

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kisplyx 4 mg capsule rigide  
Kisplyx 10 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Kisplyx 4 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 4 mg di lenvatinib (come mesilato).

### Kisplyx 10 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di lenvatinib (come mesilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

### Kisplyx 4 mg capsule rigide

Corpo di colore rosso-giallastro e testa di colore rosso-giallastro, lunghezza di circa 14,3 mm, con impresso in inchiostro nero "C" sulla testa e "LENV 4 mg" sul corpo.

### Kisplyx 10 mg capsule rigide

Corpo di colore giallo e testa di colore rosso-giallastro, lunghezza di circa 14,3 mm, con impresso in inchiostro nero "C" sulla testa e "LENV 10 mg" sul corpo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Kisplyx è indicato per il trattamento di adulti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato:

- in associazione a pembrolizumab, come trattamento di prima linea (vedere paragrafo 5.1).
- in associazione a everolimus, dopo una precedente terapia anti-VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale) (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un operatore sanitario esperto nell'uso di terapie oncologiche.

#### Posologia

#### *Kisplyx in associazione a pembrolizumab come trattamento di prima linea*

La dose raccomandata di lenvatinib è 20 mg (due capsule da 10 mg) per via orale una volta al giorno in associazione a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane oppure 400 mg ogni 6 settimane somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. La dose giornaliera di lenvatinib deve essere modificata secondo necessità, in base al piano di gestione della dose/tossicità. Il trattamento con lenvatinib deve proseguire fino a progressione della malattia o a comparsa di tossicità

inaccettabile. Il trattamento con pembrolizumab deve essere continuato fino a progressione della malattia, a comparsa di tossicità inaccettabile o fino alla durata massima della terapia specificata per pembrolizumab.

Per informazioni complete sul dosaggio di pembrolizumab, vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di pembrolizumab.

#### Kisplyx in associazione a everolimus come trattamento di seconda linea

La dose giornaliera raccomandata di lenvatinib è 18 mg (una capsula da 10 mg e due capsule da 4 mg) per via orale una volta al giorno, in associazione a 5 mg di everolimus una volta al giorno. La dose giornaliera di lenvatinib ed eventualmente di everolimus deve essere modificata se necessario, secondo il piano di gestione della dose/tossicità.

Per informazioni complete sul dosaggio di everolimus, vedere il RCP di everolimus.

Se un paziente omette una dose di lenvatinib e non può assumerla entro 12 ore, tale dose deve essere saltata e la dose successiva deve essere assunta all'orario di somministrazione abituale.

Il trattamento deve continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico o fino a quando si verifica una tossicità inaccettabile.

#### Aggiustamento della dose e interruzione di lenvatinib

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione della somministrazione, l'aggiustamento o l'interruzione della terapia con lenvatinib (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse da lievi a moderate (ad es. di grado 1 o 2) non giustificano in genere la sospensione della terapia con lenvatinib a meno che non risultino intollerabili per il paziente nonostante una gestione ottimale delle stesse.

Le reazioni avverse severe (ad es. di grado 3) o intollerabili richiedono la sospensione di lenvatinib fino al miglioramento della reazione a grado da 0 a 1 o ritorno al basale.

La gestione medica ottimale (ossia, il trattamento o la terapia) di nausea, vomito e diarrea deve essere avviata prima di qualsiasi sospensione della terapia o di una riduzione della dose di lenvatinib; la tossicità gastrointestinale deve essere trattata attivamente al fine di ridurre il rischio di sviluppo di compromissione renale o insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Per le tossicità ritenute correlate a lenvatinib (vedere Tabella 2), al momento della risoluzione/miglioramento di una reazione avversa a grado da 0 a 1 o ritorno al basale, il trattamento deve essere ripreso a una dose ridotta di lenvatinib, come indicato nella Tabella 1.

**Tabella 1 Modifiche della dose rispetto alla dose giornaliera raccomandata di lenvatinib<sup>a</sup>**

	<b>Dose di lenvatinib in associazione a pembrolizumab</b>	<b>Dose di lenvatinib in associazione a everolimus</b>
Dose giornaliera raccomandata	20 mg per via orale una volta al giorno (due capsule da 10 mg)	18 mg per via orale una volta al giorno (una capsula da 10 mg + due capsule da 4 mg)
Prima riduzione della dose	14 mg per via orale una volta al giorno (una capsula da 10 mg + una capsula da 4 mg)	14 mg per via orale una volta al giorno (una capsula da 10 mg + una capsula da 4 mg)
Seconda riduzione della dose	10 mg per via orale una volta al giorno (una capsula da 10 mg)	10 mg per via orale una volta al giorno (una capsula da 10 mg)

	<b>Dose di lenvatinib in associazione a pembrolizumab</b>	<b>Dose di lenvatinib in associazione a everolimus</b>
Terza riduzione della dose	8 mg per via orale una volta al giorno (due capsule da 4 mg)	8 mg per via orale una volta al giorno (due capsule da 4 mg)
<sup>a</sup> Sono disponibili dati limitati per dosi inferiori a 8 mg		

Quando usato in associazione a pembrolizumab, uno o entrambi i medicinali devono essere sospesi secondo necessità. Lenvatinib deve essere sospeso, ridotto nella dose o interrotto secondo necessità. Sospendere o interrompere pembrolizumab secondo le istruzioni riportate sul RCP di pembrolizumab. Per pembrolizumab non sono raccomandate riduzioni della dose.

Per le tossicità ritenute correlate a everolimus, il trattamento deve essere sospeso, ridotto alla somministrazione a giorni alterni o interrotto (vedere RCP di everolimus per le raccomandazioni di aggiustamento della dose relative a reazioni avverse specifiche).

Per le tossicità ritenute correlate sia a lenvatinib sia a everolimus, la dose di lenvatinib deve essere ridotta (vedere Tabella 1) prima di ridurre everolimus.

Tutti i trattamenti devono essere interrotti in caso di reazioni potenzialmente pericolose per la vita (ad es. di grado 4), ad eccezione delle anomalie di laboratorio giudicate non potenzialmente pericolose per la vita, che possono essere gestite come reazioni severe (ad es. di grado 3).

I gradi si basano sui criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

**Tabella 2 Reazioni avverse che richiedono una modifica della dose di lenvatinib**

<b>Reazione avversa</b>	<b>Severità</b>	<b>Azione</b>	<b>Ridurre la dose e riprendere lenvatinib</b>
Ipertensione	Grado 3 (nonostante una terapia antipertensiva ottimale)	Sospendere	Risoluzione a grado 0, 1 o 2. Vedere linee guida dettagliate nella Tabella 3, paragrafo 4.4.
	Grado 4	Interrompere	Non riprendere
Proteinuria	≥ 2 g/24 ore	Sospendere	Risoluzione a meno di 2 g/24 ore
Sindrome nefrosica	-----	Interrompere	Non riprendere
Compromissione o insufficienza renale	Grado 3	Sospendere	Risoluzione a grado 0-1 o ritorno ai valori al basale
	Grado 4*	Interrompere	Non riprendere
Disfunzione cardiaca	Grado 3	Sospendere	Risoluzione a grado 0-1 o ritorno ai valori al basale
	Grado 4	Interrompere	Non riprendere
PRES/RPLS	Qualsiasi grado	Sospendere	Considerare la ripresa del trattamento a una dose ridotta in caso di risoluzione a grado 0-1
Epatotossicità	Grado 3	Sospendere	Risoluzione a grado 0-1 o ritorno ai valori al basale
	Grado 4*	Interrompere	Non riprendere
Tromboembolia arteriosa	Qualsiasi grado	Interrompere	Non riprendere
Emorragia	Grado 3	Sospendere	Risoluzione a grado 0-1
	Grado 4	Interrompere	Non riprendere
Perforazione gastro-intestinale o fistola	Grado 3	Sospendere	Risoluzione a grado 0-1 o ritorno ai valori al basale
	Grado 4	Interrompere	Non riprendere
Fistola non gastrointestinale	Grado 4	Interrompere	Non riprendere
Prolungamento dell'intervallo QT	> 500 ms	Sospendere	Risoluzione a < 480 ms o ritorno ai valori al basale

Reazione avversa	Severità	Azione	Ridurre la dose e riprendere lenvatinib
Diarrea	Grado 3	Sospendere	Risoluzione a grado 0-1 o ritorno ai valori al basale
	Grado 4 (nonostante la gestione medica)	Interrompere	Non riprendere

\* Le anomalie di laboratorio di grado 4 giudicate non potenzialmente pericolose per la vita possono essere gestite secondo le modalità previste per le reazioni severe (ad es. di grado 3)

### Popolazioni speciali

Per informazioni sull'esperienza clinica con il trattamento di associazione a lenvatinib e pembrolizumab, vedere paragrafo 4.8.

I pazienti di età  $\geq 65$  anni con ipertensione al basale o quelli con compromissione renale sembrano avere una tollerabilità ridotta a lenvatinib (vedere paragrafo 4.8).

Non sono disponibili dati per l'associazione a lenvatinib ed everolimus per la maggior parte delle popolazioni speciali. Le informazioni seguenti derivano dall'esperienza clinica con lenvatinib in monoterapia nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC, vedere RCP di Lenvima).

Tutti i pazienti, eccetto quelli con compromissione epatica o renale severa (vedere di seguito), devono iniziare il trattamento alla dose raccomandata di 20 mg di lenvatinib una volta al giorno con pembrolizumab o 18 mg di lenvatinib con 5 mg di everolimus, assunta una volta al giorno come indicato; in seguito, la dose deve essere ulteriormente aggiustata sulla base della tollerabilità individuale.

#### Pazienti con ipertensione

La pressione arteriosa deve essere ben controllata prima del trattamento con lenvatinib e deve essere monitorata a intervalli regolari durante il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Pazienti con compromissione epatica

Sono disponibili dati limitati per l'associazione a lenvatinib e pembrolizumab in pazienti con compromissione epatica. Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale dell'associazione sulla base della funzionalità epatica nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B). Nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), la dose iniziale raccomandata di lenvatinib è 10 mg una volta al giorno. Fare riferimento al RCP di pembrolizumab per il dosaggio nei pazienti con compromissione epatica. Ulteriori aggiustamenti della dose possono essere necessari in funzione della tollerabilità individuale. Nei pazienti con compromissione epatica severa, la terapia di associazione deve essere usata solo se il beneficio previsto supera il rischio (vedere paragrafo 4.8).

Non sono disponibili dati per l'associazione a lenvatinib ed everolimus in pazienti con compromissione epatica. Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale dell'associazione sulla base della funzionalità epatica nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B). Nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), la dose iniziale raccomandata di lenvatinib è 10 mg una volta al giorno in associazione alla dose di everolimus raccomandata per i pazienti con compromissione epatica severa nel RCP di everolimus. Ulteriori aggiustamenti della dose possono essere necessari in funzione della tollerabilità individuale. Nei pazienti con compromissione epatica severa, la terapia di associazione deve essere usata solo se il beneficio previsto supera il rischio (vedere paragrafo 4.8).

#### Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale sulla base della funzionalità renale nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale severa, la dose

iniziale raccomandata è 10 mg di lenvatinib una volta al giorno. Fare riferimento al RCP di pembrolizumab o di everolimus per il dosaggio nei pazienti con compromissione renale. Ulteriori aggiustamenti della dose possono essere necessari in funzione della tollerabilità individuale. I pazienti con malattia renale allo stadio terminale non sono stati studiati; pertanto, l'uso di lenvatinib in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.8).

#### Popolazione anziana

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale sulla base dell'età. Sono disponibili dati limitati sull'uso in pazienti di età  $\geq 75$  anni (vedere paragrafo 4.8).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lenvatinib nei bambini di età compresa tra 2 e < 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Lenvatinib non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 2 anni a causa di problematiche di sicurezza individuate negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

#### Origine etnica

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale sulla base dell'etnia (vedere paragrafo 5.2). I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 4.8.

