

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisplayx 4 mg kemény kapszula
Kisplayx 10 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kisplayx 4 mg kemény kapszula

4 mg lenvatinibet tartalmaz (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Kisplayx 10 mg kemény kapszula

10 mg lenvatinibet tartalmaz (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Kisplayx 4 mg kemény kapszula

Körülbelül 14,3 mm hosszúságú kapszula, sárgászörös a kapszulahéj alsó része és felső része is, a kapszulahéj felső részén fekete jelölőfestékekkel „C” felirattal, a kapszulahéj alsó részén pedig „LENV 4 mg” felirattal ellátva.

Kisplayx 10 mg kemény kapszula

Körülbelül 14,3 mm hosszúságú kapszula, sárga a kapszulahéj alsó része és sárgászörös a kapszulahéj felső része, a kapszulahéj felső részén fekete jelölőfestékekkel „C” felirattal, a kapszulahéj alsó részén pedig „LENV 10 mg” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kisplayx előrehaladott vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma, RCC) kezelésére javallott felnőtteknél:

- pembrolizumabbal kombinációban, első vonalbeli kezelésként (lásd az 5.1. pontot);
- everolimusszal kombinációban, egy korábbi, vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) támadáspontú terápia után (lásd az 5.1. pontot).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatellenes terápia alkalmazásában jártas egészségügyi szakembernek kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Kisplayx pembrolizumabbal kombinációban első vonalbeli kezelésként

A lenvatinib ajánlott dózisa 20 mg (két darab 10 mg-os kapszula) szájon át, naponta egyszer, kombinálva 3 hetente 200 mg vagy 6 hetente 400 mg dózisú pembrolizumabbal, 30 percen át tartó

intravénás infúzió formájában beadva. A lenvatinib napi dózisa szükség szerint módosítandó a dózis/toxicitás kezelési terv alapján. A lenvatinib-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás jelentkezéséig kell folytatni. A pembrolizumabot a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan mértékű toxicitás jelentkezéséig vagy a terápia maximális időtartamáig (a pembrolizumab esetében meghatározottak szerint) kell adni.

A pembrolizumab adagolási információiért lásd a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírását.

Kispilyx everolimusszal kombinálva második vonalbeli kezelésként

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

Az everolimusz adagolási információiért lásd az everolimusz-készítmény alkalmazási előírását.

Ha a beteg elfelejt bevenni egy lenvatinib dózist, és azt 12 órán belül nem tudja bevenni, akkor az adott dózist ki kell hagynia, és a következő dózist a szokásos időben kell bevennie.

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

Dózismódosítás és a lenvatinib-kezelés abbahagyása

A mellékhatások kezelése szükségessé teheti a lenvatinib-terápia felfüggesztését, módosítását vagy leállítását (lásd 4.4 pont). Az enyhe–közepesen súlyos mellékhatások (például 1. vagy 2. súlyossági fokú) általában nem indokolják a lenvatinib alkalmazásának felfüggesztését, kivéve, ha ezek az optimális kezelés ellenére tűrhetetlenek a beteg számára. A súlyos (például 3. súlyossági fokú) vagy tűrhetetlen mellékhatások a lenvatinib alkalmazásának felfüggesztését teszik szükségessé, amíg a reakció 0-ás vagy 1-es súlyossági fokúra vagy a kiindulási mértékűre történő javulása be nem következik.

Hányinger, hányás és hasmenés esetén a lenvatinib-terápia esetleges megszakítása vagy dózisének csökkentése előtt optimális gyógyszeres kezelést kell kezdeni. A gastrointestinalis toxicitást aktívan kell kezelni a vesekárosodás, illetve veseelégtelenség kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

A lenvatinibbel vélhetően összefüggésben álló toxicitások esetén (lásd: 2. táblázat) a mellékhatás 0-ás vagy 1-es súlyossági fokúra vagy a kiindulási mértékűre történő rendeződésekor/javulásakor az 1. táblázatban javasolt csökkentett lenvatinib dózissal kell újratekdeni a kezelést.

1. táblázat A lenvatinib javasolt napi dózisára vonatkozó módosítások^a

	Lenvatinib dózisa pembrolizumabbal kombinációban	Lenvatinib dózisa everolimusszal kombinációban
Javasolt napi dózis	20 mg szájon át, naponta egyszer (két darab 10 mg-os kapszula)	18 mg szájon át, naponta egyszer (egy darab 10-mg os kapszula + két darab 4 mg-os kapszula)
Első dóziscsökkentés	14 mg szájon át, naponta egyszer (egy darab 10 mg-os kapszula + egy darab 4 mg-os kapszula)	14 mg szájon át, naponta egyszer (egy darab 10 mg-os kapszula + egy darab 4 mg-os kapszula)
Második dóziscsökkentés	10 mg szájon át, naponta egyszer (egy darab 10 mg-os kapszula)	10 mg szájon át, naponta egyszer (egy darab 10 mg-os kapszula)

	Lenvatinib dózisa pembrolizumabbal kombinációban	Lenvatinib dózisa everolimusszal kombinációban
Harmadik dóziscsökkentés	8 mg szájon át, naponta egyszer (két darab 4 mg-os kapszula)	8 mg szájon át, naponta egyszer (két darab 4 mg-os kapszula)
^a A 8 mg-nál kisebb dózisokról rendelkezésre álló adatok korlátozottak.		

Amennyiben pembrolizumabbal kombinálva alkalmazzák, szükség szerint az egyik vagy mindkét gyógyszer szedését meg kell szakítani. Szükség esetén a lenvatinib-kezelést fel kell függeszteni, csökkenteni kell a dózist vagy le kell állítani. A pembrolizumab-kezelés felfüggesztését vagy leállítását a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírásában lévő útmutatás alapján kell végezni. A pembrolizumab esetén nem javasolt a dóziscsökkentés.

Az everolimusszal vélhetően összefüggésben álló toxicitások esetén a kezelést fel kell függeszteni, azt másnapenkénti adagolásúra kell csökkenteni, vagy le kell állítani (a meghatározott mellékhatásokra vonatkozó tanácsokat illetően lásd a dóziscsökkentésre vonatkozó javaslatokat az everolimusz-készítmény alkalmazási előírásában).

A vélhetően mind a lenvatinibbel, mind az everolimusszal összefüggésben álló toxicitások esetén az everolimusz dózisának csökkentése előtt a lenvatinib-dózist kell csökkenteni (lásd: 1. táblázat).

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

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

2. táblázat A lenvatinib dózisának módosítását igénylő mellékhatások

Mellékhatás	Súlyosság	Teendő	Dóziscsökkentés és a lenvatinib-kezelés újakezdése
Hypertonia	3. súlyossági fok (optimális antihipertenzív terápia ellenére)	A kezelés felfüggesztése	0–2. súlyossági fokúra rendeződik. A részletes útmutatást lásd a 4.4 pontban szereplő 3. táblázatban.
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Proteinuria	≥2 g/24 óra	A kezelés felfüggesztése	Kevesebb mint 2 g/24 óra értékre csökken.
Nephrosis szindróma	-----	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Vesekárosodás vagy veseelégtelenség	3. súlyossági fok	A kezelés felfüggesztése	0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik
	4. súlyossági fok*	A kezelés leállítása	Nem indítható újra
Szívműködési zavar	3. súlyossági fok	A kezelés felfüggesztése	0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra

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

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

Különleges betegcsoportok

A lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával történő kezeléssel kapcsolatos klinikai tapasztalatokról szóló információért lásd a 4.8 pontot.

A 65 éves vagy annál idősebb, magasvérnyomás-betegségben vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél úgy tűnik, hogy csökkent a lenvatinib tolerálhatósága (lásd 4.8 pont).

A különleges betegcsoportok többségére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre a lenvatinib és everolimusz kombinációjára vonatkozó adatok. A következő információk differenciált pajzsmirigy-carcinómában (differentiated thyroid carcinoma, DTC, lásd a Lenvimára vonatkozó alkalmazási előírást) szenvedő betegeknél, önmagában alkalmazott lenvatinibbel kapcsolatos klinikai tapasztalatokból származnak.

A súlyos fokú máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd alább) kivételével az összes betegnél a kezelést pembrolizumabbal kombinációban a lenvatinib napi 20 mg-os dóziséval ajánlott megkezdni, vagy naponta egyszer 5 mg everolimusszal kombinációban a lenvatinib 18 mg-os dóziséval ajánlott kezdeni a kezelést, a dózist a továbbiakban az egyéni tolerancia alapján kell módosítani.

Hypertóniás betegek

A lenvatinib-kezelés előtt a vérnyomást megfelelően be kell állítani, és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell azt (lásd a 4.4 és a 4.8 pontot).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében kevés adat áll rendelkezésre a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjának alkalmazásával kapcsolatosan. Enyhe (Child–Pugh A) vagy közepesen súlyos fokú (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kombináció kezdő dózisának módosítása a májfunkció alapján. Súlyos fokú (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél a lenvatinib ajánlott kezdő dózisa naponta egyszer 10 mg. Kérjük olvassa el a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírását a májkárosodásban szenvedő betegeknél történő adagolásra vonatkozóan. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. A kombináció súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél csak abban az esetben alkalmazható, ha a várt előny felülmúlja a kockázatot (lásd a 4.8 pontot).

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincsenek adatok a lenvatinib és everolimusz kombinációjának alkalmazásával kapcsolatosan. Enyhe (Child–Pugh A) vagy közepesen súlyos fokú (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél a májfunkció alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. Súlyos fokú (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél a lenvatinib ajánlott kezdő dózisa 10 mg, amelyet az everolimusz-készítmény alkalmazási előírásában szereplő, súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek számára ajánlott everolimusz-dózissal együtt, naponta egyszer kell bevenni. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. A kombináció súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél csak abban az esetben alkalmazható, ha a várt előny felülmúlja a kockázatot (lásd a 4.8 pontot).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a vesefunkció alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott kezdő dózis 10 mg lenvatinib, naponta egyszer bevéve. Kérjük olvassa el a pembrolizumab- vagy az everolimusz-készítmény alkalmazási előírását a vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő adagolásra vonatkozóan. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért ilyen betegeknél a lenvatinib alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.8 pontot).

Idősek

Az életkor alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. A 75 éves és idősebb betegek esetében rendelkezésre álló adatok korlátozottak (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A lenvatinib biztonságosságát és hatásosságát 2 éves és <18 éves kor közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az állatkísérletek során észlelt biztonságossági problémák miatt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a lenvatinib nem alkalmazható (lásd 5.3 pont).

Etnikai hovatartozás

A rassz alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása (lásd 5.2 pont). A jelenleg elérhető adatok a 4.8 pontban találhatóak.

60 kg alatti testtömeg

A testtömeg alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. 60 kg alatti testtömegű, RCC-ben szenvedő betegek lenvatinib és everolimusz kombinációjával történő kezelésére vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd: 4.8 pont).

Teljesítmény státusz

A 2-es vagy magasabb ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítményszámú betegekkel rendelkező betegeket kizárták a 205-ös számú RCC-vizsgálatból (lásd: 5.1 pont). A 70-nél kisebb KPS (Karnofsky Performance Status) értékkel rendelkező betegeket kizárták a 307-es számú vizsgálatból (CLEAR). Az előny/kockázat-profil ezeknél a betegeknél nem értékelték.

Az alkalmazás módja

A lenvatinib szájon át alkalmazandó. A kapszulákat minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban kell bevenni, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül (lásd 5.2 pont). A kapszula tartalmával való ismételt érintkezés elkerülése érdekében a gondozóknak nem szabad felnyitniuk a kapszulát.

A lenvatinib-kapszulák lenyelhetők egészben, vízzel vagy szuszpenzió formájában, ami az egész kapszula/kapszulák vízben, almalében vagy tejben történő diszpergálásával állítható elő. A szuszpenzió szájon át vagy tápszondán keresztül adható be. Ha tápszondán keresztül adják be, akkor a szuszpenziót vízzel kell elkészíteni (a szuszpenzió elkészítésére és beadására vonatkozóan lásd a 6.6 pontot).

Ha az elkészítéskor nem használják fel, a lenvatinib-szuszpénzió fedett tartályban tárolható, és hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán keresztül tartható el. A hűtőszekrényből való kivétel követően a szuszpenziót felhasználás előtt kb. 30 másodpercig fel kell rázni. Ha 24 órán belül nem adják be, a szuszpenziót ki kell önteni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypertonia

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

3. táblázat A hypertonia ajánlott kezelése

Vérnyomás	Ajánlott intézkedés
Szisztolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm, de < 160 Hgmm, vagy diasztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm, de < 100 Hgmm	Folytatni kell a lenvatinib adagolását és antihipertenzív terápiát kell kezdeni, ha még nem kapja a beteg, VAGY Folytatni kell a lenvatinib adagolását és a folyamatban lévő antihipertenzív terápia dózisát emelni kell, vagy ki kell egészíteni az antihipertenzív terápiát.
Szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm vagy diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm optimális antihipertenzív terápia ellenére	1. A lenvatinib alkalmazását fel kell függeszteni. 2. Ha a szisztolés vérnyomás ≤ 150 Hgmm, a diasztolés vérnyomás ≤ 95 Hgmm és a beteg legalább 48 órája stabil dózisu antihipertenzív terápiát kap, újra kell kezdeni a lenvatinib alkalmazását, csökkentett dózissal (lásd 4.2 pont).
Életveszélyes következmények (malignus hypertonia, neurológiai deficit vagy hipertóniás krízis)	Sürgős beavatkozás javasolt. Le kell állítani a lenvatinib-kezelést, és megfelelő gyógyszeres kezelést kell alkalmazni.

