih ploščic v krvi, kar lahko povzroči modrice in oteženo celjenje ran.

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izguba telesnih tekočin (dehidracija),
- razbijanje srca,
- suha koža, zadebelitev in srbenje kože,
- občutek napihnenosti ali prisotnost plinov v črevesu,
- težave s srcem ali krvni strdki v pljučih (oteženo dihanje, bolečina v prsih) ali drugih organih,
- slabo počutje,
- možganska kap,
- vnetje žolčnika,
- analna fistula (majhen kanal, ki nastane med zadnjikom in okolno kožo),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav glede jetrnih encimov, belih krvničk (znižane), magnezija v krvi (znižan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja ledvic in odpoved ledvic,
- zvišanje lipaze in amilaze (encimov, ki sta vpletena v prebavo).

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- boleča okužba ali razdraženost blizu anusa,
- mala možganska kap,
- okvara jeter
- močna bolečina v zgornjem levem delu trebuha (abdomna), ki jo lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, mrzlica, slabost in bruhanje,
- vnetje trebušne slinavke,
- težave s celjenjem ran,
- huda bolečina v hrbtu, prsnem košu ali trebuhu, povezana z raztrganjem stene aorte in notranjo krvavitvijo.

**Neznana pogostnost** (o naslednjih neželenih učinkih so poročali, odkar je prišel lenvatinib na trg, vendar pogostnost, s katero se pojavljajo, ni znana):

- druge vrste fistul (fistula je nenormalna povezava med različnimi telesnimi organi ali od kože do spodaj ležeče strukture, na primer žrela in sapnika). Simptomi so odvisni od lokacije fistule. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakšne nove ali nenavadne simptome, na primer kašljanje med požiranjem.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Kisplyx**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonasti škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Kisplyx**

- Zdravilna učinkovina je lenvatinib.
  - Kisplyx 4 mg trde kapsule: - ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mezilata).
  - Kisplyx 10 mg trde kapsule: - ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mezilata).
- Druge sestavine zdravila so kalcijev karbonat, manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, smukec. Ovojnica kapsule vsebuje hipromelozo, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172). Tiskarsko črnilo vsebuje šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid, propilenglikol.

### **Izgled zdravila Kisplyx in vsebina pakiranja**

- Kisplyx 4 mg trda kapsula: rumenkastordeče telo in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 4 mg« na telesu kapsule.
- Kisplyx 10 mg trda kapsula: rumeno telo in rumenkastordeč pokrovček kapsule; kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 10 mg« na telesu kapsule.
- Kapsule so na voljo v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC, prekritih z aluminijevo folijo za predrtje, v kartonskih škatlah s po 30 kapsulami.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main  
Nemčija  
E-pošta: medinfo\_de@eisai.net

**Izdelovalec**

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Velika Britanija.

Or

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 organizačni 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.