#### Peso corporeo inferiore a 60 kg

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale sulla base del peso corporeo. Sono disponibili dati limitati in merito al trattamento con lenvatinib in associazione a everolimus in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg affetti da RCC (vedere paragrafo 4.8).

#### Performance status

I pazienti con performance status secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) uguale o superiore a 2 sono stati esclusi dallo Studio 205 sull'RCC (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con KPS (Karnofsky Performance Status) < 70 sono stati esclusi dallo Studio 307 (CLEAR). Il rapporto beneficio/rischio in questi pazienti non è stato valutato.

#### Modo di somministrazione

Lenvatinib è per uso orale. Le capsule devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). I caregiver non devono aprire la capsula, al fine di evitare l'esposizione ripetuta al suo contenuto.

Le capsule di lenvatinib possono essere ingerite intere con acqua o somministrate come sospensione preparata disperdendo le capsule intere in acqua, succo di mela o latte. La sospensione può essere somministrata per via orale o mediante sondino per alimentazione. Se somministrata tramite sondino per alimentazione, la sospensione deve essere preparata con acqua (vedere paragrafo 6.6 per la preparazione e somministrazione della sospensione).

Se non viene utilizzata al momento della preparazione, la sospensione di lenvatinib può essere conservata in un contenitore coperto e deve essere refrigerata a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per massimo 24 ore. Una volta prelevata dal frigorifero, la sospensione deve essere agitata per circa 30 secondi prima dell'uso. Se non viene somministrata entro 24 ore, la sospensione deve essere eliminata.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Ipertensione

Ipertensione è stata segnalata nei pazienti trattati con lenvatinib ed è comparsa di solito precocemente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa (PA) deve essere ben controllata prima di iniziare il trattamento con lenvatinib e, se i pazienti hanno una diagnosi di ipertensione, devono essere in terapia con una dose stabile di antipertensivi da almeno 1 settimana prima di iniziare il trattamento con lenvatinib. Sono state segnalate complicanze gravi di ipertensione scarsamente controllata, compresa dissezione dell'aorta. Il rilevamento precoce e la gestione efficace dell'ipertensione sono importanti per ridurre al minimo la necessità di sospendere la somministrazione e di ridurre la dose di lenvatinib. La somministrazione di antipertensivi deve iniziare non appena si conferma un innalzamento della PA. La PA deve essere monitorata dopo 1 settimana di trattamento con lenvatinib, poi ogni 2 settimane per i primi 2 mesi e successivamente una volta al mese. La scelta del trattamento antipertensivo deve essere personalizzata in base alle circostanze cliniche del paziente e deve seguire la pratica medica standard. Per i pazienti in precedenza normotesi, la monoterapia con una delle classi di antipertensivi deve essere iniziata quando si osserva un innalzamento della PA. Per i pazienti che sono già in terapia antipertensiva, può essere aumentata la dose del farmaco correntemente impiegato, se opportuno, o si devono aggiungere uno o più farmaci di una diversa classe di antipertensivi. Se necessario, gestire l'ipertensione secondo le raccomandazioni contenute nella Tabella 3.

**Tabella 3 Gestione raccomandata dell'ipertensione**

<b>Livello di pressione arteriosa (PA)</b>	<b>Azione raccomandata</b>
PA sistolica da $\geq 140$ mmHg fino a $< 160$ mmHg o PA diastolica da $\geq 90$ mmHg fino a $< 100$ mmHg	Continuare lenvatinib e iniziare la terapia antipertensiva, se non già in corso  OPPURE Continuare lenvatinib e aumentare la dose della terapia antipertensiva attuale, oppure iniziare una terapia antipertensiva supplementare
PA sistolica $\geq 160$ mmHg o PA diastolica $\geq 100$ mmHg nonostante una terapia antipertensiva ottimale	1. Sospendere lenvatinib 2. Quando la PA sistolica è $\leq 150$ mmHg, la PA diastolica è $\leq 95$ mmHg e il paziente segue una terapia antipertensiva a dose stabile da almeno 48 ore, riprendere lenvatinib a una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2)
Conseguenze potenzialmente letali (ipertensione maligna, deficit neurologico o crisi ipertensiva)	È indicato un intervento urgente. Interrompere lenvatinib e istituire una gestione medica appropriata.

#### Aneurismi e dissezioni di arteria

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni di arteria. Prima di iniziare lenvatinib, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

## Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con lenvatinib e per un mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6). Non è noto attualmente se lenvatinib aumenti il rischio di eventi tromboembolici in caso di associazione con contraccettivi orali.

## Proteinuria

Proteinuria è stata segnalata nei pazienti trattati con lenvatinib ed è comparsa di solito precocemente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Le proteine urinarie devono essere monitorate regolarmente. Se si rileva un livello di proteine urinarie ai test con striscia reattiva  $\geq 2+$ , può essere necessario sospendere, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2). Casi di sindrome nefrosica sono stati segnalati nei pazienti che usano lenvatinib. Il trattamento con lenvatinib deve essere interrotto in caso di sindrome nefrosica.

## Insufficienza e compromissione renale

Compromissione renale e insufficienza renale sono state segnalate nei pazienti trattati con lenvatinib (vedere paragrafo 4.8). Il fattore di rischio primario identificato è stato la disidratazione e/o l'ipovolemia dovute a tossicità gastrointestinale. La tossicità gastrointestinale deve essere gestita attivamente, al fine di ridurre il rischio di sviluppare compromissione renale o insufficienza renale. Si deve usare cautela nei pazienti trattati con sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, dato il rischio potenzialmente più elevato di insufficienza renale acuta con la terapia di associazione. Può essere necessario sospendere, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Se i pazienti presentano una compromissione renale severa, la dose iniziale di lenvatinib deve essere aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

## Disfunzione cardiaca

Insufficienza cardiaca ( $< 1\%$ ) e riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra sono state segnalate nei pazienti trattati con lenvatinib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare sintomi o segni clinici di scompenso cardiaco, poiché può essere necessario sospendere, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

## Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)/Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

PRES, nota anche come RPLS, è stata segnalata nei pazienti trattati con lenvatinib ( $< 1\%$ ; vedere paragrafo 4.8). La PRES è un disturbo neurologico che può presentarsi con cefalea, crisi epilettiche, letargia, confusione, alterazione della funzione mentale, cecità e altri disturbi visivi o neurologici. Può essere presente ipertensione da lieve a severa. Per confermare la diagnosi di PRES è necessaria una risonanza magnetica. Devono essere prese idonee misure per controllare la pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4, Ipertensione). Nei pazienti con segni o sintomi di PRES, può essere necessario sospendere, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

## Epatotossicità

Fra le reazioni avverse a carico del fegato più comunemente segnalate nei pazienti trattati con lenvatinib vi sono stati aumenti dell'alanina aminotransferasi, aumenti dell'aspartato aminotransferasi e aumenti della bilirubinemia. Insufficienza epatica ed epatite acuta ( $< 1\%$ ; vedere paragrafo 4.8) sono state segnalate nei pazienti trattati con lenvatinib. I casi di insufficienza epatica sono stati in genere segnalati in pazienti con metastasi epatiche in progressione. I test di funzionalità epatica devono essere controllati prima dell'inizio del trattamento, poi ogni 2 settimane per i primi 2 mesi e successivamente

una volta al mese durante il trattamento. In caso di epatotossicità può essere necessario sospendere, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Se i pazienti hanno compromissione epatica severa, la dose iniziale di lenvatinib deve essere aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Tromboembolia arteriosa

Casi di tromboembolia arteriosa (accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio ed infarto miocardico) sono stati segnalati nei pazienti trattati con lenvatinib (vedere paragrafo 4.8). Lenvatinib non è stato studiato nei pazienti che hanno avuto tromboembolia arteriosa nei 6 mesi precedenti e pertanto deve essere usato con cautela in tali pazienti. La decisione di effettuare il trattamento deve basarsi su una valutazione del rapporto beneficio/rischio del singolo paziente. Il trattamento con lenvatinib deve essere interrotto in seguito a un evento trombotico arterioso.

### Emorragia

Casi gravi di emorragie correlate al tumore, inclusi eventi emorragici con esito fatale, si sono verificati negli studi clinici e sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8). Nella sorveglianza post-marketing, emorragie dell'arteria carotide gravi e con esito fatale sono state osservate con maggiore frequenza nei pazienti con carcinoma anaplastico della tiroide (*Anaplastic Thyroid Carcinoma*, ATC) rispetto a DTC o ad altri tipi di tumore. Il grado di invasione/infiltrazione tumorale dei principali vasi sanguigni (ad es. arteria carotide) deve essere considerato, a causa del potenziale rischio di emorragia severa associata a riduzione del tumore/necrosi in seguito alla terapia con lenvatinib. Alcuni casi di sanguinamento si sono verificati secondariamente a riduzione del tumore e formazione di fistole, ad es. fistole tracheo-esofagee. Casi di emorragia intracranica con esito fatale sono stati riportati in alcuni pazienti con o senza metastasi cerebrali. È stato segnalato anche sanguinamento in sedi diverse da quella cerebrale (ad es. tracheale, intraddominale, polmonare).

In caso di sanguinamento, può essere necessario sospendere, aggiustare o interrompere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2, Tabella 2).

### Perforazione gastrointestinale e formazione di fistole

Perforazione gastrointestinale o fistole sono state segnalate nei pazienti trattati con lenvatinib (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi, perforazione gastrointestinale e fistole si sono verificate in pazienti con fattori di rischio, quali precedente intervento chirurgico o radioterapia. In caso di perforazione o fistola gastrointestinale, può essere necessario sospendere, aggiustare la dose o interrompere la somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

### Fistola non gastrointestinale

I pazienti possono avere un maggiore rischio di sviluppare fistole durante il trattamento con lenvatinib. Casi di formazione o ingrossamento di fistole che coinvolgono aree del corpo diverse dallo stomaco o dall'intestino sono stati osservati negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing (ad es. fistole tracheali, tracheo-esofagee, esofagee, cutanee e del tratto genitale femminile). Inoltre, è stato riportato pneumotorace con e senza chiara evidenza di fistola broncopleurica. Alcuni casi di fistola e di pneumotorace si sono verificati in associazione a regressione del tumore o necrosi. Un precedente intervento chirurgico e la radioterapia possono essere fattori di rischio concomitanti. Anche le metastasi polmonari possono aumentare il rischio di pneumotorace. Lenvatinib non deve essere iniziato in pazienti con fistola, per evitarne il peggioramento, e lenvatinib deve essere definitivamente interrotto in pazienti con coinvolgimento del tratto esofageo o tracheobronchiale e qualsiasi fistola di grado 4 (vedere paragrafo 4.2); sono disponibili informazioni limitate sulla sospensione o riduzione della dose nella gestione di altri eventi, ma un peggioramento è stato osservato in alcuni casi, pertanto si richiede cautela. Lenvatinib può influire negativamente sul processo di guarigione delle ferite, come avviene per altri agenti della stessa classe.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Un prolungamento dell'intervallo QT/QTc è stato riportato con un'incidenza più elevata nei pazienti trattati con lenvatinib rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8).

L'elettrocardiogramma deve essere monitorato in tutti i pazienti, con particolare attenzione a quelli affetti da sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie e nei pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, inclusi antiaritmici di classe Ia e III. Lenvatinib deve essere sospeso nel caso in cui si manifesti un prolungamento dell'intervallo QT superiore a 500 ms. Il trattamento con lenvatinib deve essere ripreso a una dose ridotta una volta che il prolungamento del QTc è ridotto a < 480 ms o al ritorno ai valori al basale.