Aneurysmák és arteriadissectiók

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

Fogamzóképes nők

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

Proteinuria

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

Veseelégtelenség és vesekárosodás

Lenvatinibbel kezelt betegeknél vesekárosodásról és veseelégtelenségről számoltak be (lásd: 4.8 pont). A megállapított elsődleges kockázati tényező a gastrointestinalis toxicitás következtében fellépő dehidráció és/vagy hypovolaemia volt. A vesekárosodás, illetve veseelégtelenség kialakulási kockázatának csökkentése érdekében a gastrointestinalis toxicitást aktívan kezelni kell. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szereket kapó betegeknél körültekintően kell eljárni, mivel náluk potenciálisan nagyobb a veseelégtelenség kockázata kombinált kezelés esetén. Szükségessé válhat a kezelés felfüggesztése, leállítása vagy a dózis módosítása (lásd 4.2 pont).

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

Szív működési zavar

A lenvatinibbel kezelt betegeknél szívelégtelenségről (<1%) és csökkent bal kamrai ejekciós frakcióról számoltak be (lásd: 4.8 pont). A betegeket ellenőrizni kell a cardialis dekompenzáció okozta jelek és tünetek észlelése érdekében, mivel a kezelés felfüggesztése, leállítása vagy a dózis módosítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

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

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

Hepatotoxicitás

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

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

Artériás thromboembolia

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

Vérzés

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

Vérzés esetén szükségessé válhat a kezelés felfüggesztése, leállítása vagy a dózis módosítása (lásd 4.2 pont, 2. táblázat).

Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés

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

Nem gastrointestinalis típusú fistula

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

A QT-intervallum megnyúlása

A QT/QTc-intervallum megnyúlásáról nagyobb incidenciával számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél (lásd: 4.8 pont). Az EKG-t minden betegnél ellenőrizni kell, különös figyelemmel eljárva a congenitalis hosszú QT szindrómában, pangásos szívelégtelenségben, bradyarrhythmiában szenvedő betegeknél, illetve a QT-intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszereket, köztük az Ia és III. csoportba tartozó antiarritmiás szereket szedő betegeknél. A lenvatinib adását fel kell függeszteni, ha a QT-intervallum megnyúlása meghaladja az 500 ms-ot. A lenvatinib adását csökkentett dózissal kell újratekinteni, miután a megnyúlt QTc-intervallum < 480 ms-ra vagy a kezelés kezdetén fennálló értékre rendeződött.

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

A thyroidea-stimuláló hormon szuppressziójának csökkenése/a pajzsmirigyműködés zavara

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

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

Hasmenés

Lenvatinibbel kezelt betegeknél gyakran számoltak be hasmenésről, ami általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd: 4.8 pont). A hasmenés előfordulásakor azonnal megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni a kiszáradás megelőzése érdekében. Gyógyszeres kezelés ellenére tartósan fennálló, 4. súlyossági fokú hasmenés esetén a lenvatinib-kezelést le kell állítani.

Sebgyógyulási szövődmények

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

Az állcsont osteonecrosis (ONJ)

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

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

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A lenvatinib TLS-t okozhat, amely halálos kimenetelű lehet. A TLS kockázati tényezői közé tartozik többek között a nagy tumorterhelés, a már fennálló vesekárosodás és a dehidratáció. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell, és a klinikai előírásoknak megfelelően kell kezelni, valamint fontolóra kell venni a profilaktikus hidratálást.

Különleges betegcsoportok

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

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a lenvatinibre

Kemoterápiás szerek

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

A lenvatinib hatása más gyógyszerekre

CYP3A4-szubsztrátok

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

Oralis fogamzásgátlók

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél

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

Terhesség

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

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

Szoptatás

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

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

Termékenység

Embernél a termékenységre kifejtett hatás nem ismert. Ugyanakkor patkányoknál, kutyáknál és majmoknál a herére és a petefészkekre gyakorolt toxikus hatásokat figyelték meg (lásd 5.3 pont).

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A lenvatinib biztonságossági profilja 497, pembrolizumabbal kombinált lenvatinib-kezelésben részesülő RCC-ben szenvedő beteg (a 307-es vizsgálatot [CLEAR] is beleértve); 623, everolimusszal kombinált lenvatinib-kezelésben részesülő RCC-ben szenvedő beteg; 458 DTC-ben szenvedő beteg és 496 HCC-ben szenvedő, lenvatinib-monoterápiával kezelt beteg összevont adatain alapul.

Lenvatinib és pembrolizumab kombinációja RCC kezelésében

A pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott lenvatinib biztonságossági profilját 497 RCC-ben szenvedő beteg adatai alapján határozták meg. A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek $\geq 30\%$ -ánál lépnek fel) a következők voltak: hasmenés (61,8%), hypertonia (51,5%), fáradékonyság (47,1%), hypothyreosis (45,1%), étvágycsökkenés (42,1%), hányinger (39,6%), stomatitis (36,6%), proteinuria (33,0%), dysphonia (32,8%) és arthralgia (32,4%).

A leggyakoribb súlyos (súlyossági fok ≥ 3) mellékhatás ($\geq 5\%$) a hypertonia (26,2%), a megemelkedett lipázszint (12,9%), a hasmenés (9,5%), a proteinuria (8,0%), a megnövekedett amilázszint (7,6%), a testtömegcsökkenés (7,2%) és a fáradékonyság (5,2%) volt.

A mellékhatás miatt a lenvatinib-kezelés, a pembrolizumab-kezelés, vagy mindkettő leállítására a betegek 33,4%-ánál került sor, 23,7% esetén a lenvatinib-kezelést, 12,9%-nál mindkét gyógyszer alkalmazását le kellett állítani. A lenvatinib-kezelés, a pembrolizumab-kezelés, vagy mindkettő leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások ($\geq 1\%$) a következők voltak: myocardialis infarctus (2,4%), hasmenés (2,0%), proteinuria (1,8%) és bőrkízés (1,4%). A lenvatinib-kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások ($\geq 1\%$) a következők voltak: myocardialis infarctus (2,2%), proteinuria (1,8%) és hasmenés (1,0%).

A mellékhatás miatt a lenvatinib, pembrolizumab, vagy mindkettő esetén a kezelés felfüggesztésére a betegek 80,1%-ánál került sor; a lenvatinib-kezelést a betegek 75,3%-ánál, mindkét gyógyszer alkalmazását a betegek 38,6%-ánál függesztették fel. A lenvatinib dózisát a betegek 68,4%-ánál csökkentették. A lenvatinib esetén a dóziscsökkentést vagy a kezelés felfüggesztését eredményező mellékhatások ($\geq 5\%$) a következők voltak: hasmenés (25,6%), hypertonia (16,1%), proteinuria (13,7%), fáradékonyság (13,1%), étvágycsökkenés (10,9%), palmo-planataris erythrodysaesthesia szindróma (PPE) (10,7%), hányinger (9,7%), asthenia (6,6%), stomatitis (6,2%), emelkedett lipázszint (5,6%) és hányás (5,6%).

Lenvatinib és everolimusz kombinációja RCC kezelésében

Az everolimusszal kombinált lenvatinib biztonságossági profilja 623 beteg adatain alapul.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek $\geq 30\%$ -ánál fordultak elő) a hasmenés (69,0%), fáradtság (41,9%), magas vérnyomás (41,7%), csökkent étvágy (41,6%), stomatitis (40,6%), hányinger (38,8%), proteinuria (34,2%), hányás (32,7%) és testtömegcsökkenés (31,3%) voltak.

A leggyakoribb súlyos (≥ 3 -as súlyossági fokú) mellékhatások ($\geq 5\%$) a magas vérnyomás (19,3%), hasmenés (13,8%), proteinuria (8,8%), fáradtság (7,1%), csökkent étvágy (6,3%) és testtömegcsökkenés (5,8%) voltak.

A lenvatinib, az everolimusz vagy mindkettő alkalmazásának mellékhatás miatti abbahagyása a betegek 27,0%-ánál fordult elő; 21,7%-ban a lenvatinib, 18,7%-ban pedig mindkét gyógyszer esetében. A lenvatinib, az everolimusz vagy mindkettő abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások ($\geq 1\%$) a proteinuria (2,7%), a hasmenés (1,0%) és a csökkent étvágy (1,0%) voltak. A lenvatinib-kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás ($\geq 1\%$) a proteinuria (2,1%) volt.

A lenvatinib, az everolimusz vagy mindkettő adagolásának megszakítása mellékhatás miatt a betegek 82,2%-ánál fordult elő; azoknál a betegeknél, akiknél az egyes gyógyszerek módosítására vonatkozó adatokat gyűjtöttek, a lenvatinib adagolását a betegek 74,3%-ánál, mindkét gyógyszer adagolását pedig a betegek 71,9%-ánál szakították meg. A lenvatinib dózisának csökkentését vagy az adagolásának megszakítását eredményező leggyakoribb mellékhatások ($\geq 5\%$) a következők voltak: hasmenés (30,4%), fáradtság (15,3%), proteinuria (14,7%), étvágycsökkenés (13,4%), stomatitis (13,2%), hányinger (10,9%), hányás (10,2%), magas vérnyomás (9,2%), aszténia (7,9%), csökkent thrombocytaszám (5,7%) és testtömegcsökkenés (5,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat a klinikai vizsgálatok során megfigyelt és a lenvatinib forgalomba hozatala után jelentett mellékhatásokat mutatja be. A lenvatinib és a kombinációs kezelés önmagában alkalmazott komponensei mellett fellépő mellékhatások ezen gyógyszerek kombinációja esetén is jelentkezhetnek akkor is, ha ezek a mellékhatások nem kerültek jelentésre a kombinációs kezeléssel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban.

A lenvatinib kombinációban történő alkalmazásával kapcsolatos további biztonsági információkkal kapcsolatban lásd a kombinációs kezelés megfelelő készítményeinek alkalmazási előírását.

A gyakoriságok meghatározása a következő:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$)
- Nagyon ritka ($<1/10\,000$)
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

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

4. táblázat A lenvatinibbel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások^s

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA terminológia)	Lenvatinib-monoterápia	Everolimusszal kombinálva	Pembrolizumabbal kombinálva
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nagyon gyakori	Húgyúti fertőzés		
Gyakori		Húgyúti fertőzés	Húgyúti fertőzés
Nem gyakori	Perinealis abscessus	Perinealis abscessus	Perinealis abscessus
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Thrombocytopenia [†] Lymphopenia [†] Leukopenia [†] Neutropenia [†]	Thrombocytopenia [†] Lymphopenia [†] Leukopenia [†] Neutropenia [†]	Thrombocytopenia [†] Lymphopenia [†] Leukopenia [†] Neutropenia [†]
Nem gyakori	Lépfarktus		

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA terminológia)	Lenvatinib-monoterápia	Everolimusszal kombinálva	Pembrolizumabbal kombinálva
Endokrin betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hypothyreosis* A thyroidea-stimuláló hormon emelkedett vérszintje* [‡]	Hypothyreosis* A thyroidea-stimuláló hormon emelkedett vérszintje* [‡]	Hypothyreosis* A thyroidea-stimuláló hormon emelkedett vérszintje* [‡]
Gyakori			Mellékvesekéreg-elégtelenség
Nem gyakori	Mellékvesekéreg-elégtelenség	Mellékvesekéreg-elégtelenség	
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hypocalcaemia* [‡] Hypokalaemia [‡] Hypomagnesaemia [‡] Hypercholesterinaemia [‡] Testtömegcsökkenés Csökkent étvágy	Hypocalcaemia [‡] Hypokalaemia [‡] Hypomagnesaemia [‡] Hypercholesterinaemia* [‡] Testtömegcsökkenés Csökkent étvágy	Hypocalcaemia [‡] Hypokalaemia [‡] Hypomagnesaemia [‡] Hypercholesterinaemia* [‡] Testtömegcsökkenés Csökkent étvágy
Gyakori	Dehidratáció	Dehidratáció	Dehidratáció
Ritka	Tumorlízis-szindróma [†]	Tumorlízis-szindróma [†]	Tumorlízis-szindróma [†]
Pszichiátriai kórképek			
Nagyon gyakori	Insomnia	Insomnia	Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Szédülés Fejfájás Dysgeusia	Fejfájás Dysgeusia	Szédülés Fejfájás Dysgeusia
Gyakori	Cerebrovascularis történés [†]	Szédülés	
Nem gyakori	Poszterior reverzibilis encephalopathia szindróma Monoparesis Tranziens ischaemiás attack	Cerebrovascularis történés Tranziens ischaemiás attack	Cerebrovascularis történés Poszterior reverzibilis encephalopathia szindróma Tranziens ischaemiás attack
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Gyakori	Myocardialis infarctus ^{a,†} Szívelégtelenség Megnyúlt QT-intervallum az EKG-n Csökkent ejekciós frakció	Myocardialis infarctus ^{a,†} Szívelégtelenség [†] Megnyúlt QT-intervallum az EKG-n	Myocardialis infarctus ^a Megnyúlt QT-intervallum az EKG-n
Nem gyakori		Csökkent ejekciós frakció	Szívelégtelenség [†] Csökkent ejekciós frakció
Érbetegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Vérzés ^{b, *, †} Hypertonia ^{c,*} Hypotonia	Vérzés ^{b, *, †} Hypertonia ^{c,*}	Vérzés ^{b, *, †} Hypertonia ^{c,*}
Gyakori		Hypotonia	Hypotonia
Nem ismert	Aneurysma és arteria dissectio	Aneurysma és arteria dissectio	Aneurysma és arteria dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Dysphonia	Dysphonia	Dysphonia

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA terminológia)	Lenvatinib-monoterápia	Everolimusszal kombinálva	Pembrolizumabbal kombinálva
Gyakori	Pulmonalis embolia [†]	Pulmonalis embolia Pneumothorax	Pulmonalis embolia
Nem gyakori	Pneumothorax		Pneumothorax
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hasmenés* Gastrointestinalis és hasi fájdalom ^d Hányás Hányinger Szájüregi gyulladás ^e Szájüregi fájdalom ^f Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság Emelkedett lipázszint [‡] Emelkedett amilázszint [‡]	Hasmenés* Gastrointestinalis és hasi fájdalom ^d Hányás Hányinger Szájüregi gyulladás ^e Szájüregi fájdalom ^f Székrekedés Dyspepsia Emelkedett lipázszint [‡] Emelkedett amilázszint [‡]	Hasmenés Gastrointestinalis és hasi fájdalom Hányás Hányinger Szájüregi gyulladás ^e Szájüregi fájdalom ^f Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság Emelkedett lipázszint [‡] Emelkedett amilázszint [‡]
Gyakori	Analís fistula Flatulencia Emésztőrendszeri perforáció	Szájszárazság Flatulencia Emésztőrendszeri perforáció	Pancreatitis ^g Colitis Flatulencia Emésztőrendszeri perforáció
Nem gyakori	Pancreatitis ^g Colitis	Pancreatitis ^g Analís fistula Colitis	Analís fistula
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Nagyon gyakori	Emelkedett bilirubinszint a vérben* [‡] Hypoalbuminaemia* [‡] Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint* [‡] Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint* [‡] Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben [‡] Emelkedett gamma-glutamyltranszferáz-szint [‡]	Hypoalbuminaemia* [‡] Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint [‡] Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint [‡] Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben [‡]	Emelkedett bilirubinszint a vérben [‡] Hypoalbuminaemia [‡] Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint [‡] Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint [‡] Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben [‡]
Gyakori	Májelégtelenség ^{h,‡} Hepaticus encephalopathia ^{i, †} Cholecystitis Kóros májműködés	Cholecystitis Kóros májműködés Emelkedett gamma-glutamyltranszferáz-szint Emelkedett bilirubinszint a vérben* [‡]	Cholecystitis Kóros májműködés Emelkedett gamma-glutamyltranszferáz-szint
Nem gyakori	Hepatocellularis károsodás/hepatitis ^j	Májelégtelenség ^{h, †} Hepaticus encephalopathia ⁱ	Májelégtelenség ^{h,‡} Hepaticus encephalopathia ⁱ Hepatocellularis károsodás/hepatitis ^j

Szervrendszerenkénti csoportosítás (MedDRA terminológia)	Lenvatinib-monoterápia	Everolimusszal kombinálva	Pembrolizumabbal kombinálva
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma Kiütés Alopecia	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma Kiütés	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma Kiütés
Gyakori	Hyperkeratosis	Alopecia	Hyperkeratosis Alopecia
Nem gyakori		Hyperkeratosis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	Hátfájás Arthralgia Myalgia Végtagfájdalom Musculoskeletalis fájdalom	Hátfájás Arthralgia	Hátfájás Arthralgia Myalgia Végtagfájdalom Musculoskeletalis fájdalom
Gyakori		Myalgia Végtagfájdalom Musculoskeletalis fájdalom	
Nem gyakori	Állcsont osteonecrosis	Állcsont osteonecrosis	
Vese- és húgyúti betegségek			
Nagyon gyakori	Proteinuria* Emelkedett kreatininszint a vérben [‡]	Proteinuria* Emelkedett kreatininszint a vérben [‡]	Proteinuria* Emelkedett kreatininszint a vérben [‡]
Gyakori	Veseelégtelenség ^{k, *, †} Vesekárosodás* Emelkedett karbamidszint a vérben	Veseelégtelenség ^{k, *, †} Vesekárosodás* Emelkedett karbamidszint a vérben	Veseelégtelenség ^{k, *} Emelkedett karbamidszint a vérben
Nem gyakori	Nephrosis szindróma		Nephrosis szindróma Vesekárosodás*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	Fáradékonyság Gyengeség Perifériás ödéma	Fáradékonyság Gyengeség Perifériás ödéma	Fáradékonyság Gyengeség Perifériás ödéma
Gyakori	Rossz közérzet	Rossz közérzet	Rossz közérzet
Nem gyakori	Gyógyulási zavar	Gyógyulási zavar Nem gastrointestinalis típusú fistula ¹	Gyógyulási zavar Nem gastrointestinalis típusú fistula ¹
Nem ismert	Nem gastrointestinalis típusú fistula ¹		

§: A mellékhatások 4. táblázatban bemutatott gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a lenvatinibnek, hanem közrejátszhat az alapterbetegség is vagy egyéb gyógyszerek, amikkel kombinálva alkalmazták.

*: A további leírást lásd 4.8 pont: Kiválasztott mellékhatások ismertetése.

†: Köztük halálos kimenetelű esetek.

‡: Laboratóriumi adatokon alapuló gyakoriság.

A következő kifejezéseket összevonták:

a: A myocardialis infarctusba beletartozik a myocardialis infarctus és az akut myocardialis infarctus.

b: Tartalmazza az összes vérzéssel kapcsolatos kifejezést:

Vérzéssel kapcsolatos kifejezések, amelyek 5 vagy több RCC-s betegnél előfordultak a lenvatinib plusz pembrolizumab-kezelés során: epistaxis, haematuria, véraláfutás, ínyvérzés, rectalis vérzés, haemoptysis, ecchymosis és haematochezia.

- c: A hypertóniába beletartozik: hypertónia, hypertóniás krízis, emelkedett diasztolés vérnyomás, ortosztatikus hypertónia és emelkedett vérnyomás.
- d: A gastrointestinalis és hasi fájdalomba beletartozik: hasi diszkomfortérzés, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, hasi érzékenység, epigastriális diszkomfortérzés és gastrointestinalis fájdalom.
- e: A szájüregi gyulladásba beletartozik: aphthosus stomatitis, aphthosus fekély, gingiva erosio, gingiva-fekély, szájnyálkahártya-hólyagképződés, stomatitis, glossitis, szájüregi fekélyképződés, valamint nyálkahártyagyulladás.
- f: A szájüregi fájdalomba beletartozik: szájüregi fájdalom, glossodynia, ínyfájdalom, oropharyngeális diszkomfortérzés, oropharyngeális fájdalom és nyelv diszkomfortérzés.
- g: A pancreatitisbe beletartozik: pancreatitis és akut pancreatitis.
- h: A májelégtelenségbe beletartozik: májelégtelenség és krónikus májelégtelenség.
- i: A hepaticus encephalopathiába beletartozik: hepaticus encephalopathia, májkóma, metabolikus encephalopathia és encephalopathia.
- j: A hepatocellularis károsodásba és a hepatitisbe beletartozik: gyógyszerindukálta májkárosodás, steatosis hepatis és cholestaticus májkárosodás.
- k: A veseelégtelenségbe beletartozik: akut prerenális elégtelenség, veseelégtelenség, akut vesekárosodás és renális tubularis necrosis.
- l: A nem gastrointestinalis fistulák közé a gyomron és a beleken kívül keletkező fistulák tartoznak, mint például tracheális, tracheo oesophageális, oesophageális, cutan fistulák és a női nemi szerveket érintő fistulák.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Hypertónia (lásd 4.4 pont)

A CLEAR vizsgálatban (lásd 5.1 pont) hypertóniát jelentettek a lenvatinibbel és pembrolizumabbal kezelt csoportba tartozó betegek 56,3%-ánál és a szunitinibbel kezelt csoportba tartozó betegek 42,6%-ánál. A hypertónia expozícióval korrigált gyakorisága a lenvatinibbel és pembrolizumabbal kezelt csoport esetén betegévenként 0,65 epizód volt, a szunitinibbel kezelt csoport esetén pedig 0,73 epizód betegévenként. A kialakulásáig eltelt idő medián értéke a lenvatinibbel és pembrolizumabbal kezelt csoportba tartozó betegeknél 0,7 hónap volt. 3-as vagy annál súlyosabb fokozatú reakciók a lenvatinibbel és pembrolizumabbal kezelt csoport 28,7%-ánál, míg a szunitinibbel kezelt csoport 19,4%-ánál fordultak elő. A magas vérnyomásban szenvedő betegek 16,8%-ánál került sor a lenvatinib dózisának módosítására (9,1%-nál a kezelés felfüggesztésére és 11,9%-nál a dózis csökkentésére). A betegek 0,9%-ánál a hypertónia a lenvatinib-kezelés végleges abbahagyásához vezetett.

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 42,5%-ánál jelentettek hypertóniát (a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertónia előfordulása 19,7% volt). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a hypertóniás betegek 9,8%-ánál a lenvatinib dózist módosították (5,3%-nál a dózis csökkentése és 6,2%-nál az adagolás megszakítása), és ez a betegek 0,9%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a hypertóniás események megjelenéséig eltelt idő mediánja 0,5 hónap volt.

Proteinuria (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 34,8%-ánál jelentettek proteinuriát (9,0% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a proteinuriás betegek 15,1%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (9,6%-nál csökkentés és 9,8%-nál megszakítás), és a proteinuria a betegek 2,1%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a proteinuria megjelenéséig eltelt idő mediánja 1,4 hónap volt.

Veseelégtelenség és vesekárosodás (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt összevont RCC-populációban a betegek 1,3%-ánál alakult ki veseelégtelenség (0,6%-uknál ≥ 3 -as súlyossági fokú) és 5,3%-uknál akut vesekárosodás (2,7%-uknál ≥ 3 -as súlyossági fokú). A betegek 17,2%-ánál jelentettek vesével kapcsolatos eseményt

(4,3% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a vesével kapcsolatos eseményt elszenvedő betegek 5,5%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (2,3%-nál csökkentés és 4,0%-nál megszakítás), és a vesével kapcsolatos események a betegek 1,9%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a vesével kapcsolatos események megjelenéséig eltelt idő mediánja 3,5 hónap volt.

Szívműködési zavar (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 3,5%-ánál jelentettek szívűködési zavart (1,8% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a szívűködési zavart elszenvedő betegek 0,9%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (0,4%-nál csökkentés és 0,8%-nál megszakítás), és a szívűködési zavar a betegek 0,6%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a szívűködési zavar kialakulásáig eltelt idő mediánja 3,6 hónap volt.

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

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban 1 PRES-eseményről számoltak be (2. fokozat), ami 1,3 hónapos kezelés után következett be, és ami miatt nem volt szükség dózismódosításra vagy a kezelés abbahagyására.

Hepatotoxicitás (lásd 4.4 pont)

A CLEAR vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban a leggyakrabban jelentett, májjal kapcsolatos mellékhatások a következők voltak: emelkedett májenzimszintek, például emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint (11,9%), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint (11,1%) és a vér emelkedett bilirubinszintje (4,0%). Ezek az események hasonló gyakorisággal jelentkeztek a szunitibbel kezelt csoportban: emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint 10,3%-os, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint 10,9%, illetve a vér emelkedett bilirubinszintje 4,4%-os gyakorisággal fordult elő. A májjal kapcsolatos események fellépéséig eltelt idő medián értéke a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban 3,0 hónap (bármilyen súlyossági fok), a szunitibbel kezelt csoportban pedig 0,7 hónap volt. A hepatotoxicitási események expozícióval korrigált gyakorisága a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban 0,39 epizód/betegév, a szunitibbel kezelt csoportban pedig 0,46 epizód/betegév volt. 3. súlyossági fokú, májjal kapcsolatos reakciók a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt betegek 9,9%-ánál, a szunitibbel kezelt betegek 5,3%-ánál léptek fel. A májjal kapcsolatos reakciók a betegek 8,5%-ánál a lenvatinib-kezelés felfüggesztéséhez, illetve 4,3%-ánál dóziscsökkentéshez, 1,1%-uknál pedig a lenvatinib-kezelés végleges leállításához vezettek.

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a leggyakrabban jelentett májjal kapcsolatos mellékhatás a májenzimszintek emelkedése volt, beleértve a glutamát-piruvát-transzamináz (11,9%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz (11,4%) és a gamma-glutamiltranszferáz emelkedését (2,7%). A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegek 6,1%-ánál fordultak elő 3. súlyossági fokú májjal kapcsolatos reakciók. Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a hepatotoxicitást észlelő betegek 6,0%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (2,8%-nál csökkentés és 4,2%-nál megszakítás), és a hepatotoxicitás a betegek 0,9%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a májjal kapcsolatos reakciók megjelenéséig eltelt idő mediánja 1,8 hónap volt.

Artériás thromboembolia (lásd 4.4 pont)

A CLEAR vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban a betegek 5,4%-ánál jelentettek artériás thromboemboliás eseményt (melyek közül 3,7%

volt ≥ 3 . súlyossági fokú), míg a szunitibbel kezelt csoportban ez a betegek 2,1%-ánál jelentkezett (ebből 0,6% volt ≥ 3 . súlyossági fokú). Egyik esemény sem volt halálos kimenetelű. Az artériás tromboemboliás események expozícióval korrigált gyakorisága a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban 0,04 epizód/betegév, a szunitibbel kezelt csoportban pedig 0,02 epizód/betegév volt. A leggyakrabban jelentett artériás tromboemboliás esemény a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban a myocardialis infarctus volt (3,4%). A szunitibbel kezelt csoportban egy myocardialis infarctus eset fordult elő (0,3%). Az artériás tromboemboliás események fellépéséig eltelt idő medián értéke a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban 10,4 hónap volt.

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 2,7%-ánál jelentettek artériás thromboemboliás eseményeket (2,2% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, az artériás thromboemboliás eseményt elszenvedő betegek 0,6%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (0,6%-nál megszakítás), és az artériás thromboemboliás esemény a betegek 1,5%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt csoportban a leggyakrabban jelentett artériás thromboemboliás esemény a myocardialis infarctus volt (1,3%). A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél az artériás thromboemboliás események megjelenéséig eltelt idő mediánja 6,8 hónap volt.

Vérzés (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 28,6%-ánál jelentettek vérzéses eseményeket (3,2% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a vérzést elszenvedő betegek 4,9%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (4,2%-nál megszakítás és 0,8%-nál csökkentés), és a vérzés a betegek 0,6%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt csoportban a leggyakrabban jelentett vérzéses esemény az epistaxis (19,4%) és a haematuria (4,2%) volt. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a vérzéses események megjelenéséig eltelt idő mediánja 1,9 hónap volt.

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

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 4,8%-ánál jelentettek hypocalcaemiát (1,1% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a hypocalcaemiás betegek 0,8%-ánál a lenvatinib dózisát módosították (0,6%-nál a dózis megszakítása és 0,4%-nál a dózis csökkentése), és a hypocalcaemia miatt nem volt szükség a kezelés végleges abbahagyására. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a hypocalcaemia megjelenéséig eltelt idő mediánja 2,9 hónap volt.

Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 3,7%-ánál jelentettek GI-perforációs eseményt (2,9% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a GI-perforációt elszenvedő betegek 2,1%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (1,5%-nál megszakítás és 0,6%-nál csökkentés), és a GI-perforáció a betegek 1,1%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a GI-perforáció megjelenéséig eltelt idő mediánja 3,6 hónap volt.

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 1,0%-ánál jelentettek fistula-képződési eseményeket (0,5% volt ≥ 3 -as súlyossági fokú). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a GI-perforációt elszenvedő betegek 0,8%-ánál a lenvatinib dózisának módosítására került sor (0,8%-nál megszakítás), és a GI-perforáció a betegek 0,4%-ánál a kezelés végleges abbahagyásához vezetett. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a fistula-képződési események megjelenéséig eltelt idő mediánja 3,7 hónap volt.

Nem gastrointestinalis típusú fistulák (lásd 4.4 pont)

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

A QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a lenvatinib plusz everolimusszal kezelt csoportban a betegek 9,8%-ánál jelentettek 60 ms-nál nagyobb QTcF-intervallum-megnyúlást. Az 500 ms-nál nagyobb QTc-intervallum előfordulása 3,3% volt a lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt csoportban. A lenvatinib plusz everolimusszal kezelt betegeknél a QT-intervallum megnyúlásáig eltelt idő mediánja 3,0 hónap volt.

A thyroidea-stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben/hypothyreosis (lásd 4.4 pont)

A CLEAR vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban a betegek 47,2%-ánál, a szunitibbel kezelt csoportban pedig a betegek 26,5%-ánál alakult ki hypothyreosis. A hypothyreosis expozícióval korrigált gyakorisága a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban 0,39 epizód/betegév, a szunitibbel kezelt csoportban pedig 0,33 epizód/betegév volt. Általánosságban, a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban a hypothyreosissal kapcsolatos események többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt. 3. súlyosságú fokú eseményt a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban a betegek 1,4%-ánál jelentettek, míg a szunitibbel kezelt csoportban nem fordult elő ilyen eset. A kiinduláskor a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt csoportban a betegek 90,0%-ánál, illetve a szunitibbel kezelt csoportban a betegek 93,1%-ánál volt a TSH kiindulási szintje $\leq$ a normálérték felső határa. A későbbiekben a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt betegek 85,0%-ánál a TSH-szintnek a normálérték felső határát meghaladó emelkedése volt megfigyelhető, míg a szunitinibbel kezelt betegek esetén ez 65,6%-nál fordult elő. A lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával kezelt betegeknél a hypothyreosissal kapcsolatos események következtében a betegek 2,6%-ánál került sor a lenvatinib dózisának módosítására (csökkentés vagy a kezelés felfüggesztése), illetve 1 beteg esetén a lenvatinib-kezelés végleges leállítására került sor.

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 24,1%-ánál hypothyreosis lépett fel. Általánosságban elmondható, hogy a hypothyreosis események többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek 3. súlyossági fokú hypothyreosist. A lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegeknél a hypothyreosis megjelenéséig eltelt idő mediánja 2,7 hónap volt. A kiinduláskor a lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt csoportban a betegek 83,0%-ának TSH-szintje a normálérték felső határán vagy az alatt volt. A kiindulás után a lenvatinib plusz everolimusz-kombinációval kezelt betegek 71,3%-ánál figyelték meg a TSH-szintnek a normálérték felső határát meghaladó emelkedését. Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a hypothyreosis a betegek 1,3%-ánál a lenvatinib dózismódosításához (0,4%-nál dóziscsökkentés vagy 0,9%-nál a kezelés megszakítása) vezetett. Abbahagyásról nem számoltak be.

Hasmenés (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a betegek 69,0%-ánál jelentettek hasmenést (13,8% ≥ 3 . súlyossági fokú volt). Azoknál a betegeknél, akiknél az egyéni gyógyszermodosításokra vonatkozó adatokat gyűjtötték, a betegek 30,4%-ánál volt szükséges a lenvatinib-dózis módosítása (17,7% megszakítás és 19,6% csökkentés), és a betegek 0,6%-ánál a kezelést végleg abbahagyták.

Gyermekek és serdülők

A 216-os és 231-es gyermekgyógyászati vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az önmagában vagy everolimusszal kombinációban alkalmazott lenvatinib általános biztonságossági profilja megfelelt annak, amit a lenvatinibbel kezelt felnőtteknél figyeltek meg.

A 216-os vizsgálatban pneumothorax előfordulásáról számoltak be 3 olyan betegnél (4,7%), akik Ewing-sarcomában, rhabdomyosarcomában (RMS) és Wilms-tumorban szenvedtek; mindhárom betegnél tüdőmetasztázis állt fenn kiinduláskor. A 231-es vizsgálatban pneumothorax előfordulásáról számoltak be 7 olyan betegnél (5,5%), akik orsósejtes sarcomában, differenciálatlan sarcomában, RMS-ben, malignus perifériás ideghüvelytumorban, synovialis sarcomában, orsósejtes carcinomában és malignus fibromixoid ossificáló tumorban szenvedtek; mind a 7 betegnél tüdőmetasztázis vagy a mellkasfalban vagy a pleurális üregben fennálló primer betegség volt kiinduláskor. A 216-os és 231-es vizsgálatban egyetlen beteg sem hagyta abba a vizsgálatot pneumothorax miatt (a további gyermekgyógyászati információkat lásd még a Lenvima alkalmazási előírásának 4.8 pontjában).

A 216-os vizsgálat 1. fázisában (kombinációs dóziskereső kohorsz) a leggyakrabban ($\geq 40\%$) jelentett mellékhatás a hypertonia, a hypothyreosis, a hypertriglyceridemia, a hasi fájdalom és a hasmenés volt; a 2. fázisban (kiterjesztett kombinációs kohorsz) pedig a leggyakrabban ($\geq 35\%$) jelentett mellékhatás a hypertriglyceridemia, a proteinuria, a hasmenés, a csökkent limfocitaszám, a csökkent fehérvérsejtszám, a megemelkedett vérkoleszterinszint, a kimerültség és a csökkent vérlemezkeszám volt.

A 231-es vizsgálatban a leggyakrabban ($\geq 15\%$) jelentett mellékhatás a hypothyreosis, a hypertonia, a proteinuria, a csökkent étvágy, a hasmenés és a csökkent vérlemezkeszám volt.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A CLEAR vizsgálatban az idős betegeknél (≥ 75 év) magasabb volt ($\geq 10\%$ -os különbség) a proteinuria incidenciája, mint a fiatalabb betegeknél (< 65 év).

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban az idős betegeknél (≥ 75 év) nagyobb ($\geq 10\%$ -os különbség) volt a vérlemezkeszám-csökkenés, a testtömegcsökkenés, a proteinuria és a hypertonia incidenciája, mint a fiatalabb betegeknél (< 65 év).

Nem

A CLEAR vizsgálatban a férfiaknál magasabb volt ($\geq 10\%$ -os különbség) a hasmenés incidenciája, mint a nőknél.

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a nőknél nagyobb ($\geq 10\%$ -os különbség) volt a hányinger, hányás, asthenia és hypertonia incidenciája, mint a férfiaknál.

Etnikai hovatartozás

A CLEAR vizsgálatban az ázsiai betegeknél magasabb volt ($\geq 10\%$ -os különbség) a palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, a proteinuria és a hypothyreosis (beleértve a vér megemelkedett

pajzsmirigyhormon-szintjét) incidenciája, mint a fehér bőrű betegeknél, ugyanakkor a fehér bőrű betegeknél nagyobb incidenciával fordult elő fáradékonyság, hányinger, arthralgia, hányás és asthenia. A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban az ázsiai betegeknél a kaukázusi betegekhez képest nagyobb ($\geq 10\%$ -os különbség) volt a hypothyreosis, a szájüregi gyulladás, a vérlemezkeszám-csökkenés, a proteinuria, a dysphonia, a PPE és a hypertonia incidenciája, míg a kaukázusi betegeknél nagyobb volt a hányinger, az asthenia, a fáradékonyság és a hypercholesterinaemia incidenciája.

A vizsgálat kezdetén fennálló hypertonia

A CLEAR vizsgálatban a vizsgálat kezdetén hypertóniás betegeknél magasabb volt a proteinuria előfordulási gyakorisága, mint azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat kezdetén nem voltak hypertóniások.

A vizsgálat kezdetén fennálló diabetes

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő összevont RCC-populációban a vizsgálat kezdetén diabetesben szenvedő betegeknél nagyobb volt a proteinuria incidenciája ($\geq 10\%$ -os különbség), mint a vizsgálat kezdetén diabetesben nem szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

RCC esetében a májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.

Vesekárosodás

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő RCC-ben szenvedő betegek körében a vizsgálat kezdetén vesekárosodásban szenvedőknél nagyobb volt a thrombocytopenia vagy a vérlemezkeszám-csökkenés incidenciája a normál vesefunkciójú betegekhez képest.

60 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A lenvatinib plusz everolimusz-kezelésben részesülő RCC-ben szenvedő betegek körében az alacsony testtömegű (<60 kg) betegeknél nagyobb volt a vérlemezkeszám-csökkenés és a hypertonia incidenciája ($\geq 10\%$ -os különbség).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineopláziás szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EX08

Hatásmechanizmus

A lenvatinib egy tirozinkináz-receptor- (RTK) gátló, ami az egyéb proangiogén és onkogén anyagszerekkel összefüggő RTK-k, köztük a fibroblaszt növekedési faktor- (fibroblast growth factor, FGF) receptorok FGFR1, 2, 3 és 4 típusainak, a thrombocyta eredetű növekedési faktor- (platelet derived growth factor, PDGF) receptor PDGFR α , KIT és RET típusának gátlása mellett szelektíven gátolja a vascularis endothelialis növekedési faktorok (vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) és VEGFR3 (FLT4) típusainak kinázaktivitását. Szingénikus egér tumormodellekben a lenvatinib csökkentette a tumorhoz kapcsolódó makrofágok mennyiségét, növelte az aktivált citotoxikus T-seltek számát, és nagyobb daganatellenes aktivitást mutatott egér anti-PD-1 monoklonális antitesttel kombinálva, mint bármelyik kezelés önmagában.

A lenvatinib és everolimusz kombinációja fokozott antiangiogén és tumorellenes aktivitást mutatott, amit *in vitro* a humán endothelialis sejtprolifерáció, az érképződés és a VEGF jelátvitel csökkenése, humán vesesejtes carcinoma egér xenograft modelljeiben pedig a tumorvolumen csökkenése igazol, ami az egyes hatóanyagok önmagukban történő alkalmazásához képest nagyobb mértékű volt.

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

A hypothyreosist kiváltó hatás mechanizmusa nem teljesen tisztázott.

A hypercholesterinaemia, a lenvatinib és everolimusz kombinációjával történő kezelés mellett bekövetkező rosszabbodásának hatásmechanizmusát nem vizsgálták közvetlen módon és nem tisztázták teljesszűren.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

RCC-ben szenvedő betegek első vonalbeli kezelése (pembrolizumabbal kombinációban)

A lenvatinib és pembrolizumab kombinációjának hatékonyságát a 307-es (CLEAR) vizsgálatban, egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatban elemezték, amelyben az első vonalbeli elrendezésben 1069, előrehaladott, világossejtes komponensű, valamint egyéb szövettani jellemzőkkel bíró (sarcomatoid, papillaris) RCC-ben szenvedő beteg vett részt. A betegeket a tumor PD-L1 expressziós státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba. Az aktív autoimmun betegségben vagy immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedő betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A randomizálás során a résztvevőket földrajzi régió szerint (Észak-Amerika és Nyugat-Európa kontra „a világ többi része”), valamint a Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognosztikai csoportjai (kedvező, közepes és kedvezőtlen kockázatú) szerint rétegezték.

A betegeket a következő csoportokba randomizálták: naponta egyszer 20 mg lenvatinib szájon át, 3 hetente 200 mg intravénásan alkalmazott pembrolizumabbal kombinálva (n=355); naponta egyszer

18 mg lenvatinib és 5 mg everolimusz kombinációja szájon át, (n=357); naponta egyszer 50 mg szunitinib szájon át, 4 hétig, majd 2 hétig a kezelés szüneteltetése (n=357). A lenvatinib és pembrolizumab kombinációját tartalmazó kar minden betege napi egyszeri 20 mg, szájon át adagolt lenvatinibbal kezdte a kezelést. A lenvatinib dózisának első csökkentéséig eltelt idő medián értéke 1,9 hónap volt. A lenvatinib átlagos napi dózisának medián értéke 14 mg volt. A kezelés elfogadhatatlan mértékű toxicitásig vagy, a vizsgáló által meghatározott, betegség progressziójáig folytatódott, amit a független radiológiai felülvizsgálati bizottság (IRC) is megerősített a RECIST (szolid tumorok terápiára adott választát értékelő kritériumok) 1.1. verziója alapján. A lenvatinib és a pembrolizumab adása a betegség RECIST alapján meghatározott progressziója után is engedélyezett volt, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló úgy ítélte meg, hogy ez klinikai előnyökkel jár. A pembrolizumab-kezelést legfeljebb 24 hónapig folytatták; a lenvatinib-kezelés azonban 24 hónapon túl is folytatható volt. A tumorstátusz értékelésére a kiindulási időpontban, majd 8 hetente került sor.