Disturbi elettrolitici, quali ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia, aumentano il rischio di prolungamento del QT; pertanto, le anomalie degli elettroliti devono essere monitorate e corrette in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento. Durante il trattamento si deve considerare il monitoraggio periodico dell'ECG e degli elettroliti (magnesio, potassio e calcio). I livelli ematici di calcio devono essere monitorati almeno una volta al mese e, in caso di necessità, si deve prevedere un'integrazione di calcio durante il trattamento con lenvatinib. Se necessario, si deve sospendere la somministrazione o ridurre la dose di lenvatinib in base alla gravità, alla presenza di alterazioni all'ECG e alla persistenza dell'ipocalcemia.

### Alterazione della soppressione dell'ormone tireostimolante/Disfunzione tiroidea

Ipotiroidismo è stato segnalato in pazienti trattati con lenvatinib (vedere paragrafo 4.8). La funzione tiroidea deve essere monitorata prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante tutto il trattamento con lenvatinib. L'ipotiroidismo deve essere trattato secondo la pratica medica standard al fine di mantenere uno stato eutiroideo.

Lenvatinib altera la soppressione tiroidea esogena (vedere paragrafo 4.8). I livelli di ormone tireostimolante (TSH) devono essere monitorati a intervalli regolari e la somministrazione di ormone tiroideo deve essere aggiustata al fine di raggiungere livelli di TSH adeguati, secondo l'obiettivo terapeutico del paziente.

### Diarrea

Diarrea è stata segnalata frequentemente nei pazienti trattati con lenvatinib ed è comparsa di solito precocemente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Si deve provvedere immediatamente alla gestione medica della diarrea al fine di prevenire la disidratazione. Il trattamento con lenvatinib deve essere interrotto in caso di persistenza di diarrea di grado 4 nonostante la gestione medica.

### Complicanze della guarigione delle ferite

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto di lenvatinib sulla guarigione delle ferite. Compromissione del processo di guarigione delle ferite è stata segnalata in pazienti trattati con lenvatinib. Nei pazienti che devono essere sottoposti a procedure chirurgiche maggiori si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di lenvatinib. L'esperienza clinica relativa ai tempi di ripresa di lenvatinib dopo una procedura chirurgica maggiore è limitata. Pertanto la decisione di iniziare nuovamente lenvatinib dopo tale procedura deve essere basata sul giudizio clinico di un'adeguata guarigione delle ferite.

### Osteonecrosi della mandibola (ONJ)

Casi di ONJ sono stati riportati in pazienti trattati con lenvatinib. Alcuni casi sono stati riportati in pazienti che erano stati sottoposti in precedenza o contemporaneamente a una terapia anti-riassorbimento osseo e/o con altri inibitori dell'angiogenesi, per es., bevacizumab, inibitori delle tirosin chinasi (TKI) o inibitori di mTOR. Perciò è necessario adottare cautela in caso di somministrazione concomitante o sequenziale di lenvatinib con la terapia anti-riassorbimento e/o con altri inibitori dell'angiogenesi.

Le procedure dentali invasive sono un fattore di rischio identificato. Prima del trattamento con lenvatinib, è necessario prendere in considerazione un esame dentale e appropriate cure odontoiatriche. In pazienti sottoposti a terapia precedente o corrente con bifosfonati per via endovenosa, se possibile, dovrebbero essere evitate le procedure dentali invasive (vedere paragrafo 4.8).

#### Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Lenvatinib può causare TLS con potenziale esito fatale. I fattori di rischio per la TLS includono, tra gli altri, elevato carico tumorale, compromissione renale pregressa e disidratazione. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati come da indicazioni cliniche; inoltre, deve essere presa in considerazione l'idratazione profilattica.

#### Popolazioni speciali

Sono disponibili dati limitati per i pazienti di origine etnica diversa da quella caucasica o asiatica e in pazienti di età  $\geq 75$  anni. Lenvatinib deve essere utilizzato con cautela in tali pazienti, data la ridotta tollerabilità di lenvatinib nei pazienti asiatici e anziani (vedere paragrafo 4.8).

Non sono disponibili dati sull'uso di lenvatinib immediatamente successivo alla terapia con sorafenib o con altri trattamenti antitumorali e può esserci un rischio potenziale di tossicità additive, a meno che non sia previsto un adeguato periodo di washout tra i trattamenti. Il periodo minimo di washout negli studi clinici è stato di 4 settimane.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetto di altri medicinali su lenvatinib

##### Agenti chemioterapici

La somministrazione concomitante di lenvatinib, carboplatino e paclitaxel non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica di nessuna di queste tre sostanze. Inoltre, nei pazienti con RCC, la somministrazione concomitante di everolimus non ha influito in modo significativo sulla farmacocinetica di lenvatinib.

#### Effetto di lenvatinib su altri medicinali

##### Substrati del CYP3A4

Uno studio clinico di interazione farmacologica (DDI) in pazienti oncologici ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A e della P-gp) non sono state alterate in presenza di lenvatinib. Inoltre, nei pazienti con RCC, la somministrazione concomitante di lenvatinib non ha influito in modo significativo sulla farmacocinetica di everolimus. Non si attendono pertanto interazioni farmacologiche significative tra lenvatinib e altri substrati del CYP3A/della P-gp.

##### Contraccettivi orali

Non è noto attualmente se lenvatinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali; pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali orali devono adottare un metodo di barriera supplementare (vedere paragrafo 4.6).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza e adottare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con lenvatinib e per almeno un mese dopo la fine del trattamento. Non è noto attualmente se lenvatinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali; pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali orali devono adottare un metodo di barriera supplementare.

### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di lenvatinib in donne in gravidanza. Lenvatinib è risultato embriotossico e teratogeno quando è stato somministrato a ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

Lenvatinib non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità e dopo un'attenta valutazione delle necessità della madre e del rischio per il feto.

### Allattamento

Non è noto se lenvatinib sia escreto nel latte materno. Lenvatinib ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte di ratto (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati o lattanti non può essere escluso, pertanto lenvatinib è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Non sono noti gli effetti nell'uomo. Tuttavia, tossicità testicolare e ovarica è stata osservata nei ratti, nei cani e nelle scimmie (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lenvatinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, a causa di effetti indesiderati quali stanchezza e capogiro. I pazienti che manifestano questi sintomi devono usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di lenvatinib si basa su dati aggregati provenienti da 497 pazienti con RCC trattati con lenvatinib in associazione a pembrolizumab, incluso lo Studio 307 (CLEAR); dati aggregati provenienti da 623 pazienti con RCC trattati con lenvatinib in associazione a everolimus; 458 pazienti con DTC e 496 pazienti con HCC trattati con lenvatinib in monoterapia.

### Lenvatinib in associazione a pembrolizumab nell'RCC

Il profilo di sicurezza di lenvatinib in associazione a pembrolizumab si basa sui dati provenienti da 497 pazienti con RCC. Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza (verificatesi in  $\geq 30\%$  dei pazienti) sono state diarrea (61,8%), ipertensione (51,5%), stanchezza (47,1%), ipotiroidismo (45,1%), appetito ridotto (42,1%), nausea (39,6%), stomatite (36,6%), proteinuria (33,0%), disfonia (32,8%) e artralgia (32,4%).

Le reazioni avverse severe (grado  $\geq 3$ ) più comuni ( $\geq 5\%$ ) sono state ipertensione (26,2%), lipasi aumentata (12,9%), diarrea (9,5%), proteinuria (8,0%), amilasi aumentata (7,6%), peso diminuito (7,2%) e stanchezza (5,2%).

L'interruzione di lenvatinib, pembrolizumab o entrambi a causa di una reazione avversa si è verificata nel 33,4% dei pazienti; nel 23,7% per lenvatinib e nel 12,9% per entrambi gli agenti. Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 1\%$ ) che hanno portato all'interruzione di lenvatinib, pembrolizumab o entrambi sono state infarto miocardico (2,4%), diarrea (2,0%), proteinuria (1,8%) ed eruzione cutanea (1,4%). Le reazioni avverse che hanno portato più comunemente all'interruzione di lenvatinib ( $\geq 1\%$ ) sono state infarto miocardico (2,2%), proteinuria (1,8%) e diarrea (1,0%).

Sospensioni della somministrazione di lenvatinib, pembrolizumab o entrambi a causa di una reazione avversa si sono verificate nell'80,1% dei pazienti; lenvatinib è stato sospeso nel 75,3% dei pazienti ed entrambi i farmaci nel 38,6% dei pazienti. La dose di lenvatinib è stata ridotta nel 68,4% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 5\%$ ) che hanno comportato una riduzione della dose o la sospensione di lenvatinib sono state diarrea (25,6%), ipertensione (16,1%), proteinuria (13,7%), stanchezza (13,1%), appetito ridotto (10,9%), eritrodismetria palmo-plantare (PPE) (10,7%), nausea (9,7%), astenia (6,6%), stomatite (6,2%), lipasi aumentata (5,6%) e vomito (5,6%).

#### Lenvatinib in associazione a everolimus nell'RCC

Il profilo di sicurezza di lenvatinib in associazione a everolimus si basa sui dati provenienti da 623 pazienti.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (verificatesi in  $\geq 30\%$  dei pazienti) sono state diarrea (69,0%), stanchezza (41,9%), ipertensione (41,7%), appetito ridotto (41,6%), stomatite (40,6%), nausea (38,8%), proteinuria (34,2%), vomito (32,7%) e peso diminuito (31,3%).

Le reazioni avverse severe (grado  $\geq 3$ ) più comuni ( $\geq 5\%$ ) sono state ipertensione (19,3%), diarrea (13,8%), proteinuria (8,8%), stanchezza (7,1%), appetito ridotto (6,3%) e peso diminuito (5,8%).

L'interruzione di lenvatinib, everolimus o entrambi a causa di una reazione avversa si è verificata nel 27,0% dei pazienti; nel 21,7% per lenvatinib e nel 18,7% per entrambi i farmaci. Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 1\%$ ) che hanno portato all'interruzione di lenvatinib, everolimus o entrambi sono state proteinuria (2,7%), diarrea (1,0%) e appetito ridotto (1,0%). La reazione avversa che ha portato più comunemente all'interruzione di lenvatinib ( $\geq 1\%$ ) è stata proteinuria (2,1%).

Sospensioni della somministrazione di lenvatinib, everolimus o entrambi a causa di una reazione avversa si sono verificate nell'82,2% dei pazienti; nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, lenvatinib è stato sospeso nel 74,3% ed entrambi i farmaci nel 71,9% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 5\%$ ) che hanno comportato una riduzione della dose o la sospensione di lenvatinib sono state diarrea (30,4%), stanchezza (15,3%), proteinuria (14,7%), appetito ridotto (13,4%), stomatite (13,2%), nausea (10,9%), vomito (10,2%), ipertensione (9,2%), astenia (7,9%), conta delle piastrine diminuita (5,7%) e peso diminuito (5,1%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e segnalate nell'uso post-marketing di lenvatinib sono elencate nella Tabella 4. Le reazioni avverse note che si verificano con lenvatinib o i componenti della terapia di associazione somministrati da soli possono verificarsi anche durante il trattamento con questi medicinali somministrati in associazione, sebbene tali reazioni non siano state segnalate negli studi clinici condotti sulla terapia di associazione.

Per ulteriori informazioni sulla sicurezza di lenvatinib somministrato in associazione, fare riferimento al RCP dei rispettivi componenti della terapia di associazione.