A vizsgálati populáció (355 beteg a lenvatinib és pembrolizumab-karon és 357 beteg a szunitinib-karon) jellemzői a következők voltak: az életkor medián értéke 62 év (tartomány: 29–88 év); 65 éves vagy idősebb 41% volt, 74% férfi, 75% fehér bőrű, 21% ázsiai, 1% fekete bőrű és 2% egyéb rasszba tartozó; a betegek 17%-ának a kiindulási KPS-értéke 70 és 80 közötti, és 83%-ának 90 és 100 közötti volt; a betegek megoszlása az IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) kockázati kategóriái szerint 33% kedvező, 56% közepes és 10% kedvezőtlen, az MSKCC prognosztikai csoportok kockázati kategóriái szerint pedig 27% kedvező, 64% közepes és 9% kedvezőtlen volt. A betegek 99%-ának volt áttétes betegsége, 1%-nak pedig lokálisan előrehaladott betegsége. A betegeknél az áttétek gyakori helye a tüdő (69%), a nyirokcsomó (46%) és a csont (26%) volt.

Az elsődleges hatásossági mutató a progressziómentes túlélés (PFS) volt a RECIST 1.1 alapján az IRC szerint. A legfontosabb másodlagos hatékonysági mérőszámok közé tartozott a teljes túlélés (OS) és az objektív válaszarány (ORR). A lenvatinib és pembrolizumab kombinációja statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a PFS, OS és ORR tekintetében a szunitinibhez képest az előre meghatározott időközi elemzésnél (PFS végső elemzése). A medián PFS a pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott lenvatinib esetében 23,9 hónap volt (95%-os CI: 20,8, 27,7), míg a szunitinib esetében 9,2 hónap (95%-os CI: 6,0; 11,0), 0,39-es HR-értékkel (95%-os CI: 0,32; 0,49; P -érték<0,0001). A teljes túlélés (OS) esetében a HR értéke 0,66 volt (95%-os CI: 0,49; 0,88; P -érték: 0,0049), és az OS utánkövetésének medián ideje 26,5 hónap, a lenvatinib plusz pembrolizumab-kezelés medián időtartama pedig 17,0 hónap volt. A pembrolizumabbal kombinációban alkalmazott lenvatinib esetében az ORR 71% volt (95%-os CI: 66, 76) a szunitinib esetében érvényes 36%-hoz képest (95%-os CI: 31, 41, P -érték<0,0001). A PFS, az OS és az ORR értékének a vizsgálati terv szerint meghatározott végső vizsgálatkor érvényes hatásossági eredményeit (medián utánkövetési idő: 49,4 hónap) az 5. táblázat, az 1. ábra és a 2. ábra foglalja össze. A PFS eredmények konzisztensek voltak az előre meghatározott alcsoportok, az MSKCC prognosztikai csoportjai és a tumor PD-L1 expressziós státusza között. Az MSKCC prognosztikai csoportok hatásossági eredményeit a 6. táblázat foglalja össze.

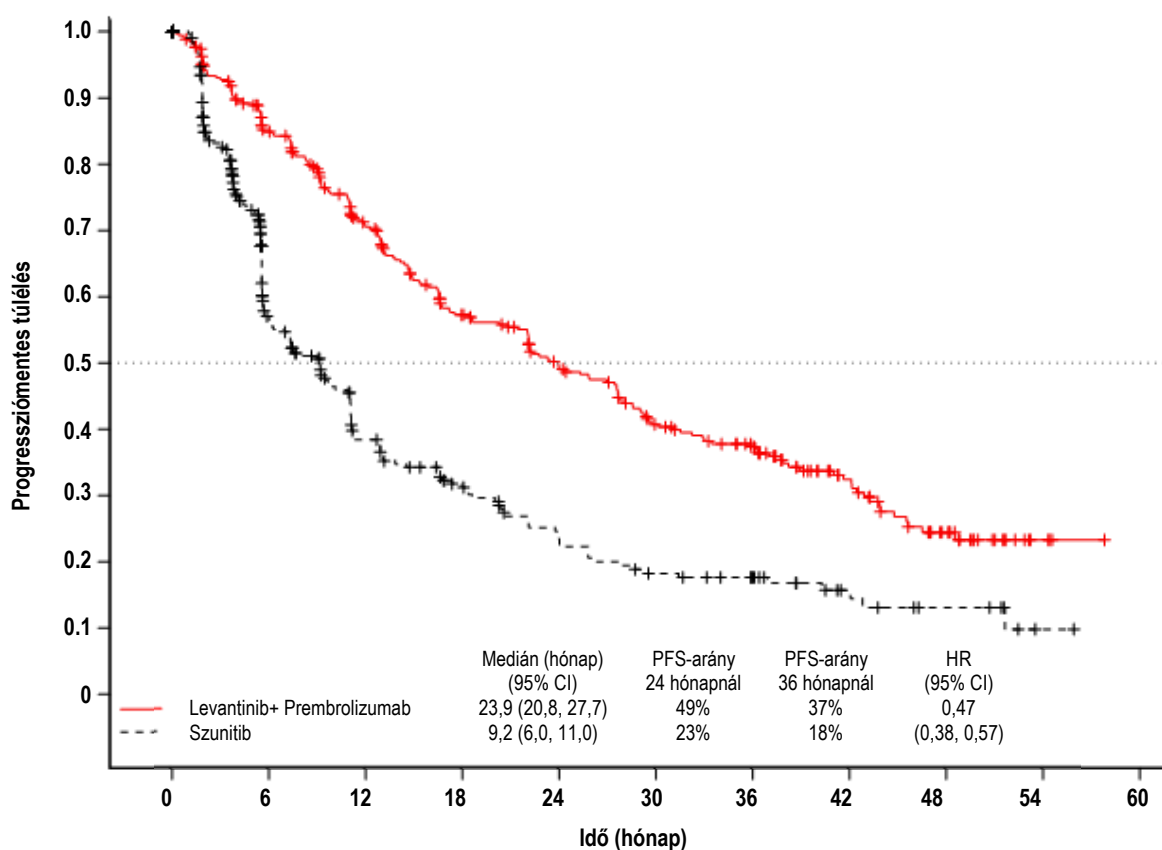
A végső OS-elemzést nem módosították úgy, hogy figyelembe vegye a későbbi terápiákat, amelyekben PD-1/PD-L1 elleni terápiában a szunitinib karban 195/357 (54,6%) beteg, a lenvatinib plusz pembrolizumab-karban pedig 56/355 (15,8%) beteg részesült.

5. táblázat A CLEAR vizsgálat hatásossági eredményei vesesejtes carcinoma esetén az IRC alapján

	Lenvatinib 20 mg és pembrolizumab 200mg N=355	Szunitinib 50mg N=357
Progressziómentes túlélés (PFS)*		
Események száma, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
PFS medián érték, hónapokban (95%-os CI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Relatív hazard (95%-os CI) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
P -érték ^c	<0,0001	

	Lenvatinib 20 mg és pembrolizumab 200mg N=355	Szunitinib 50mg N=357
Teljes túlélés (OS)		
Halálosetek száma, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
OS medián értéke, hónapokban (95%-os CI)	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9, NE)
Relatív hazárd (95%-os CI) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
P-érték ^c	0,0424	
Objektív válaszarány (megerősített)		
Objektív válaszarány, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(95%-os CI)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Teljes válaszok száma (CR), n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Részleges válaszok száma (PR), n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
P-érték ^d	<0,0001	
A válasz időtartama ^a		
Medián érték hónapokban (tartomány)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
A tumorértékelést a RECIST 1.1 kritériumok alapján végezték; az ORR csak a megerősített válaszokat tartalmazza.		
Az adatbázis lezárásának dátuma (DCO) = 2022. július 31.		
CI = konfidenciaintervallum; NE= nem becsülhető;		
* A PFS elsődleges elemzése magában foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását. A PFS eredményei az új daganatellenes kezelésre vonatkozó cenzorálással és anélkül összhangban voltak.		
a A kvartilisek becslése a Kaplan–Meier-módszerrel történt.		
b A relatív hazárdot a Cox Proportional Hazards Model alapján határozták meg, amely a kezelési csoportot mint tényezőt is magában foglalja; az Efron-módszert használják a kapcsolatokhoz.		
c Földrajzi régió szerint (1. régió: Nyugat-Európa és Észak-Amerika, 2. régió: a világ többi része), valamint az MSKCC prognosztikai csoportok szerint (kedvező, közepes, rossz) rétegezve IxRS-ben. Névleges kétoldalas Pérték a rétegzett log-rank teszt alapján.		
d A névleges kétoldalas P-érték a rétegezett Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) teszten alapul. Az ORR korábbi, előre meghatározott végső elemzésénél (17,3 hónapos medián követési idő) statisztikailag szignifikáns fölényt értek el az ORR tekintetében a lenvatinib és pembrolizumab kombinációjával a szunitinibhez képest, (esélyhányados: 3,84 (95%-os CI: 2,81; 5,26), P-érték <0,0001).		

1. ábra Kaplan–Meier-görbék a progressziómentes túlélésre vonatkozóan a CLEAR* vizsgálatban



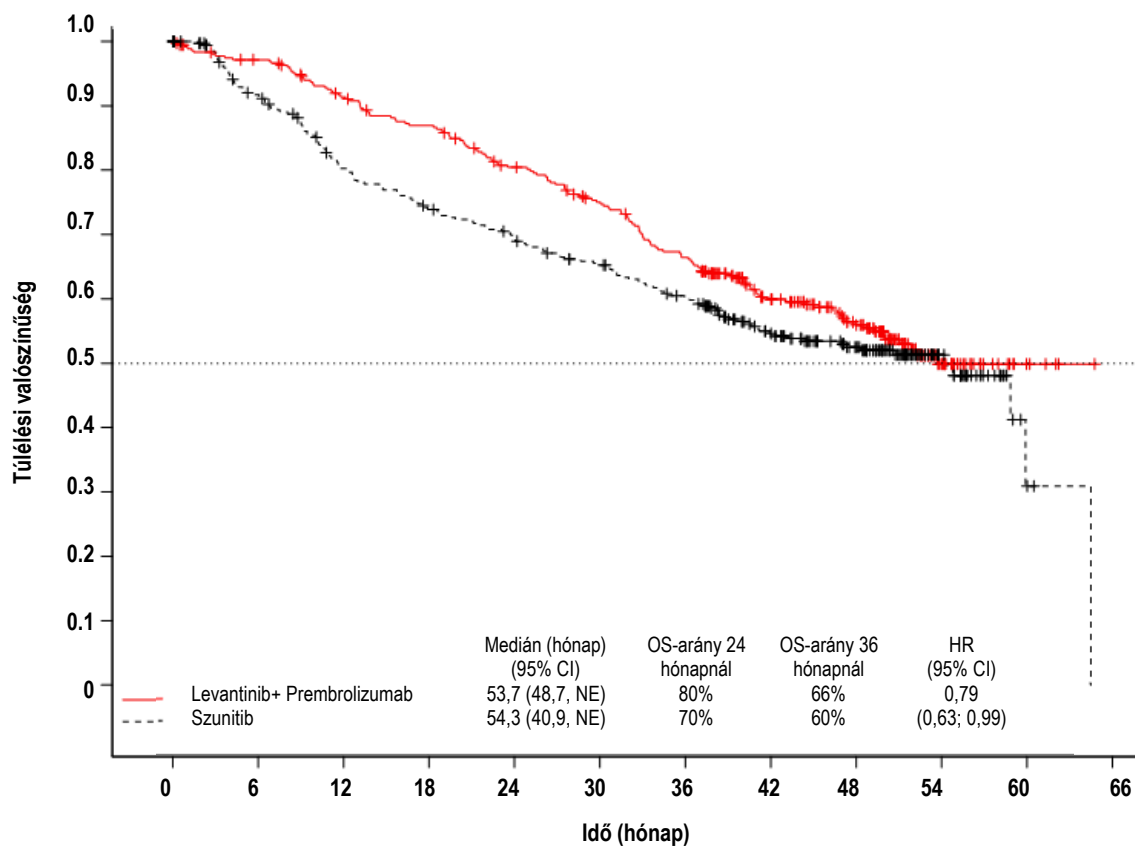
Kockázatnak kitett vizsgálati alanyok száma:

Levantinib+ Pembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Szunitib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

DCO: 2022. július 31.

*A protokoll által meghatározott végső OS-elemzés idején végzett, frissített PFS-elemzés alapján.

2. ábra Kaplan–Meier-görbék a teljes túlélésre a CLEAR* vizsgálatban



Kockázatnak kitett vizsgálati alanyok száma:

Levantinib+ Pembrolizumab	355	338	313	296	269	245	216	158	177	34	5	0
Szunitib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

NE = nem becsülhető.

DCO: 2022. július 31.

* A protokoll által meghatározott végső OS-elemzés alapján.

A CLEAR vizsgálat nem volt képes az egyes alcsoportok hatékonyságának értékelésére. A 6. táblázat összefoglalja az MSKCC prognosztikai csoportonkénti hatékonysági méréseket a végső OS-elemzés alapján a 49,4 hónapos medián utánkövetés esetén.

6. táblázat Az MSKCC prognosztikai csoport hatásossági eredményei a CLEAR vizsgálatban

	Lenvatinib + pembrolizumab (N=355)		Szunitinib (N=357)		Lenvatinib + pembrolizumab vs. szunitinib
	Betegek száma	Események száma	Betegek száma	Események száma	
Progressziómentes túlélés (PFS) az IRC értékelése alapján^a					PFS HR (95%-os CI)
Kedvező	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Közepes	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Kedvezőtlen	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Teljes túlélés (OS)^a					OS HR (95%-os CI)
Kedvező ^b	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Közepes	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Kedvezőtlen	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Az utánkövetési idő medián értéke 49,4 hónap (az adatbázis lezárásának dátuma: 2022. július 31.)

Nyílt elrendezésű, egykarú, 2. fázisú vizsgálat

További adatok állnak rendelkezésre a KEYNOTE-B61 elnevezésű, nyílt elrendezésű, egykarú, 2. fázisú vizsgálatból, ami a pembrolizumabbal (400 mg 6 hetente) együtt adagolt lenvatinibet (20 mg OD) vizsgálta olyan előrehaladott vagy metasztatikus RCC-ben szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésében, akik sejthisztológiája nem volt tiszta (N = 158), beleértve 59% papillaris, 18% kromofób, 4% transzlokációs, 1% medullaris, 13% nem besorolt és 6% egyéb elváltozást. Az ORR értéke 50,6% (95%-os CI: 42,6; 58,7) volt és a válasz medián időtartama 19,5 hónap (95%-os CI: 15,3; NR) volt.