Le frequenze sono definite come:

- molto comune ( $\geq 1/10$ )
- comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- raro ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

- molto raro (< 1/10 000)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 4 Reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con lenvatinib<sup>§</sup>**

Classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA)	Monoterapia con lenvatinib	Associazione con everolimus	Associazione con pembrolizumab
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Molto comune	Infezione delle vie urinarie		
Comune		Infezione delle vie urinarie	Infezione delle vie urinarie
Non comune	Ascesso perineale	Ascesso perineale	Ascesso perineale
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Molto comune	Trombocitopenia <sup>‡</sup> Linfopenia <sup>‡</sup> Leucopenia <sup>‡</sup> Neutropenia <sup>‡</sup>	Trombocitopenia <sup>‡</sup> Linfopenia <sup>‡</sup> Leucopenia <sup>‡</sup> Neutropenia <sup>‡</sup>	Trombocitopenia <sup>‡</sup> Linfopenia <sup>‡</sup> Leucopenia <sup>‡</sup> Neutropenia <sup>‡</sup>
Non comune	Infarto della milza		
<b>Patologie endocrine</b>			
Molto comune	Ipotiroidismo* Ormone tireostimolante ematico aumentato* <sup>‡</sup>	Ipotiroidismo* Ormone tireostimolante ematico aumentato* <sup>‡</sup>	Ipotiroidismo* Ormone tireostimolante ematico aumentato* <sup>‡</sup>
Comune			Insufficienza surrenalica
Non comune	Insufficienza surrenalica	Insufficienza surrenalica	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Molto comune	Ipocalcemia* <sup>‡</sup> Ipokaliemia <sup>‡</sup> Ipomagnesiemia <sup>‡</sup> Ipercolesterolemia <sup>‡</sup> Peso diminuito Appetito ridotto	Ipocalcemia <sup>‡</sup> Ipokaliemia <sup>‡</sup> Ipomagnesiemia <sup>‡</sup> Ipercolesterolemia* <sup>‡</sup> Peso diminuito Appetito ridotto	Ipocalcemia <sup>‡</sup> Ipokaliemia <sup>‡</sup> Ipomagnesiemia <sup>‡</sup> Ipercolesterolemia* <sup>‡</sup> Peso diminuito Appetito ridotto
Comune	Disidratazione	Disidratazione	Disidratazione
Raro	Sindrome da lisi tumorale <sup>†</sup>	Sindrome da lisi tumorale <sup>†</sup>	Sindrome da lisi tumorale <sup>†</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
Molto comune	Insonnia	Insonnia	Insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Molto comune	Capogiro Cefalea Disgeusia	Cefalea Disgeusia	Capogiro Cefalea Disgeusia
Comune	Accidente cerebrovascolare <sup>†</sup>	Capogiro	
Non comune	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile Monoparesi Attacco ischemico transitorio	Accidente cerebrovascolare <sup>†</sup> Attacco ischemico transitorio	Accidente cerebrovascolare Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile Attacco ischemico transitorio

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (secondo MedDRA)	<b>Monoterapia con lenvatinib</b>	<b>Associazione con everolimus</b>	<b>Associazione con pembrolizumab</b>
<b>Patologie cardiache</b>			
Comune	Infarto miocardico <sup>a,†</sup> Insufficienza cardiaca QT dell'elettrocardiogramma prolungato Frazione di eiezione ridotta	Infarto miocardico <sup>a,†</sup> Insufficienza cardiaca <sup>†</sup> QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Infarto miocardico <sup>a</sup> QT dell'elettrocardiogramma prolungato
Non comune		Frazione di eiezione ridotta	Insufficienza cardiaca <sup>†</sup> Frazione di eiezione ridotta
<b>Patologie vascolari</b>			
Molto comune	Emorragia <sup>b, *, †</sup> Ipertensione <sup>c,*</sup> Ipotensione	Emorragia <sup>b, *, †</sup> Ipertensione <sup>c,*</sup>	Emorragia <sup>b, *, †</sup> Ipertensione <sup>c,*</sup>
Comune		Ipotensione	Ipotensione
Non nota	Aneurismi e dissezioni di arteria	Aneurismi e dissezioni di arteria	Aneurismi e dissezioni di arteria
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Molto comune	Disfonia	Disfonia	Disfonia
Comune	Embolia polmonare <sup>†</sup>	Embolia polmonare Pneumotorace	Embolia polmonare
Non comune	Pneumotorace		Pneumotorace
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Molto comune	Diarrea <sup>*</sup> Dolori addominali e gastrointestinali <sup>d</sup> Vomito Nausea Infiammazione orale <sup>e</sup> Dolore orale <sup>f</sup> Stipsi Dispepsia Bocca secca Lipasi aumentata <sup>‡</sup> Amilasi aumentata <sup>‡</sup>	Diarrea <sup>*</sup> Dolori addominali e gastrointestinali <sup>d</sup> Vomito Nausea Infiammazione orale <sup>e</sup> Dolore orale <sup>f</sup> Stipsi Dispepsia Lipasi aumentata <sup>‡</sup> Amilasi aumentata <sup>‡</sup>	Diarrea <sup>*</sup> Dolori addominali e gastrointestinali <sup>d</sup> Vomito Nausea Infiammazione orale <sup>e</sup> Dolore orale <sup>f</sup> Stipsi Dispepsia Bocca secca Lipasi aumentata <sup>‡</sup> Amilasi aumentata <sup>‡</sup>
Comune	Fistola anale Flatulenza Perforazione gastrointestinale	Bocca secca Flatulenza Perforazione gastrointestinale	Pancreatite <sup>g</sup> Colite Flatulenza Perforazione gastrointestinale
Non comune	Pancreatite <sup>g</sup> Colite	Pancreatite <sup>g</sup> Fistola anale Colite	Fistola anale

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> (secondo MedDRA)	<b>Monoterapia con lenvatinib</b>	<b>Associazione con everolimus</b>	<b>Associazione con pembrolizumab</b>
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Molto comune	Bilirubina ematica aumentata <sup>*, ‡</sup> Ipoalbuminemia <sup>*, ‡</sup> Alanina aminotransferasi aumentata <sup>*, ‡</sup> Aspartato aminotransferasi aumentata <sup>*, ‡</sup> Fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>†</sup> Gamma-glutamyl transferasi aumentata <sup>‡</sup>	Ipoalbuminemia <sup>*, ‡</sup> Alanina aminotransferasi aumentata <sup>‡</sup> Aspartato aminotransferasi aumentata <sup>‡</sup> Fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>‡</sup>	Bilirubina ematica aumentata <sup>‡</sup> Ipoalbuminemia <sup>‡</sup> Alanina aminotransferasi aumentata <sup>‡</sup> Aspartato aminotransferasi aumentata <sup>‡</sup> Fosfatasi alcalina ematica aumentata <sup>‡</sup>
Comune	Insufficienza epatica <sup>h, †</sup> Encefalopatia epatica <sup>i, †</sup> Colecistite Funzione epatica anormale	Colecistite Funzione epatica anormale Gamma-glutamyl transferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata <sup>*, ‡</sup>	Colecistite Funzione epatica anormale Gamma-glutamyl transferasi aumentata
Non comune	Danno epatocellulare/epatite <sup>j</sup>	Insufficienza epatica <sup>h, †</sup> Encefalopatia epatica <sup>i</sup>	Insufficienza epatica <sup>h, †</sup> Encefalopatia epatica <sup>i</sup> Danno epatocellulare/epatite <sup>j</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Molto comune	Eritrodisestesia palmo-plantare Eruzione cutanea Alopecia	Eritrodisestesia palmo-plantare Eruzione cutanea	Eritrodisestesia palmo-plantare Eruzione cutanea
Comune	Ipercheratosi	Alopecia	Ipercheratosi Alopecia
Non comune		Ipercheratosi	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Molto comune	Dolore dorsale Artralgia Mialgia Dolore a un arto Dolore muscoloscheletrico	Dolore dorsale Artralgia	Dolore dorsale Artralgia Mialgia Dolore a un arto Dolore muscoloscheletrico
Comune		Mialgia Dolore a un arto Dolore muscoloscheletrico	
Non comune	Osteonecrosi della mandibola	Osteonecrosi della mandibola	
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Molto comune	Proteinuria* Creatinina ematica aumentata <sup>‡</sup>	Proteinuria* Creatinina ematica aumentata <sup>‡</sup>	Proteinuria* Creatinina ematica aumentata <sup>‡</sup>
Comune	Insufficienza renale <sup>k, *, †</sup> Compromissione renale* Urea ematica aumentata	Insufficienza renale <sup>k, *, †</sup> Compromissione renale* Urea ematica aumentata	Insufficienza renale <sup>k, *</sup> Urea ematica aumentata
Non comune	Sindrome nefrosica		Sindrome nefrosica Compromissione renale*

Classificazione per sistemi e organi (secondo MedDRA)	Monoterapia con lenvatinib	Associazione con everolimus	Associazione con pembrolizumab
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Molto comune	Stanchezza Astenia Edema periferico	Stanchezza Astenia Edema periferico	Stanchezza Astenia Edema periferico
Comune	Malessere	Malessere	Malessere
Non comune	Guarigione compromessa	Guarigione compromessa Fistola non gastrointestinale <sup>†</sup>	Guarigione compromessa Fistola non gastrointestinale <sup>†</sup>
Non nota	Fistola non gastrointestinale <sup>†</sup>		

§: Le frequenze relative alle reazioni avverse presentate nella Tabella 4 possono non essere completamente attribuibili al solo lenvatinib ma possono contenere contributi da parte della malattia sottostante o di altri medicinali utilizzati in associazione.

\*: Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate per l'ulteriore caratterizzazione.

†: Comprende casi con esito fatale.

‡: Frequenza basata sui dati di laboratorio.

I termini seguenti sono stati combinati:

a: Infarto miocardico comprende infarto miocardico e infarto miocardico acuto.

b: Comprende tutti i termini relativi all'emorragia:

I termini relativi all'emorragia osservati in 5 o più pazienti con RCC trattati con lenvatinib più pembrolizumab sono stati: epistassi, ematuria, contusione, sanguinamento gengivale, emorragia rettale, emottisi, ecchimosi ed ematochezia.

c: Ipertensione comprende: ipertensione, crisi ipertensiva, pressione arteriosa diastolica aumentata, ipertensione ortostatica e pressione arteriosa aumentata.

d: Dolore addominale e gastrointestinale comprende: fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale, fastidio epigastrico e dolore gastrointestinale.

e: Infiammazione orale comprende: stomatite aftosa, ulcera aftosa, erosione gengivale, ulcera gengivale, eruzione vescicolare della mucosa orale, stomatite, glossite, ulcerazione della bocca e infiammazione della mucosa.

f: Dolore orale comprende: dolore orale, glossodinia, dolore gengivale, fastidio orofaringeo, dolore orofaringeo e fastidio alla lingua.

g: Pancreatite comprende: pancreatite e pancreatite acuta.

h: Insufficienza epatica comprende: insufficienza epatica, insufficienza epatica acuta e insufficienza epatica cronica.

i: Encefalopatia epatica comprende: encefalopatia epatica, coma epatico, encefalopatia metabolica ed encefalopatia.

j: Danno epatocellulare ed epatite comprende: danno epatico da farmaci, steatosi epatica e lesione epatica colestatica.

k: Insufficienza renale comprende: insufficienza prerenale acuta, insufficienza renale, insufficienza renale acuta, danno renale acuto e necrosi tubulare renale.

l: Fistole non gastrointestinali comprendono casi di fistola insorta in sedi diverse dallo stomaco e dall'intestino, quali fistola tracheale, tracheo-esofagea, esofagea, cutanea e del tratto genitale femminile.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Ipertensione (vedere paragrafo 4.4)*

Nello studio CLEAR (vedere paragrafo 5.1), l'ipertensione è stata segnalata nel 56,3% dei pazienti del gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e nel 42,6% dei pazienti nel gruppo trattato con sunitinib. La frequenza dell'ipertensione aggiustata in base all'esposizione è stata di 0,65 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e di 0,73 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con sunitinib. Il tempo mediano all'insorgenza di ipertensione nei pazienti trattati con lenvatinib più pembrolizumab è stato di 0,7 mesi. Reazioni di grado 3 o superiore si sono verificate nel 28,7% dei pazienti nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab rispetto al 19,4% dei pazienti nel gruppo trattato con sunitinib. Nel 16,8% dei pazienti con ipertensione sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (sospensione della somministrazione nel 9,1% dei pazienti e riduzione della dose nell'11,9% dei pazienti). Nello 0,9% dei pazienti, l'ipertensione ha portato all'interruzione definitiva del trattamento con lenvatinib.