RCC-ben szenvedő betegek második vonalbeli kezelése (everolimusszal kombinációban)

A 205-ös vizsgálat, egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat az önmagában, illetve everolimusszal kombinációban alkalmazott lenvatinib biztonságosságának és hatásosságának meghatározására irányult irreszekábilis, előrehaladott vagy metasztatikus RCC-ben szenvedő betegek bevonásával. A vizsgálat egy 1b. fázisú dóziskereső részből, valamint egy 2. fázisú részből állt. Az 1b. fázisú részbe 11 beteget vontak be, akik 18 mg lenvatinib és 5 mg everolimusz kombinációját kapták. A 2. fázisú részbe összesen 153, irreszekábilis, előrehaladott vagy metasztatikus RCC-ben szenvedő beteget vontak be 1 megelőző VEGF-támadáspontú kezelést követően. Összesen 62 beteg kapta a lenvatinib és everolimusz kombinációját az ajánlott dózisban. A betegeknél feltétel volt többek között a szövettani vizsgálattal igazolt, túlnyomórészt világossejtes RCC, a betegség progressziójának radiográfiás igazolása a RECIST 1.1 szerint, egy korábbi VEGF-támadáspontú terápia, valamint 0 vagy 1-es performance státusz (PS) pontszám az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) által kidolgozott skálán.

A betegeket 1:1:1 arányban véletlenszerűen sorolták be a 3 kar – 18 mg lenvatinib és 5 mg everolimusz kombinációja, 24 mg lenvatinib vagy 10 mg everolimusz – egyikére. A betegeket a hemoglobinszint (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl férfiak esetén és $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl nők esetén) és a korrigált szérumkalciumszint (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl) alapján stratifikálták. A kombinációval kezelt karon a betegenként alkalmazott átlagos napi dózis medián értéke 13,5 mg lenvatinib (a 18 mg-os céldózis 75,0%-a) és 4,7 mg everolimusz (az 5 mg-os céldózis 93,6%-a) volt. A kombinációs kezelésben részesülő karon a végső dózisszint a betegek 29%-ánál 18 mg, a betegek 31%-ánál 14 mg, a betegek 23%-ánál 10 mg, a betegek 16%-ánál 8 mg, a betegek 2%-ánál pedig 4 mg volt.

A 153 randomizált beteg közül 73% volt férfi, a medián életkor 61 év volt, 37% volt 65 éves vagy idősebb, 7% volt 75 éves vagy idősebb és 97% volt fehér bőrű. Metasztázisok a betegek 95%-ánál voltak jelen, irreszekábilis, előrehaladott betegség pedig 5%-uknál állt fenn. A kiindulási ECOG PS minden betegnél 0 (55%) vagy 1 (45%) volt, hasonló eloszlásban a 3 kezelési karon. A Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) szerinti magas kockázatot a betegek 39%-ánál figyeltek meg

a lenvatinib–everolimusz-kombinációt alkalmazó karon, 44%-ánál a lenvatinib-karon és 38%-ánál az everolimusz-karon. A Nemzetközi mRCC adatbázis-konzorcium (IMDC, International mRCC Database Consortium) szerinti alacsony kockázatot a betegek 20%-ánál figyeltek meg a lenvatinib–everolimusz-kombinációt alkalmazó karon, 23%-ánál a lenvatinib-karon és 24%-ánál az everolimusz-karon. A diagnózistól az első dózis alkalmazásáig eltelt idő medián értéke 32 hónap volt a lenvatinib–everolimusz-kombinációt alkalmazó karon, 33 hónap a lenvatinib-karon és 26 hónap az everolimusz-karon. Az összes beteget korábban 1 VEGF-gátlóval kezeltek: 65%-ot szunitinibbel, 23%-ot pazopanibbal, 4%-ot tivozanibbal, 3%-ot bevacizumabbal, és 2-2%-ot szorafenibbel, illetve axitinibbel.

Az elsődleges hatásossági kimeneteli mutató a vizsgáló által értékelt tumorválasz alapján meghatározott PFS volt a lenvatinib–everolimusz-kombinációt alkalmazó karon az everolimusz-karhoz képest, valamint a lenvatinib-karon az everolimusz-karhoz képest. Az egyéb hatásossági kimeneteli mutatók közé tartozott az OS és a vizsgáló által meghatározott ORR. A tumorral kapcsolatos vizsgálatokat a RECIST 1.1 kritériumok szerint értékelték.

A lenvatinib–everolimusz-kombinációt alkalmazó karon a PFS statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását igazolták az everolimusz-karhoz képest (lásd 7. táblázat és 3. ábra). Egy feltáró jellegű, alacsony szintű korlátozott számú betegnél végzett, post-hoc elemzés eredményei alapján a PFS-re kifejtett pozitív hatást észlelték függetlenül attól, hogy melyik célzott VEGF-kezelést alkalmazták korábban, a szunitinibet (relatív hazard [HR]=0,356 [95%-os CI: 0,188; 0,674], vagy más készítményt (HR = 0,350 [95%-os CI: 0,148; 0,828]). A lenvatinib-kar szintén javulást mutatott a PFS-ben az everolimusz-karhoz képest. Az összesített túlélés hosszabb volt a lenvatinib–everolimusz-kombinációt alkalmazó karon (lásd 7. táblázat és 4. ábra). A vizsgálat nem volt alkalmas OS elemzésre.

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

7. táblázat Hatásossági eredmények RCC esetén egy korábbi VEGF támadáspontú terápiát követően a 205-ös vizsgálatban

	lenvatinib 18 mg + everoli musz 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimusz 10 mg (N=50)
Progressziómentes túlélés (PFS)^a a vizsgáló értékelése alapján			
PFS medián érték, hónapokban (95%-os CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -érték lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,0005	-	-
A progressziómentes túlélés (PFS)^a post-hoc retrospektív független értékelés alapján			
PFS medián érték, hónapokban (95%-os CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
<i>P</i> -érték	0,003	-	-

	lenvatinib 18 mg + everoli musz 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimusz 10 mg (N=50)
lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz			
Összesített túlélés^c			
Halálesetek száma, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
OS medián érték, hónapokban (95%-os CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b lenvatinib + everolimusz vs. everolimusz	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Objektív válaszarány n (%) a vizsgáló értékelése alapján			
Teljes válaszok	1 (2)	0	0
Részleges válaszok	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektív válaszarány	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabil betegség	21 (41)	27 (52)	31 (62)
A válasz időtartama, medián érték, hónapokban (95%-os CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

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

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

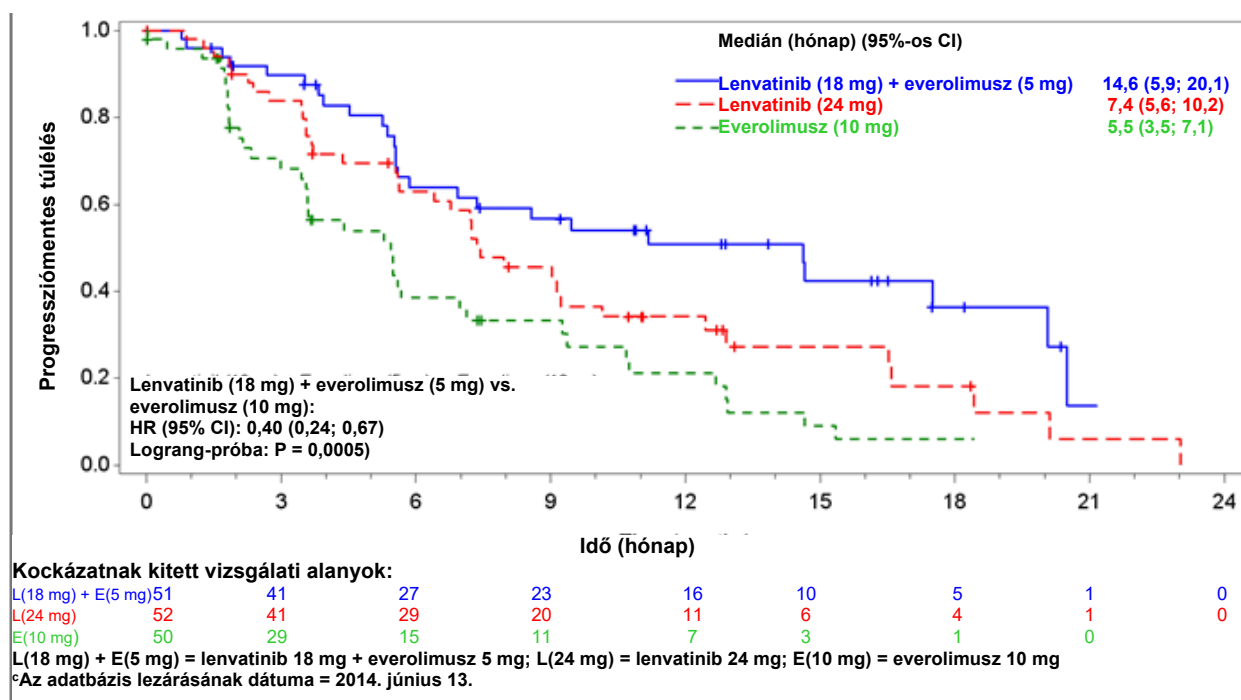
CI: konfidenciaintervallum (confidence interval), NE: nem becsülhető (not estimable)

^a A pontbecslések meghatározása Kaplan–Meier-módszerrel történt, a 95%-os CI-t a log-log transzformációt alkalmazó Greenwood-képlettel határozták meg.

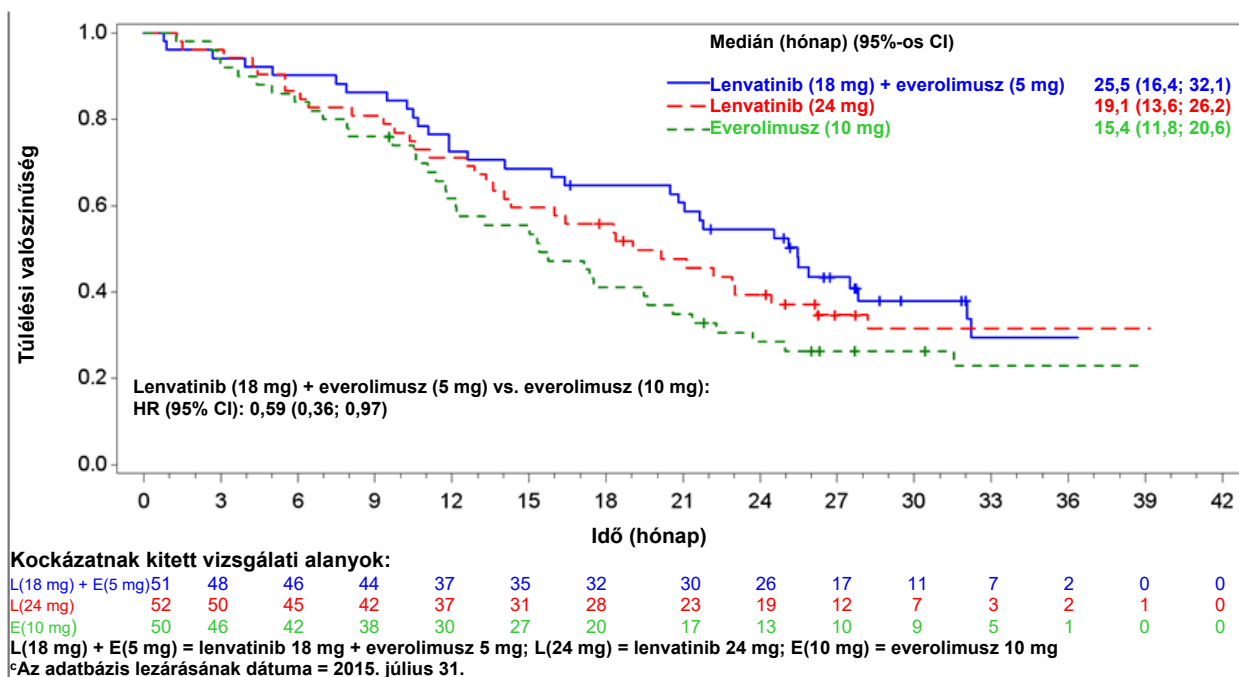
^b A rétegzett relatív hazardot rétegzett Cox-féle regressziós modellel határozták meg, amelyben a kezelés volt a kovariáns tényező, és a hemoglobinszint, valamint a korrigált szérumszint kalciumszint a rétegzési szempont. A kötött események korrigálására Efron-módszert alkalmazták.

^c Az adatbázis lezárásának dátuma = 2015. július 31.

3. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (vizsgáló általi értékelés)



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



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál elhalasztotta a lenvatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét vesesejtes carcinómában (renal cell carcinoma, RCC) (a gyermekeknél és serdülőknél való alkalmazással kapcsolatos információkért lásd a 4.2 pontot).

Gyermekegyógyászati vizsgálatok

A lenvatinib hatásosságát két nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, de nem igazolták (a további gyermekegyógyászati információkat lásd még a Lenvima alkalmazási előírásának 5.1 pontjában).