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, ipertensione è stata segnalata nel 42,5% dei pazienti (l'incidenza di ipertensione di grado 3 o di grado 4 è stata del 19,7%).

Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nel 9,8% dei pazienti con ipertensione sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (riduzione della dose nel 5,3% e sospensione della somministrazione nel 6,2%) e nello 0,9% dei pazienti l'ipertensione ha portato all'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di ipertensione nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 0,5 mesi.

#### Proteinuria (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, proteinuria è stata segnalata nel 34,8% dei pazienti (il 9,0% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nel 15,1% dei pazienti con proteinuria sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (riduzione della dose nel 9,6% e sospensione della somministrazione nel 9,8%) e nello 2,1% dei pazienti la proteinuria ha portato all'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di proteinuria nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 1,4 mesi.

#### Insufficienza e compromissione renale (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, l'1,3% dei pazienti ha sviluppato insufficienza renale (lo 0,6% era di grado  $\geq 3$ ) e il 5,3% ha sviluppato danno renale acuto (il 2,7% era di grado  $\geq 3$ ). Eventi renali sono stati segnalati nel 17,2% dei pazienti (il 4,3% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nel 5,5% dei pazienti con eventi renali sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (riduzione della dose nel 2,3% e sospensione della somministrazione nel 4,0%) e nell'1,9% dei pazienti gli eventi renali hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi renali nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 3,5 mesi.

#### Disfunzione cardiaca (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, eventi di disfunzione cardiaca sono stati segnalati nel 3,5% dei pazienti (l'1,8% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nello 0,9% dei pazienti con eventi di disfunzione cardiaca sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (riduzione della dose nello 0,4% e sospensione della somministrazione nello 0,8%) e nello 0,6% dei pazienti gli eventi di disfunzione cardiaca hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di disfunzione cardiaca nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 3,6 mesi.

#### Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)/Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS) (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, è stato segnalato 1 evento di PRES (grado 2), verificatosi dopo 1,3 mesi di trattamento, per il quale non sono state necessarie modifiche alla dose o l'interruzione del trattamento.

#### Epatotossicità (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio CLEAR (vedere paragrafo 5.1), le reazioni avverse di natura epatica più comunemente segnalate nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab sono state aumento dei livelli degli enzimi epatici, inclusi aumenti dell'alanina aminotransferasi (11,9%), dell'aspartato aminotransferasi (11,1%) e della bilirubina ematica (4,0%). Eventi simili si sono verificati nel gruppo trattato con sunitinib a frequenze rispettivamente pari al 10,3%, 10,9% e 4,4%. Il tempo mediano all'insorgenza di eventi epatici è stato di 3,0 mesi (qualsiasi grado) nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e di 0,7 mesi nel gruppo trattato con sunitinib. La frequenza degli eventi di epatotossicità aggiustata in base all'esposizione è stata di 0,39 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e di 0,46 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con sunitinib. Reazioni di natura epatica di grado 3 si sono verificate nel 9,9% dei pazienti trattati con

lenvatinib più pembrolizumab e nel 5,3% dei pazienti trattati con sunitinib. Le reazioni di natura epatica hanno portato a sospensioni e riduzioni della dose di lenvatinib rispettivamente nell'8,5% e nel 4,3% dei pazienti e all'interruzione definitiva di lenvatinib nell'1,1% dei pazienti.

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, le reazioni avverse di natura epatica più comunemente segnalate sono state aumento dei livelli degli enzimi epatici, inclusi aumenti dell'alanina aminotransferasi (11,9%), dell'aspartato aminotransferasi (11,4%) e della gamma-glutamyl transferasi (2,7%). Reazioni di natura epatica di grado 3 si sono verificate nel 6,1% dei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus. Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nel 6,0% dei pazienti con eventi di epatotossicità sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (riduzione della dose nel 2,8% e sospensione della somministrazione nel 4,2%) e nello 0,9% dei pazienti gli eventi di epatotossicità hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni di natura epatica nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 1,8 mesi.

#### Tromboembolia arteriosa (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio CLEAR (vedere paragrafo 5.1), il 5,4% dei pazienti del gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab ha riportato eventi di tromboembolia arteriosa (di cui il 3,7% era di grado  $\geq 3$ ) rispetto al 2,1% dei pazienti del gruppo trattato con sunitinib (di cui lo 0,6% era di grado  $\geq 3$ ). Nessun evento è stato fatale. La frequenza aggiustata in base all'esposizione degli episodi di tromboembolia arteriosa è stata di 0,04 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e di 0,02 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con sunitinib. L'evento di tromboembolia arteriosa segnalato più comunemente nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab è stato l'infarto miocardico (3,4%). Un solo evento di infarto miocardico (0,3%) si è verificato nel gruppo trattato con sunitinib. Il tempo mediano all'insorgenza di eventi di tromboembolia arteriosa è stato di 10,4 mesi nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab.

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, eventi di tromboembolia arteriosa sono stati segnalati nel 2,7% dei pazienti (il 2,2% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nello 0,6% dei pazienti con eventi di tromboembolia arteriosa sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (sospensione della somministrazione nello 0,6%) e nell'1,5% dei pazienti gli eventi di tromboembolia arteriosa hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento. L'evento di tromboembolia arteriosa segnalato più comunemente nel gruppo trattato con lenvatinib più everolimus è stato infarto miocardico (1,3%). Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di tromboembolia arteriosa nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 6,8 mesi.

#### Emorragia (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, eventi emorragici sono stati segnalati nel 28,6% dei pazienti (il 3,2% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nel 4,9% dei pazienti con eventi emorragici sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (sospensione della somministrazione nel 4,2% e riduzione della dose nello 0,8%) e nello 0,6% dei pazienti gli eventi emorragici hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento. Gli eventi emorragici segnalati più comunemente nel gruppo trattato con lenvatinib più everolimus sono stati epistassi (19,4%) ed ematuria (4,2%). Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi emorragici nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 1,9 mesi.

#### Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4, Prolungamento dell'intervallo QT)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, ipocalcemia è stata segnalata nel 4,8% dei pazienti (l'1,1% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nello 0,8% dei pazienti con ipocalcemia sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (sospensione della somministrazione nello 0,6% e riduzione della dose nello 0,4%) e in nessun paziente l'ipocalcemia ha portato all'interruzione

definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di ipocalcemia nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 2,9 mesi.

#### Perforazione gastrointestinale e formazione di fistola (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, eventi di perforazione gastrointestinale sono stati segnalati nel 3,7% dei pazienti (il 2,9% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nel 2,1% dei pazienti con perforazione gastrointestinale sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (sospensione della somministrazione nell'1,5% e riduzione della dose nello 0,6%) e nell'1,1% dei pazienti la perforazione gastrointestinale ha portato all'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di perforazione gastrointestinale nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 3,6 mesi.

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, eventi di formazione di fistola sono stati segnalati nell'1,0% dei pazienti (lo 0,5% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nello 0,8% dei pazienti con perforazione gastrointestinale sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (sospensione della somministrazione nello 0,8%) e nello 0,4% dei pazienti la perforazione gastrointestinale ha portato all'interruzione definitiva del trattamento. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di formazione di fistola nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 3,7 mesi.

#### Fistole non gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4)

L'uso di lenvatinib è stato associato a casi di fistole, incluse reazioni con esito fatale. Casi di fistole che interessavano aree del corpo diverse dallo stomaco o dall'intestino sono stati segnalati in varie indicazioni. Le reazioni sono state riportate in vari momenti nel corso del trattamento, da due settimane a più di 1 anno dall'inizio del trattamento con lenvatinib, con una latenza mediana di circa 3 mesi.

#### Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, aumenti dell'intervallo QTcF superiori a 60 ms sono stati segnalati nel 9,8% dei pazienti nel gruppo trattato con lenvatinib più everolimus. L'incidenza di intervallo QTc maggiore di 500 ms è stata del 3,3% nel gruppo trattato con lenvatinib più everolimus. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 3,0 mesi.

#### Ormone tireostimolante ematico aumentato/ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.4)

Nello studio CLEAR (vedere paragrafo 5.1), ipotiroidismo si è verificato nel 47,2% dei pazienti nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e nel 26,5% dei pazienti nel gruppo trattato con sunitinib. La frequenza dell'ipotiroidismo aggiustata in base all'esposizione è stata di 0,39 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e di 0,33 episodi per paziente-anno nel gruppo trattato con sunitinib. In generale, la maggior parte degli eventi di ipotiroidismo nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab è stata di grado 1 o 2. Ipotiroidismo di grado 3 è stato segnalato nell'1,4% dei pazienti nel gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab rispetto a nessun evento nel gruppo trattato con sunitinib. Al basale, il 90,0% dei pazienti del gruppo trattato con lenvatinib più pembrolizumab e il 93,1% dei pazienti nel gruppo trattato con sunitinib avevano livelli di TSH al basale  $\leq$  limite superiore di normalità. Aumenti del TSH  $>$  limite superiore di normalità sono stati osservati nel contesto post-basale nell'85,0% dei pazienti trattati con lenvatinib più pembrolizumab rispetto al 65,6% dei pazienti trattati con sunitinib. Nei pazienti trattati con lenvatinib più pembrolizumab, gli eventi di ipotiroidismo hanno comportato una modifica della dose di lenvatinib (riduzione o sospensione) nel 2,6% dei pazienti e l'interruzione di lenvatinib in 1 paziente.

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, ipotiroidismo si è verificato nel 24,1% dei pazienti. In generale, la maggior parte degli eventi di ipotiroidismo è stata di grado 1 o 2. Ipotiroidismo di grado 3 è stato segnalato nello 0,3% dei pazienti trattati con lenvatinib

più everolimus. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi di ipotiroidismo nei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus è stato di 2,7 mesi. Al basale, l'83,0% dei pazienti nel gruppo trattato con lenvatinib più everolimus aveva livelli di TSH  $\leq$  limite superiore di normalità. Aumenti del TSH  $>$  limite superiore di normalità sono stati osservati nel contesto post-basale nel 71,3% dei pazienti trattati con lenvatinib più everolimus. Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, gli eventi di ipotiroidismo hanno comportato una modifica della dose di lenvatinib (riduzione della dose nello 0,4% o sospensione della somministrazione nello 0,9%) nell'1,3% dei pazienti. Non sono state segnalate interruzioni.

#### Diarrea (vedere paragrafo 4.4)

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, diarrea è stata segnalata nel 69,0% dei pazienti (il 13,8% era di grado  $\geq 3$ ). Nei pazienti in cui sono stati raccolti i dati relativi alle modifiche dei singoli farmaci, nel 30,4% dei pazienti sono state apportate modifiche alla dose di lenvatinib (sospensioni della somministrazione nel 17,7% e riduzioni della dose nel 19,6%) e nello 0,6% dei pazienti la diarrea ha portato all'interruzione definitiva del trattamento.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi pediatrici 216 e 231 (vedere paragrafo 5.1), il profilo di sicurezza complessivo di lenvatinib in monoterapia o in associazione a everolimus è risultato coerente con quello osservato negli adulti trattati con lenvatinib.

Nello Studio 216, in 3 pazienti (4,7%) con sarcoma di Ewing, rabdomiosarcoma (RMS) e tumore di Wilms è stato riportato pneumotorace; tutti e 3 i pazienti presentavano metastasi polmonari al basale. Nello Studio 231, è stato riportato pneumotorace in 7 pazienti (5,5%) con sarcoma a cellule fusiformi, sarcoma indifferenziato, RMS, tumore maligno della guaina di nervo periferico, sarcoma sinoviale, carcinoma a cellule fusiformi e tumore ossificante fibromixoide maligno; tutti e 7 i pazienti presentavano metastasi polmonari o malattia primaria nella parete toracica o nella cavità pleurica al basale. Per gli Studi 216 e 231, nessun paziente ha interrotto il trattamento in studio a causa di pneumotorace (per ulteriori informazioni per i pazienti pediatrici, vedere anche il paragrafo 4.8 del RCP di Lenvima).

Nella Fase 1 (coorte di determinazione della dose in associazione) dello Studio 216, le reazioni avverse da farmaci riportate più frequentemente ( $\geq 40\%$ ) sono state ipertensione, ipotiroidismo, ipertrigliceridemia, dolore addominale e diarrea; nella Fase 2 (coorte di espansione in associazione), le reazioni avverse da farmaci riportate più frequentemente ( $\geq 35\%$ ) sono state ipertrigliceridemia, proteinuria, diarrea, conta linfocitaria diminuita, conta leucocitaria diminuita, colesterolo ematico aumentato, stanchezza e conta delle piastrine diminuita.

Nello Studio 231, le reazioni avverse da farmaci riportate più frequentemente ( $\geq 15\%$ ) sono state ipotiroidismo, ipertensione, proteinuria, appetito ridotto, diarrea e conta delle piastrine diminuita.

#### Altre popolazioni speciali

##### Anziani

Nello studio CLEAR, i pazienti anziani ( $\geq 75$  anni) hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) di proteinuria rispetto ai pazienti più giovani ( $< 65$  anni).

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, i pazienti anziani ( $\geq 75$  anni) hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) di conta delle piastrine diminuita, calo ponderale, proteinuria e ipertensione rispetto ai pazienti più giovani ( $< 65$  anni).

### Sesso

Nello studio CLEAR, i maschi hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) di diarrea rispetto alle femmine.

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, le femmine hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) di nausea, vomito, astenia e ipertensione rispetto ai maschi.

### Origine etnica

Nello studio CLEAR, i pazienti asiatici hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) rispetto ai pazienti caucasici di eritrodissiestesia palmo-plantare, proteinuria e ipotiroidismo (incluso ormone tiroideo ematico aumentato), mentre i pazienti caucasici hanno avuto un'incidenza più elevata di stanchezza, nausea, artralgia, vomito e astenia.

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, i pazienti asiatici hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) rispetto ai pazienti caucasici di ipotiroidismo, stomatite, conta delle piastrine diminuita, proteinuria, disfonia, PPE e ipertensione, mentre i pazienti caucasici hanno avuto un'incidenza più elevata di nausea, astenia, stanchezza e ipercolesterolemia.

### Ipertensione al basale

Nello studio CLEAR, i pazienti con ipertensione al basale hanno avuto un'incidenza più elevata di proteinuria rispetto ai pazienti senza ipertensione al basale.

### Diabete al basale

Nella popolazione aggregata con RCC trattata con lenvatinib ed everolimus, i pazienti con diabete al basale hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) di proteinuria rispetto a quanti non presentavano il diabete al basale.

### Compromissione epatica

I dati relativi a pazienti con compromissione epatica nel RCC sono limitati.

### Compromissione renale

Nei pazienti con RCC trattati con lenvatinib ed everolimus, quelli con compromissione renale al basale hanno avuto un'incidenza più elevata di trombocitopenia o conta delle piastrine diminuita rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

### Pazienti con peso corporeo < 60 kg

Nei pazienti con RCC trattati con lenvatinib ed everolimus quelli con basso peso corporeo (< 60 kg) hanno avuto un'incidenza più elevata (differenza  $\geq 10\%$ ) di conta delle piastrine diminuita e ipertensione.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Le dosi più elevate di lenvatinib clinicamente studiate sono state 32 mg e 40 mg al giorno. Negli studi clinici si sono verificati inoltre errori di terapia accidentali che hanno comportato la somministrazione di dosi singole comprese tra 40 e 48 mg. Le reazioni avverse al farmaco osservate con maggiore frequenza a queste dosi sono state ipertensione, nausea, diarrea, stanchezza, stomatite, proteinuria, cefalea e aggravamento della PPE. Vi sono state inoltre segnalazioni di sovradosaggio con lenvatinib, che hanno comportato somministrazioni singole da 6 a 10 volte la dose giornaliera raccomandata. Tali casi sono stati associati a reazioni avverse coerenti con il profilo di sicurezza noto di lenvatinib (ossia insufficienza renale e cardiaca), oppure non hanno prodotto reazioni avverse.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di lenvatinib. In caso di sospetto sovradosaggio, lenvatinib deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia di supporto appropriata, secondo necessità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi, codice ATC: L01XE29

#### Meccanismo d'azione

Lenvatinib è un inibitore dei recettori tirosin chinasi (RTK) che inibisce selettivamente le attività chinasiche dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e VEGFR3 (FLT4), in aggiunta ad altri RTK correlati ai pathway proangiogenici e oncogenici, inclusi i recettori del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) FGFR1, 2, 3 e 4, il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) PDGFR $\alpha$ , KIT e RET. In modelli tumorali di topi singenici, lenvatinib ha determinato una riduzione dei macrofagi associati al tumore, un aumento dei linfociti T citotossici attivati e ha dimostrato una maggiore attività antitumorale in associazione con un anticorpo monoclonale anti-PD-1 rispetto alla monoterapia con l'uno o l'altro agente. L'associazione di lenvatinib ed everolimus ha mostrato un aumento dell'attività antiangiogenica e antitumorale, come dimostrato da una riduzione della proliferazione di cellule endoteliali umane, della formazione di tubuli, dell'attività di segnalazione di VEGF *in vitro* e del volume tumorale in modelli di xenotrapianto di topo di carcinoma a cellule renale umano, maggiore rispetto a ciascuna sostanza in monoterapia.

Sebbene non sia stato studiato direttamente con lenvatinib, si ipotizza che il meccanismo d'azione per l'ipertensione sia mediato dall'inibizione di VEGFR2 nelle cellule endoteliali vascolari.

Analogamente, sebbene non sia stato studiato direttamente, si ipotizza che il meccanismo d'azione per la proteinuria sia mediato dalla downregulation di VEGFR1 e VEGFR2 nei podociti del glomerulo.

Il meccanismo d'azione per l'ipotiroidismo non è pienamente chiarito.

Il meccanismo d'azione per il peggioramento dell'ipercolesterolemia nell'associazione di lenvatinib ed everolimus non è stato studiato direttamente e non è pienamente chiarito.

Sebbene non studiato direttamente, il meccanismo d'azione per il peggioramento della diarrea con il trattamento di associazione con lenvatinib ed everolimus è presumibilmente mediato dalla compromissione della funzione intestinale correlata ai meccanismi d'azione dei singoli principi - inibizione di VEGF/VEGFR e c-KIT da parte di lenvatinib, abbinata a inibizione di mTOR/NHE3 da parte di everolimus.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Trattamento di prima linea di pazienti con RCC (in associazione con pembrolizumab)

L'efficacia di lenvatinib in associazione con pembrolizumab è stata indagata nello Studio 307 (CLEAR), uno studio multicentrico randomizzato, in aperto, che ha arruolato 1 069 pazienti con RCC avanzato con componente a cellule chiare, includendo nel contesto di prima linea anche tumori con altre caratteristiche istologiche, ad esempio di tipo sarcomatoide e papillare. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1 da parte del tumore. I pazienti con malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva immunosoppressione non sono stati considerati idonei. La randomizzazione è stata stratificata in base alla regione geografica (Nord America ed Europa occidentale rispetto al "Resto del mondo") e ai gruppi prognostici del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (rischio favorevole, intermedio e sfavorevole).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere lenvatinib 20 mg per via orale una volta al giorno in associazione con pembrolizumab 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane (n=355), o lenvatinib 18 mg per via orale una volta al giorno in associazione con everolimus 5 mg per via orale una volta al giorno (n=357), o sunitinib 50 mg per via orale una volta al giorno per 4 settimane con successiva sospensione del trattamento per 2 settimane (n=357). In tutti i pazienti nel braccio lenvatinib più pembrolizumab, il trattamento con lenvatinib è stato avviato a una dose di 20 mg per via orale una volta al giorno. Il tempo mediano alla prima riduzione della dose per lenvatinib è stato di 1,9 mesi. La mediana della dose giornaliera media per lenvatinib era di 14 mg. Il trattamento è stato continuato fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o progressione della malattia in base a quanto determinato dallo sperimentatore e confermato dal comitato indipendente di revisione radiologica (IRC) usando i criteri Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 (RECIST 1.1). La somministrazione di lenvatinib con pembrolizumab è stata ammessa oltre la progressione della malattia definita secondo RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se lo sperimentatore riteneva che lo stesso paziente stesse derivandone un beneficio clinico. Il trattamento con pembrolizumab è stato continuato per un massimo di 24 mesi; tuttavia, il trattamento con lenvatinib poteva essere continuato oltre 24 mesi. La valutazione dello stato tumorale è stata condotta al basale e in seguito ogni 8 settimane.

Le caratteristiche della popolazione in studio (355 pazienti nel braccio lenvatinib con pembrolizumab e 357 nel braccio sunitinib) erano: età mediana di 62 anni (intervallo: 29-88 anni); 41% di età pari o superiore a 65 anni, 74% di sesso maschile; 75% di etnia bianca, 21% asiatica, 1% nera e 2% di altre etnie; il 17% e l'83% dei pazienti avevano un KPS al basale rispettivamente di 70-80 e 90-100; la distribuzione dei pazienti in base alle categorie di rischio dell'IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) era 33% favorevole, 56% intermedio e 10% sfavorevole, e in base ai gruppi prognostici MSKCC era 27% favorevole, 64% intermedio e 9% sfavorevole. La malattia metastatica era presente nel 99% dei pazienti e la malattia localmente avanzata era presente nell'1%. Sedi comuni di metastasi nei pazienti erano polmone (69%), linfonodo (46%) e osso (26%).