A 216-os vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú, 1. és 2. fázisú vizsgálat volt az everolimusszal kombinációban alkalmazott lenvatinib biztonságosságának, tolerálhatóságának és tumorelles hatásának meghatározására relabáló/refrakter, szolid, malignus elváltozásokban (beleértve a CNS tumorokat is) szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (illetve fiatal felnőtteknél, betöltött 21 éves korig). Összesen 64 beteget vontak be és kezeltek. Az 1. fázisba (kombinációs dóziskereső fázis) 23 beteget vontak be és kezeltek: 5 beteget 1-es dózisszinten (lenvatinib 8 mg/m² és everolimus 3 mg/m²) és 18 beteget 1-es dózisszinten (lenvatinib 11 mg/m² és everolimus 3 mg/m²). A kombináció javasolt dózisa (RD) lenvatinib 11 mg/m² és everolimus 3 mg/m² volt, napi egyszeri alkalmazás mellett. A 2. fázisba (kiterjesztett kombinációs), 41 beteget vontak be és kezeltek a javasolt dózissal a következő kohorszokban: Ewing-sarcoma (EWS, N=10), Rhabdomyosarcoma (RMS, N=20) és high-grade glioma (HGG, N=11). Az elsődleges hatásossági eredménymérés az objektív válaszarány volt (ORR) a 16. héten, a vizsgálatvezető megítélése szerint az értékelésre alkalmas betegeknél, a RECIST v1.1 vagy a RANO (HGG-s betegek esetén) segítségével. Az EWS és a HGG-kohorszban objektív válasz nem volt megfigyelhető; 2 részleges választ (PR) figyeltek meg az RMS-kohorszban, a 16. héten mért 10%-os ORR mellett (95% CI: 1,2; 31,7).

A 231-es vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, 2. fázisú, „basket” vizsgálat a lenvatinib tumorelles hatásának és biztonságosságának értékelésére relabáló/refrakter, szolid, malignus elváltozásokban (beleértve az EWS, RMS és HGG tumorokat is) szenvedő gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél, 2 éves kortól betöltött 21 éves korig. Összesen 127 beteget vontak be és kezeltek a lenvatinib ajánlott dózissal (14 mg/m²) a következő kohorszokban: EWS (N=9), RMS (N=17), HGG (N=8) és egyéb szolid tumorok (N=9) egyenként diffúz középilonali glioma, medulloblastoma és

ependymoma esetén; minden egyéb szolid tumor esetén N=66). Az elsődleges hatásossági eredménymérés az ORR volt a 16. héten, a vizsgálatvezető megítélése szerint az értékelésre alkalmas betegeknel, a RECIST v1.1 vagy a RANO (HGG-s betegek esetén) segítségével. A HGG-s, diffúz gliomás, medulloblastomás és ependymomás betegek esetén objektív válasz nem volt megfigyelhető. Két részleges választ figyeltek meg mind az EWS, mind pedig az RMS kohorszban a 16. héten mért 22,2%-os (95%-os CI: 2,8; 60,0), illetve 11,8%-os ORR mellett (95%-os CI: 1,5; 36,4). Öt részleges választ figyeltek meg (synovialis sarcomás [N=2], Kaposi-féle hemangioendotheliomás [N=1], Wilms-tumor nephroblastomás [N=1] és világossejtes carcinomás [N=1] betegnél) az összes többi szolid tumor között, a 16. héten mért 7,7%-os ORR mellett (95%-os CI: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lenvatinib farmakokinetikai paramétereinek vizsgálatát egészséges felnőtt vizsgálati alanyok, valamint májkárosodásban, vesekárosodásban, illetve szolid tumorban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyok bevonásával végezték.

Felszívódás

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

Eloszlás

In vitro a lenvatinib humán plazmaproteinekhez való kötődése nagy mértékű, 98% és 99% között mozog (0,3–30 µg/ml, mezilát). A nagyrészt albuminhoz kötődik, kisebb mértékben pedig α 1-savas glikoproteinhez és γ -globulinhoz. Hasonló, a lenvatinib koncentrációjától (0,2–1,2 µg/ml) független plazmaprotein kötődés (97–99%) volt megfigyelhető a májkárosodásban, vesekárosodásban szenvedő betegek és a megfelelő egészséges alanyok plazmájában.

In vitro a lenvatinib vér-/plazmakoncentrációjának aránya 0,589–0,608 (0,1–10 µg/ml, mezilát) között mozgott.

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

Betegeknel az első dózis látszólagos eloszlási térfogatának (V_z/F) medián értéke 50,5 l és 92 l között mozgott, és 3,2 mg-tól 32 mg-ig általában konzisztens volt a dóziscsoportokban. Az analóg medián látszólagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (V_z/F_{ss}) általában szintén konzisztens volt, és 43,2 l és 121 l között mozgott.

Biotranszformáció

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

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

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

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

In vitro transzporter vizsgálatok

Lásd az Eloszlás című részt.

Elimináció

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

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

Linearitás/nem-linearitás

Dózisarányosság és akkumuláció

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

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

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A lenvatinib farmakokinetikáját 6, enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alany bevonásával vizsgálták 10 mg-os egyszeri dózis beadását követően. Az 5 mg-os dózist 6, súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh C stádium) vizsgálati alany esetében értékelték. Nyolc egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező vizsgálati alany szolgált kontrollként, ők 10 mg-os dózist kaptak. A felezési idő medián értéke hasonló volt az enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő, valamint a normál májműködésű vizsgálati alanyoknál, és 26 és 31 óra között mozgott. A lenvatinib-dózis vizeletben kiválasztódott részének százalékos aránya valamennyi kohorszban alacsony volt (<2,16% a kezelési kohorszokban).

A lenvatinib-expozíció a dózusra korrigált $AUC_{(0-t)}$ és $AUC_{(0-inf)}$ adatok alapján a normál expozíció 119%-a volt enyhe, 107%-a közepesen súlyos és 180%-a súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál. Megállapították, hogy májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a plazmában a plazmafehérjékhez való kötődés hasonló volt, mint a nekik megfelelő egészséges alanyoknál, és nem észleltek koncentrációfüggést. Az adagolásra vonatkozó ajánlást lásd a 4.2 pontban.

Vesekárosodás

A lenvatinib farmakokinetikáját 6, enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanynál értékelték 24 mg-os egyszeri dózis alkalmazását követően, és 8 egészséges, hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező vizsgálati alanyával hasonlították össze. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyokat nem vizsgáltak.

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

Kor, nem, testtömeg, etnikai hovatartozás

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

Gyermekek és serdülők

Egy 2 és 12 év közötti korú gyermekek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján, ami három 2 és <3 év közötti korú gyermek, huszonnyolc ≥ 3 és <6 év közötti korú gyermek és nyolcvankilenc 6 és ≤ 12 év közötti korú gyermek adatait tartalmazta a lenvatinib gyermekgyógyászati programban, a lenvatinib orális clearance-értékét (CL/F) a testtömeg befolyásolta, de a kor nem. A 14 mg/m² dózist kapó gyermek betegeknél az előrejelzett expozíciós szintek, az egyensúlyi állapotban mért görbe alatti területben (AUC) kifejezve, összemérhetők voltak a 24 mg fix dózist kapó felnőtt betegek értékeivel. Ezekben a vizsgálatokban nem volt nyilvánvaló különbség a lenvatinib hatóanyag farmakokinetikájában a vizsgált tumortípusokban szenvedő gyermek (2–12 éves), serdülő és fiatal felnőtt betegek között, bár a gyermekek adatai viszonylag korlátozott mennyiségűek az egyértelmű következtetések levonásához (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Genotoxicitás

A lenvatinib nem volt genotoxikus hatású.

Karcinogenitási vizsgálatokat a lenvatinibbel nem végeztek.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

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

A lenvatinib organogenezis alatti alkalmazása embriofetális és teratogénitást idézett elő patkányban (fötális külső és skeletális rendellenességek) a maximálisan tolerálható humán dózis mellett létrejövő klinikai expozíciónál (az AUC alapján) alacsonyabb expozíciók mellett, valamint nyulaknál (fötális külső, visceralis vagy skeletális rendellenességek) a testfelület alapján, mg/m²-ben kifejezett maximálisan tolerálható humán dózis mellett. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a lenvatinib teratogén potenciállal rendelkezik, amely valószínűleg a lenvatinib, mint antiangiogén szer farmakológiai hatásával áll összefüggésben.

A lenvatinib és metabolitjai kiválasztódnak a patkány tejébe.

Juvenilis állatokkal végzett toxicitási vizsgálatok

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:

kalcium-karbonát;
mannit;
mikrokristályos cellulóz;
hidroxipropil-cellulóz;
alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz;
talkum.

Kapszulahéj:

hipromellóz;
titán-dioxid (E171);
sárga vas-oxid (E172);
vörös vas-oxid (E172).

Jelölőfesték:

sellak;
fekete vas-oxid (E172);
kálium-hidroxid;
propilén-glikol.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

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

A szuszpenzió elkészítése és beadása:

- A szuszpenzió víz, almalé vagy tej felhasználásával készíthető el. Ha tápszondán keresztül adják be, akkor a szuszpenziót vízzel kell elkészíteni.
- Az előírt dózisnak megfelelő számú kapszulát (legfeljebb 5 kapszula) helyezze egy kis tartályba (kb. 20 ml [4 teáskanál] térfogatú) vagy egy orális fecskendőbe (20 ml); a kapszulákat ne törje vagy zúzza össze.
- Mérjen be 3 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe. Várjon 10 percet, amíg a kapszulahéj (külső felszín) szétesik, majd keverje vagy rázza a keveréket 3 percig, amíg a kapszulák teljesen szétesnek.
 - Ha orális fecskendőt használ, zárja le a fecskendőt, vegye ki a dugattyút, és egy második fecskendővel vagy kalibrált cseppentővel adja hozzá a folyadékot az első fecskendőhöz, majd keverés előtt helyezze vissza a dugattyút.
- A tartály vagy az orális fecskendő teljes tartalmát alkalmazza. A szuszpenzió beadható a tartályból közvetlenül a szájba, vagy az orális fecskendőből közvetlenül a szájba vagy tápszondán keresztül.
- Ezután mérjen további 2 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe egy második fecskendő vagy cseppentő segítségével, keverje vagy rázza össze, és adja be. Ismételje meg ezt a lépést legalább kétszer, illetve addig, amíg nem marad vissza látható maradvány, így biztosítva, hogy a gyógyszer teljes mennyisége beadásra kerül.

Megjegyzés: A kompatibilitást polipropilén fecskendőkkel és legalább 5 F átmérőjű (polivinil-klorid vagy poliuretán cső), legalább 6 F átmérőjű (szilikon cső) és legfeljebb 16 F átmérőjű (polivinil-klorid, poliuretán vagy szilikon cső) tápszondákkal igazolták.

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Kisplyx 4 mg kemény kapszula

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/003
EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg kemény kapszula

EU/1/16/1128/002
EU/1/16/1128/005
EU/1/16/1128/006

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. augusztus 25.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. június 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisplyx 4 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kispilyx 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisplyx 4 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisplyx 10 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kisplyx 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kisplyx 10 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kisplyx 4 mg kemény kapszula Kisplyx 10 mg kemény kapszula

lenvatinib

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Kisplyx?

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

Hogyan hat a Kisplyx?

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

2. Tudnivalók a Kisplyx szedése előtt

Ne szedje a Kisplyx-et:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kisplyx szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha magas a vérnyomása;
- ha Ön fogamzóképes nő (lásd alább a „Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás” című pontot);
- ha kórelőzményében szívproblémák vagy sztrók (agyi érkatasztrófa) szerepel;

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

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

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

Kórállapotok, amelyekre figyelnie kell

A daganatos betegség kezelése során a daganatsejtek lebomlása következtében anyagok szivároghatnak a vérbe, ami a szövődmények egy csoportjának, az úgynevezett tumorlízis-szindrómának (TLS) a kialakulásához vezethet. Ez veseműködési zavarokhoz vezethet, és életveszélyes lehet. Kezelőorvosa megfigyelés alatt fogja tartani Önt, és a kockázat csökkentése érdekében kezelést írhat fel Önnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a TLS jeleit észleli (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások).

Gyermekek és serdülők

A Kispalyx alkalmazása gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára jelenleg nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Kispalyx

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

Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás

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

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

3. Hogyan kell szedni a Kisplyx-et?

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

Mennyit kell szedni?

- A Kisplyx ajánlott napi adagja 20 mg naponta egyszer (két darab 10 mg-os kapszula), amit 3 hetente 200 mg vagy 6 hetente 400 mg intravénásan, 30 perc alatt beadott pembrolizumab-infúzióval együtt alkalmaznak.
- A Kisplyx ajánlott napi adagja 18 mg naponta egyszer (egy darab 10 mg-os és két darab 4 mg-os kapszula), amit naponta egyszer egy darab 5 mg-os everolimusz tablettával együtt alkalmaznak.
- Amennyiben Önnek súlyos máj- vagy vesebetegsége van, a Kisplyx ajánlott napi adagja 10 mg naponta egyszer (1 db 10 mg-os kapszula), amit naponta egyszer egy darab 5 mg-os everolimusz tablettával együtt alkalmaznak. Ha Ön pembrolizumabbal együtt kap lenvatinibet, kezelőorvosa vagy gyógyszerésze ellenőrizni fogja, hogy mennyi pembrolizumabot kell kapnia.
- Kezelőorvosa csökkentheti adagját, ha Ön mellékhatásokat tapasztal.

A gyógyszer bevétele

- A kapszula bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.
- Ne nyissa ki a kapszulát, hogy elkerülje a kapszula tartalmával való érintkezést.
- Egészen, vízzel nyelje le a kapszulát. Ha a kapszulát nem tudja egészben lenyelni, víz, almale vagy tej felhasználásával folyékony keveréket is készíthet. A folyékony keveréket szájon át vagy tápszondán keresztül lehet adni. Ha tápszondán keresztül alkalmazzák, akkor a folyékony keveréket vízzel kell elkészíteni. Ha az elkészítéskor nem használják fel, a folyékony keverék fedett tartályban tárolható, és hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán keresztül tartható el. A hűtőszekrényből való kivételt követően 30 másodpercig rázza fel a folyékony keveréket. Ha a folyékony keveréket az elkészítéstől számított 24 órán belül nem használják fel, ki kell dobni.