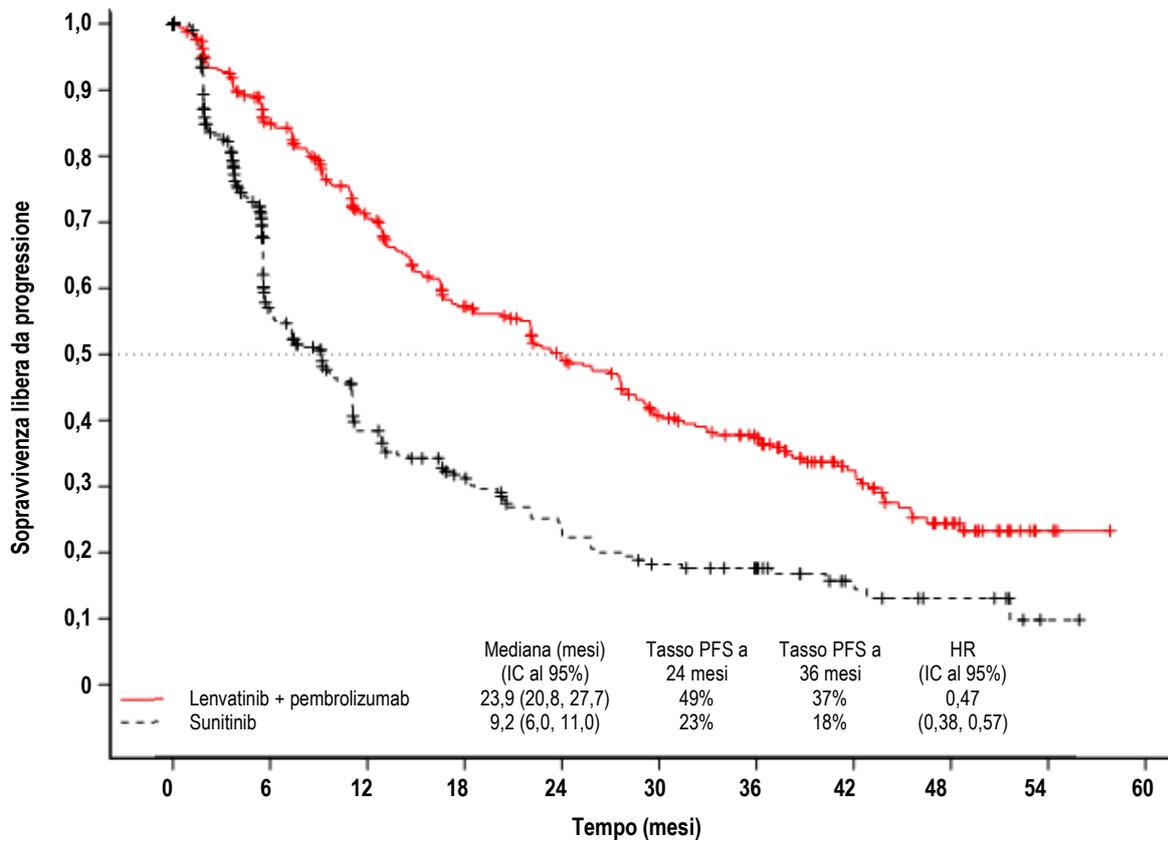
La misura di esito primaria dell'efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base ai criteri RECIST 1.1 secondo l'IRC. Le principali misure secondarie di esito dell'efficacia includevano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta obiettiva (ORR). Lenvatinib in associazione con pembrolizumab ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi in termini di PFS, OS e ORR rispetto a sunitinib nell'analisi *ad interim* pre-specificata (analisi finale per PFS). La PFS mediana per lenvatinib in associazione con pembrolizumab è stata di 23,9 mesi (IC al 95%: 20,8, 27,7) rispetto ai 9,2 mesi (IC al 95%: 6,0, 11,0) per sunitinib, con un HR di 0,39 (IC al 95%: 0,32, 0,49; *valore p* < 0,0001). Per l'OS, l'HR è stato di 0,66 (IC al 95%: 0,49, 0,88; *valore p* di 0,0049) con un tempo di follow-up mediano per l'OS di 26,5 mesi e una durata mediana del trattamento con lenvatinib più pembrolizumab di 17,0 mesi. L'ORR per lenvatinib in associazione con pembrolizumab è stato del 71% (IC al 95%: 66, 76) vs. 36% (IC al 95%: 31, 41) per sunitinib, *valore p* < 0,0001. I risultati di efficacia per PFS, OS e ORR all'analisi finale specificata nel protocollo (tempo di follow-up mediano di 49,4 mesi) sono riepilogati nella Tabella 5, nella Figura 1 e nella Figura 2. I risultati relativi alla PFS sono stati coerenti in sottogruppi pre-specificati, nei gruppi prognostici MSKCC e in base allo stato di espressione di PD-L1 da parte del tumore. I risultati di efficacia in base al gruppo prognostico MSKCC sono riepilogati nella Tabella 6.

L'analisi finale dell'OS non è stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive, con 195/357 (54,6%) pazienti nel braccio sunitinib e 56/355 (15,8%) pazienti nel braccio lenvatinib più pembrolizumab che sono stati sottoposti a successiva terapia con anti-PD-1-/PD-L1.

**Tabella 5 Risultati di efficacia nel carcinoma a cellule renali secondo l'IRC nello studio CLEAR**

	<b>Lenvatinib 20 mg con pembrolizumab 200 mg N=355</b>	<b>Sunitinib 50 mg N=357</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)*</b>		
Numero di eventi, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
PFS mediana in mesi (IC al 95%) <sup>a</sup>	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Hazard Ratio (IC al 95%) <sup>b, c</sup>	0,47 (0,38, 0,57)	
Valore p <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Sopravvivenza globale (OS)</b>		
Numero di decessi, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
OS mediana in mesi (IC al 95%) <sup>a</sup>	53,7 (48,7, NS)	54,3 (40,9, NS)
Hazard Ratio (IC al 95%) <sup>b, c</sup>	0,79 (0,63, 0,99)	
Valore p <sup>c</sup>	0,0424	
<b>Tasso di risposta obiettiva (confermata)</b>		
Tasso di risposta obiettiva, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(IC al 95%)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Numero di risposte complete (CR), n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Numero di risposte parziali (PR), n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
Valore p <sup>d</sup>	<0,0001	
<b>Durata della risposta<sup>a</sup></b>		
Mediana in mesi (intervallo)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
La valutazione dei tumori si è basata sui criteri RECIST 1.1; solo le risposte confermate sono incluse nella valutazione dell'ORR.		
Data di cut-off dei dati (DCO) = 31 luglio 2022		
IC = intervallo di confidenza; NS= non stimabile		
* L'analisi primaria della PFS includeva la censura per nuovo trattamento antitumorale. I risultati per la PFS con e senza censura per nuovo trattamento antitumorale erano coerenti.		
a I quartili sono stimati mediante metodo di Kaplan-Meier.		
b L'hazard ratio si basa su un modello dei rischi proporzionali di Cox che include il gruppo di trattamento come fattore; per gli eventi legati viene impiegato il metodo di Efron.		
c Stratificato in base alla regione geografica (Regione 1: Europa occidentale e Nord America, Regione 2: Resto del mondo) e ai gruppi prognostici MSKCC (rischio favorevole, intermedio e sfavorevole) in IxRS. Valore p nominale a due code basato su log-rank test stratificato.		
d Valore p nominale a due code basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato. Alla prima analisi finale pre-specificata dell'ORR (tempo di follow-up mediano di 17,3 mesi), è stata conseguita superiorità statisticamente significativa per l'ORR nel confronto tra lenvatinib più pembrolizumab e sunitinib, (rapporto di probabilità: 3,84 (IC al 95%: 2,81, 5,26), valore p <0,0001).		

**Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio CLEAR\***



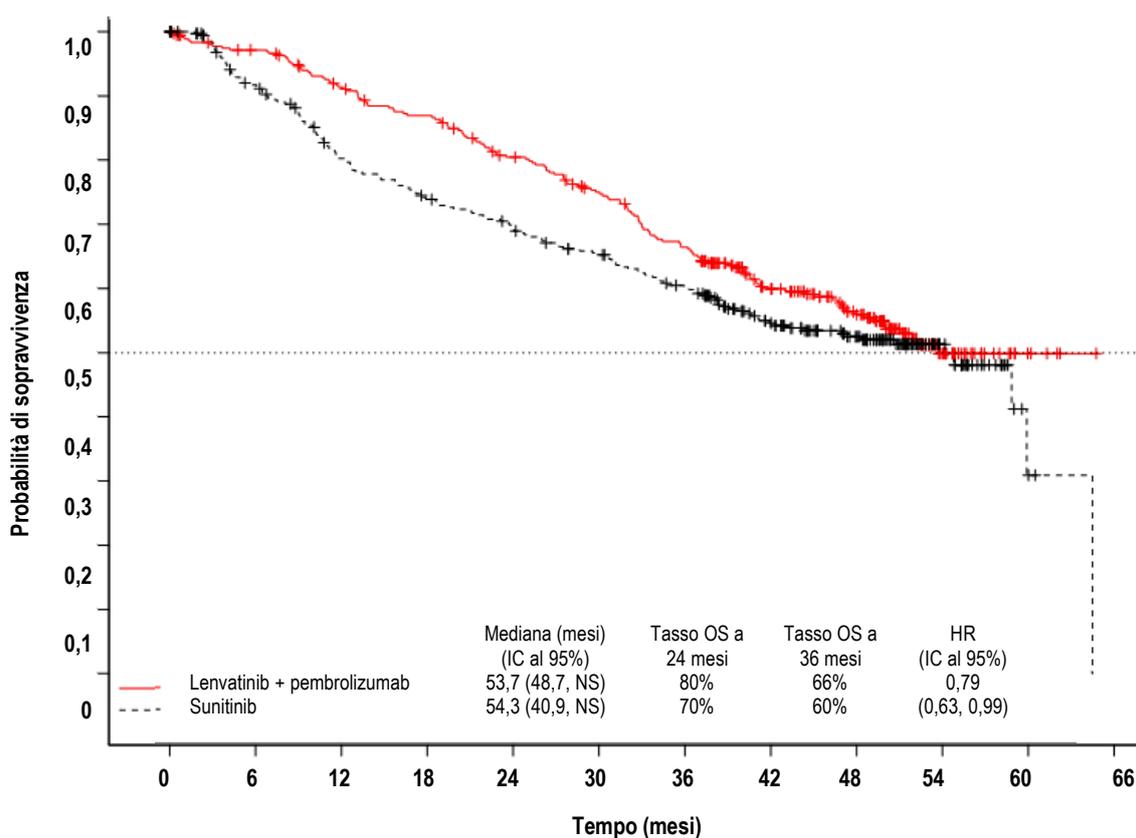
**Numero di soggetti a rischio:**

Lenvatinib + pembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

DCO: 31 luglio 2022

\*Sulla base dell'analisi aggiornata della PFS condotta al tempo dell'analisi finale dell'OS specificata nel protocollo.

**Figura 2 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio CLEAR\***



**Numero di soggetti a rischio:**

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

NS = Non stimabile.

DCO: 31 luglio 2022

\*Sulla base dell'analisi finale dell'OS specificata nel protocollo

Lo studio CLEAR non è stato esteso alla valutazione dell'efficacia in singoli sottogruppi. La Tabella 6 riepiloga le misure di efficacia in base al gruppo prognostico MSKCC sulla base dell'analisi finale dell'OS a un follow-up mediano di 49,4 mesi.

**Tabella 6 Risultati di efficacia nello studio CLEAR in base al gruppo prognostico MSKCC**

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)		Sunitinib (N=357)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Numero di pazienti	Numero di eventi	Numero di pazienti	Numero di eventi	
<b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo l'IRC<sup>a</sup></b>					<b>HR PFS (IC al 95%)</b>
Favorevole	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Intermedio	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Sfavorevole	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
<b>Sopravvivenza globale (OS)<sup>a</sup></b>					<b>HR OS (IC al 95%)</b>
Favorevole	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Intermedio	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Sfavorevole	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

<sup>a</sup> Follow-up mediano a 49,4 mesi (data di cut-off dei dati: 31 luglio 2022)

### Studio di Fase 2 in aperto, a braccio singolo

Sono disponibili ulteriori dati dallo studio di Fase 2, in aperto, a braccio singolo, KEYNOTE-B61, su lenvatinib (20 mg una volta al giorno) in associazione a pembrolizumab (400 mg ogni 6 settimane) per il trattamento di prima linea di pazienti con RCC avanzato o metastatico con istologia a cellule non chiare (n=158), di cui 59% papillare, 18% cromofobo, 4% a traslocazione, 1% midollare, 13% non classificato e 6% altro. L'ORR è stato del 50,6% (IC al 95% (42,6; 58,7)) e la durata mediana della risposta è stata di 19,5 mesi (IC al 95% 15,3; NR).

### Trattamento di seconda linea di pazienti con RCC (in associazione con everolimus)

Lo Studio 205, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, è stato condotto per determinare la sicurezza ed efficacia di lenvatinib somministrato da solo o in associazione con everolimus in pazienti affetti da RCC avanzato non asportabile o metastatico. Lo studio era costituito da una parte di fase 1b di determinazione della dose e da una parte di fase 2. La parte di fase 1b comprendeva 11 pazienti trattati con l'associazione di 18 mg di lenvatinib più 5 mg di everolimus. La parte di fase 2 ha arruolato un totale di 153 pazienti con RCC avanzato non asportabile o metastatico, dopo 1 precedente trattamento mirato anti-VEGF. Un totale di 62 pazienti ha ricevuto l'associazione di lenvatinib ed everolimus alla dose raccomandata. I pazienti dovevano avere, tra gli altri, conferma istologica di RCC a predominanza di cellule chiare, evidenza radiografica di progressione della malattia secondo i criteri RECIST 1.1, una precedente terapia mirata anti-VEGF e Performance Status (PS) secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0 o 1.