A folyékony keverék elkészítése és beadása:

- Az előírt adagnak megfelelő számú kapszulát (legfeljebb 5 kapszula) helyezze egy kis tartályba (kb. 20 ml [4 teáskanál] térfogatú) vagy egy orális fecskendőbe (20 ml); a kapszulákat ne törje vagy zúzza össze.
- Mérjen be 3 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe. Várjon 10 percet, amíg a kapszulahéj (külső felszín) szétesik, majd keverje vagy rázza a keveréket 3 percig, amíg a kapszulák teljesen szétesnek.
 - Ha a folyékony keveréket orális fecskendőben készíti el, zárja le a fecskendőt, vegye ki a dugattyút, és egy második fecskendővel vagy kalibrált cseppentővel adja hozzá a folyadékot az első fecskendőhöz, majd keverés előtt helyezze vissza a dugattyút.
- Igya meg a folyékony keveréket a tartályból, vagy használjon orális fecskendőt, hogy közvetlenül a szájba vagy tápszondán keresztül alkalmazhassa.

- Ezután mérjen további 2 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe egy második fecskendő vagy cseppentő segítségével, keverje vagy rázza össze, és adja be. Ismételje meg ezt a lépést legalább kétszer, illetve addig, amíg nem marad vissza látható maradvány, így biztosítva, hogy a gyógyszer teljes mennyiségét beveszi.
- A kapszulát minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegye be.

Meddig kell szedni a Kisplyx-et?

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

Ha az előírtnál több Kisplyx-et vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Kisplyx-et

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

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakban felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő ezzel a gyógyszerrel, önmagában alkalmazva:

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

- a vér alacsony vérlemezkeszáma, ami véraláfutások kialakulásához és lassú sebgyógyuláshoz vezethet;
- a fehérvérsejtszám csökkenése;
- pajzsmirigy-alulműködés (fáradékonyság, testtömeg-gyarapodás, székrekedés, fázás, száraz bőr) és vérvizsgálat során észlelt eltérés a pajzsmirigy-stimuláló hormon szintjében (magas);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a káliumszintben (csökkenés), a kalciumszintben (csökkenés);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a magnéziumszintben (alacsony) és a koleszterinszintben (emelkedés);
- étvágytalanság vagy testtömeg-csökkenés;
- alvásproblémák;
- szédülés;
- fejfájás;
- vérzés (leggyakrabban orrvérzés, de más típusú vérzés is, például a vizeletben megjelenő vér, véraláfutások keletkezése, az ínyből vagy bélfalból származó vérzés);
- magas vagy alacsony vérnyomás;
- rekedtség;
- hányinger és hányás, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar;
- szájszárazság, szájüregi fájdalom vagy gyulladás, furcsa ízérzet;
- magas lipázszint és amilázszint (emésztőenzimek);
- a májfunkcióra utaló vérvizsgálati eredmények változása;
- bőr vörössége, fájdalma és duzzanata a kezeken és a lábakon (kéz-láb-szindróma);
- bőrkiütés;
- hajhullás;
- hátfájás;
- ízületi fájdalom és izomfájdalom;
- vizeletvizsgálat során észlelt eltérés a fehérjeszintben (magas) és húgyúti fertőzések (gyakoribb vizeletürítés és fájdalmas vizelés);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a veseműködésre vonatkozóan és veseelégtelenség;
- fáradtság vagy gyengeségérzés;
- a lábak feldagadása.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szervezet folyadéktartalmának csökkenése (kiszáradás);
- a sztrók jelei, beleértve a test egyik oldalán jelentkező zsibbadtságot vagy gyengeséget, erős fejfájást, rohamot, zavartságot, beszédzavart, látászavarokat vagy szédülést;
- szívdobogásérzés;
- szívproblémák vagy vérrögök a tüdőben (nehézlégzés, mellkasi fájdalom) vagy más szervekben, amelyek közé tartozhat mellkasi fájdalom vagy nyomás, fájdalom a karokban, a hátban, a nyakban vagy az állkapocsban, légszomj, gyors vagy szabálytalan szívverés, köhögés, az ajkak vagy az ujjak kékes elszíneződése és nagyfokú fáradtságérzet;
- végbélsipoly (kis járat, ami a végbélnyílás és a környező bőr között képződik);
- puffadás vagy fokozott bélgázképződés;
- májelégtelenség;
- álmoság, zavartság, gyenge koncentráció, eszméletvesztés, amelyek a májelégtelenség jelei lehetnek;
- epehólyag-gyulladás;
- száraz bőr, a bőr megvastagodása és viszketése;
- rossz közérzet;
- lyuk (perforáció) a gyomorban vagy a belekben.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas fertőzés vagy irritáció a végbélnyílás közelében;
- erős fájdalom a has bal felső részén, ami lázzal, hidegrázással, hányingerrel és hányással járhat (lépinfarktus);
- mini-sztrók;
- súlyos légzési nehézség és mellkasi fájdalom, amit a tüdőből a mellkasba szivárgó levegő okoz, így a tüdő nem tud kitágulni;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás (kolitisz);
- májkárosodás;
- az állkapocscsont károsodása (oszteonekrózis);
- sebgyógyulási zavarok;
- a mellékvesekéreg által termelt hormonok csökkent elválasztása.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Tumorlízis-szindróma (TLS)

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

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

A következő mellékhatások fordulhatnak elő, ha ezt a gyógyszert everolimusszal együtt alkalmazzák:

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

- a vér alacsony vérlemezkeszáma, ami véraláfutások kialakulásához és lassú sebgyógyuláshoz vezethet;
- a fehérvérsejtszám csökkenése;
- pajzsmirigy-alulműködés (fáradékonyság, testtömeg-gyarapodás, székrekedés, fázás, száraz bőr) és vérvizsgálat során észlelt eltérés a pajzsmirigy-stimuláló hormon szintjében (magas);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a káliumszintben (csökkenés), a kalciumszintben (csökkenés);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a magnéziumszintben (alacsony) és a koleszterinszintben (emelkedés);
- étvágytalanság vagy testtömeg-csökkenés;
- alvásproblémák;
- fejfájás;
- vérzés (leggyakrabban orrvérzés, de más típusú vérzés is, például a vizeletben megjelenő vér, véraláfutások keletkezése, az ínyből vagy bélfalból származó vérzés);
- magas vérnyomás
- rekedtség;
- hányinger és hányás, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar;
- fájdalmas vagy gyulladt száj, furcsa ízérzet;
- magas lipázszint és amilázszint (emésztőenzimek);
- a májfunkcióra utaló vérvizsgálati eredmények változása;
- a bőr vörössége, fájdalma és duzzanata a kezeken és a lábakon (kéz-láb-szindróma);
- bőrkíütés;
- hátfájás;
- ízületi fájdalom és izomfájdalom;
- a fehérvérsejt szint változása (magas) a vizeletvizsgálati eredményben;
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a veseműködésben és veseelégtelenség;

- súlyos fáradtság vagy gyengeségérzés;
- a lábak feldagadása;

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- húgyúti fertőzések (gyakori vizeleti inger és fájdalmas vizeletürítés);
- a szervezet folyadéktartalmának csökkenése (kiszáradás);
- szédülés;
- szívdobogásérzés;
- szívproblémák vagy vérrögök a tüdőben (nehézlégzés, mellkasi fájdalom) vagy más szervekben, ami a következőket okozhatja: mellkasi fájdalom vagy nyomás, fájdalom a karokban, a hátban, a nyakban vagy az állkapocsban, légszomj, gyors vagy szabálytalan szívverés, köhögés, az ajkak vagy az ujjak kékes elszíneződése és nagyfokú fáradtságérzet;
- alacsony vérnyomás;
- súlyos légzési nehézség és mellkasi fájdalom, amit a tüdőből a mellkasba szivárgó levegő okoz, így a tüdő nem tud kitágulni;
- szájszárazság;
- puffadás vagy fokozott bélgázképződés;
- epehólyag-gyulladás;
- hajhullás;
- rossz közérzet;
- lyuk (perforáció) a gyomorban vagy a belekben.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas fertőzés vagy irritáció a végbélnyílás közelében;
- a sztrók jelei, beleértve a test egyik oldalán jelentkező zsibbadtságot vagy gyengeséget, erős fejfájást, rohamot, zavartságot, beszédzavart, látászavarokat vagy szédülést;
- mini-sztrók;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- végbélsipoly (kis járat, ami a végbélnyílás és a környező bőr között képződik);
- vastagbélgyulladás (kolitisz);
- májelégtelenség vagy a májkárosodás jelei, beleértve a sárga bőrt vagy a szemfehérje besárgulását (sárgaság) vagy álmoságot, zavartságot, koncentrációs zavarokat;
- az állkapocscsont károsodása (osztonekrózis);
- száraz bőr, a bőr megvastagodása és viszketése;
- sebgyógyulási zavarok;
- egyéb sipolyok (kóros összeköttetés a szervezetben, ami fennállhat két különböző szerv között, vagy vezethet a bőrrel a bőr alatt fekvő szervhez, például a garathoz és a légcsőhöz). A tünetek attól függenek, hogy a sipoly hol helyezkedik el. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy szokatlan tünetet észlel, például nyeléskor jelentkező köhögést;
- a mellékvesekéreg által termelt hormonok csökkent elválasztása.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Tumorlízis-szindróma (TLS)

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

- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

A következő mellékhatások fordulhatnak elő, ha ezt a gyógyszert pembrolizumabbal együtt alkalmazzák:

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

- a vér alacsony vérlemezkeszáma, ami véráláfutások kialakulásához és lassú sebgyógyuláshoz vezethet;
- a fehérvérsejtszám csökkenése;

- pajzsmirigy-alulműködés (fáradékonyság, testtömeg-gyarapodás, székrekedés, fázás, száraz bőr) és vérvizsgálat során észlelt eltérés a pajzsmirigy-stimuláló hormon szintjében (magas);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a káliumszintben (csökkenés), a kalciumszintben (csökkenés);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a magnéziumszintben (alacsony) és a koleszterinszintben (emelkedés);
- étvágytalanság vagy testtömeg-csökkenés;
- alvásproblémák;
- szédülés;
- fejfájás;
- vérzés (leggyakrabban orrvérzés, de más típusú vérzés is, például a vizeletben megjelenő vér, véraláfutások keletkezése, az ínyből vagy bélfalból származó vérzés);
- magas vérnyomás;
- rekedtség;
- hányinger és hányás, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar;
- szájszárazság, szájszájüregi fájdalom vagy gyulladás, furcsa ízérzet;
- magas lipázszint és amilázszint (emésztőenzimek);
- a májfunkcióra utaló vérvizsgálati eredmények változása;
- a bőr vörössége, fájdalma és duzzanata a kezeken és a lábakon (kéz-láb-szindróma);
- bőrkürités;
- hátfájás;
- ízületi fájdalom és izomfájdalom;
- a fehérjesszint változása (magas) a vizeletvizsgálati eredményben;
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a veseműködésben és veseelégtelenség;
- súlyos fáradtság vagy gyengeségérzés;
- a lábak feldagadása;

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- húgyúti fertőzések (gyakori vizeleti inger és fájdalmas vizeletürítés);
- a szervezet folyadéktartalmának csökkenése (kiszáradás);
- szívdobogásérzés;
- szívproblémák vagy vérrögök a tüdőben (nehézlégzés, mellkasi fájdalom) vagy más szervekben, ami a következőket okozhatja: mellkasi fájdalom vagy nyomás, fájdalom a karokban, a hátban, a nyakban vagy az állkapocsban, légszomj, gyors vagy szabálytalan szívverés, köhögés, az ajkak vagy az ujjak kékes elszíneződése és nagyfokú fáradtságérzet;
- alacsony vérnyomás;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás (kolitisz);
- puffadás vagy fokozott bélgázképződés;
- epehólyag-gyulladás;
- száraz bőr, a bőr megvastagodása és viszketése;
- hajhullás;
- rossz közérzet;
- a mellékvesekéreg által termelt hormonok csökkent elválasztása;
- lyuk (perforáció) a gyomorban vagy a belekben.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas fertőzés vagy irritáció a végbélnyílás közelében;
- a sztrók jelei, beleértve a test egyik oldalán jelentkező zsibbadtságot vagy gyengeséget, erős fejfájást, rohamot, zavartságot, beszédzavart, látászavarokat vagy szédülést;
- mini-sztrók;
- súlyos légzési nehézség és mellkasi fájdalom, amit a tüdőből a mellkasba szivárgó levegő okoz, így a tüdő nem tud kitágulni;

- végbélsipoly (kis járat, ami a végbélnyílás és a környező bőr között képződik);
- májelégtelenség vagy a májkárosodás jelei, beleértve a sárga bőrt vagy a szemfehérje besárgulását (sárgaság) vagy álmoosságot, zavartságot, koncentrációs zavarokat;
- sebgyógyulási zavarok;
- egyéb sipolyok (kóros összeköttetés a szervezetben, ami fennállhat két különböző szerv között, vagy vezethet a bőrről a bőr alatt fekvő szervhez, például a garathoz és a légcsőhöz). A tünetek attól függnek, hogy a sipoly hol helyezkedik el. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy szokatlan tünetet észlel, például nyeléskor jelentkező köhögést.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Tumorlízis-szindróma (TLS)

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

- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kispilyx-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kispilyx?

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

Milyen a Kispilyx külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Kispilyx 4 mg kemény kapszula: Körülbelül 14,3 mm hosszúságú kapszula, sárgászöld a kapszulahéj alsó része és felső része is, a kapszulahéj felső részén fekete jelölőfestékkel „C” felirattal, a kapszulahéj alsó részén pedig „LENV 4 mg” felirattal ellátva.

- Kisplyx 10 mg kemény kapszula: Körülbelül 14,3 mm hosszúságú kapszula, sárga a kapszulahéj alsó része és sárgászörös a kapszulahéj felső része, a kapszulahéj felső részén fekete jelölőfestékkel „C” felirattal, a kapszulahéj alsó részén pedig „LENV 10 mg” felirattal ellátva.
- A kapszulák átnyomható alumínium fóliaborítással ellátott buboréksomagolásban, 30, 60 vagy 90 darab kemény kapszulát tartalmazó dobozokban kerülnek forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

България

Ewopharma AGТел.: +
Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel.: + 36 1 200 46 50

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

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

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

Polska

Ewopharma AG Sp. z o.o
Tel: + 48 (22) 620 11 71

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 590 848 40

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

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