I pazienti sono stati randomizzati a uno dei 3 bracci: 18 mg di lenvatinib più 5 mg di everolimus, 24 mg di lenvatinib o 10 mg di everolimus, utilizzando un rapporto 1:1:1. I pazienti sono stati stratificati per livello di emoglobina ( $\leq 13$  g/dL vs.  $> 13$  g/dL per gli uomini e  $\leq 11,5$  g/dL vs.  $> 11,5$  g/dL per le donne) e calcio sierico corretto ( $\geq 10$  mg/dL vs.  $< 10$  mg/dL). La mediana della dose giornaliera media nel braccio in associazione per paziente è stata 13,5 mg di lenvatinib (75,0% della dose prevista di 18 mg) e 4,7 mg di everolimus (93,6% della dose prevista di 5 mg). Il livello di dose finale nel braccio in associazione è stato 18 mg per il 29% dei pazienti, 14 mg per il 31% dei pazienti, 10 mg per il 23% dei pazienti, 8 mg per il 16% dei pazienti e 4 mg per il 2% dei pazienti.

Dei 153 pazienti randomizzati, il 73% era di sesso maschile, l'età mediana era 61 anni, il 37% aveva un'età pari o superiore a 65 anni, il 7% aveva un'età pari o superiore a 75 anni e il 97% era caucasico. Metastasi erano presenti nel 95% dei pazienti e lo stato di malattia avanzata non asportabile era presente nel 5%. Tutti i pazienti avevano un PS ECOG al basale di 0 (55%) o 1 (45%), con distribuzione simile fra i 3 bracci di trattamento. Un basso rischio secondo il Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) è stato osservato nel 39% dei pazienti del braccio lenvatinib più everolimus, nel 44% dei pazienti del braccio lenvatinib e nel 38% dei pazienti del braccio everolimus. Un basso rischio secondo l'International mRCC Database Consortium (IMDC) è stato osservato nel 20% dei pazienti del braccio lenvatinib più everolimus, nel 23% dei pazienti del braccio lenvatinib e nel 24% dei pazienti del braccio everolimus. Il tempo mediano dalla diagnosi alla prima dose è stato di 32 mesi nel braccio di trattamento lenvatinib più everolimus, di 33 mesi nel braccio lenvatinib e di 26 mesi nel braccio everolimus. Tutti i pazienti erano stati trattati con 1 precedente inibitore del VEGF; il 65% con sunitinib, il 23% con pazopanib, il 4% con tivozanib, il 3% con bevacizumab e il 2% ciascuno con sorafenib o axitinib.

La misura primaria di esito dell'efficacia, basata sulla risposta tumorale valutata dallo sperimentatore, era la PFS del braccio lenvatinib più everolimus rispetto al braccio everolimus, e del braccio lenvatinib rispetto al braccio everolimus. Altre misure di esito dell'efficacia comprendevano l'OS e l'ORR valutato dallo sperimentatore. Le valutazioni del tumore sono state eseguite secondo RECIST 1.1.

Il braccio lenvatinib più everolimus ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della PFS, rispetto al braccio everolimus (vedere Tabella 7 e Figura 3). Sulla base dei risultati di un'analisi esplorativa post-hoc in un numero limitato di pazienti per sottogruppo, l'effetto positivo sulla PFS è stato osservato indipendentemente da quale terapia anti-VEGF fosse stata utilizzata in precedenza: sunitinib (hazard ratio [HR] = 0,356 [IC al 95%: 0,188, 0,674]) o altre terapie

(HR = 0,350 [IC al 95%: 0,148, 0,828]). Il braccio lenvatinib ha dimostrato inoltre un miglioramento della PFS rispetto al braccio everolimus. La sopravvivenza globale è risultata più lunga nel braccio lenvatinib più everolimus (vedere Tabella 7 e Figura 4). Lo studio non aveva la potenza necessaria per l'analisi dell'OS.

L'effetto del trattamento di associazione su PFS e ORR è stato supportato inoltre da una revisione post-hoc retrospettiva, indipendente, condotta in cieco, delle scansioni. Il braccio lenvatinib più everolimus ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della PFS rispetto al braccio everolimus. I risultati per l'ORR erano coerenti con quelli delle valutazioni degli sperimentatori, 35,3% nel braccio lenvatinib più everolimus, con una risposta completa e 17 risposte parziali; nessun paziente ha avuto una risposta obiettiva nel braccio everolimus ( $p < 0,0001$ ) a favore del braccio lenvatinib più everolimus.

**Tabella 7 Risultati di efficacia dopo una precedente terapia mirata anti-VEGF nello Studio 205 nel RCC**

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
<b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)<sup>a</sup> secondo la valutazione dello sperimentatore</b>			
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Hazard ratio (IC al 95%) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valore p lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,0005	-	-
<b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)<sup>a</sup> secondo la revisione post-hoc retrospettiva indipendente</b>			
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Hazard ratio (IC al 95%) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Valore p lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-
<b>Sopravvivenza globale<sup>c</sup></b>			
Numero di decessi, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
OS mediana in mesi (IC al 95%)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Hazard ratio (IC al 95%) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
<b>Tasso di risposta obiettiva n (%) secondo la valutazione dello sperimentatore</b>			
Risposte complete	1 (2)	0	0
Risposte parziali	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Tasso di risposta obiettiva	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Malattia stabile	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Durata della risposta, mesi, mediana (IC al 95%)	13,0 (3,7, NS)	7,5 (3,8, NS)	8,5 (7,5, 9,4)

La valutazione del tumore si è basata sui criteri RECIST 1.1. Data di cut-off dei dati = 13 giu 2014.

Le percentuali si basano sul numero totale di pazienti nel set completo di analisi, all'interno del gruppo di trattamento pertinente.

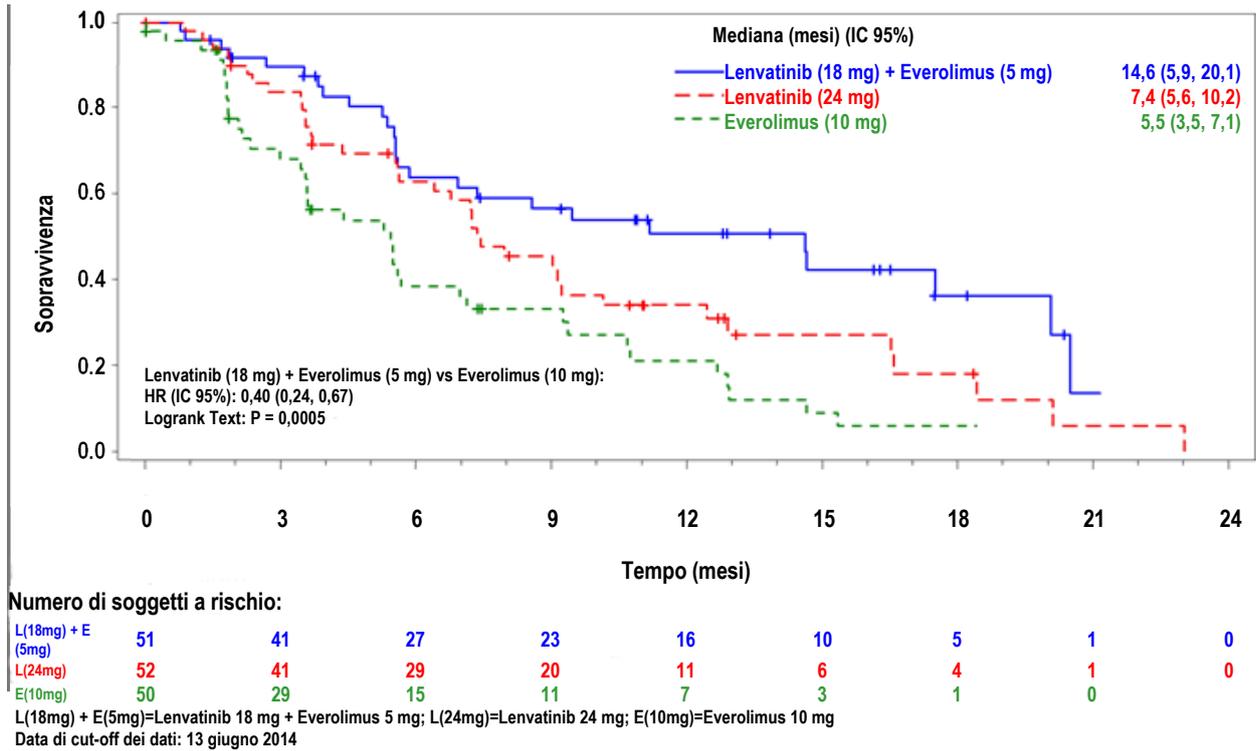
IC = intervallo di confidenza, NS = non stimabile

<sup>a</sup>Le stime puntuali si basano sul metodo di Kaplan-Meier e gli IC al 95% si basano sulla formula di Greenwood utilizzando la trasformazione log-log

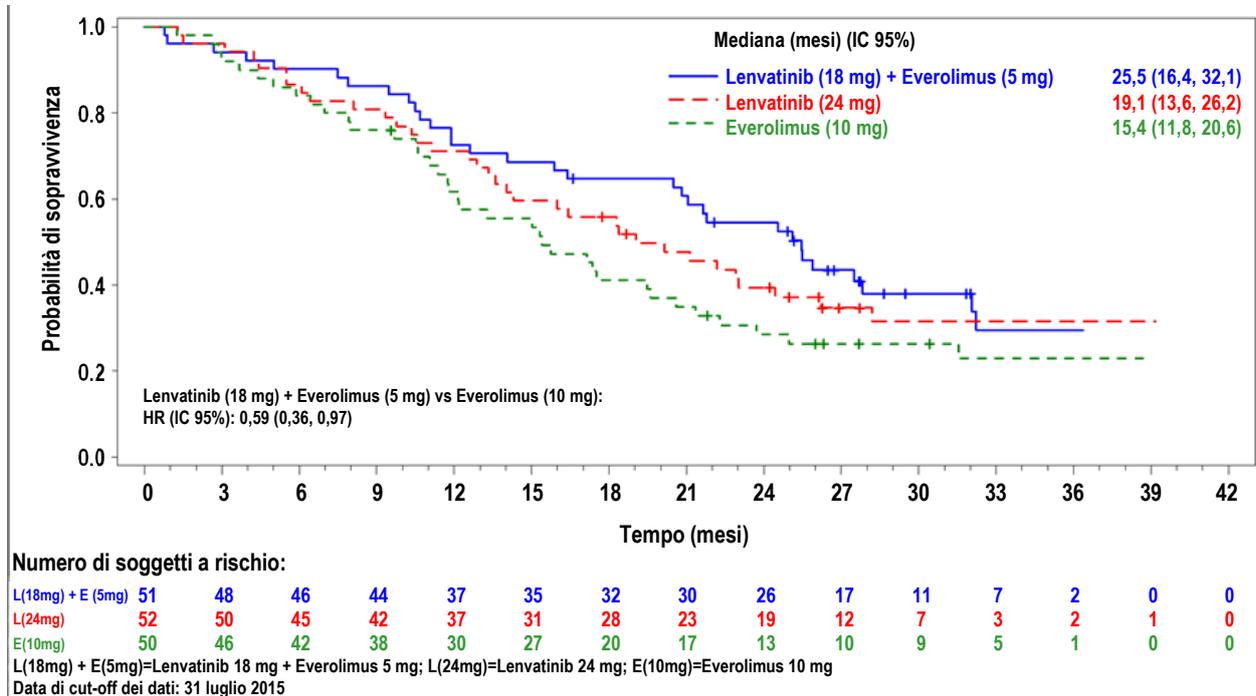
<sup>b</sup>L'hazard ratio stratificato si basa su un modello di regressione di Cox stratificato, comprendente il trattamento come covariata ed emoglobina e calcio sierico corretto come strati. Il metodo Efron è stato utilizzato per la correzione degli eventi legati.

<sup>c</sup>Data di cut-off dei dati = 31 lug 2015

**Figura 3 Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (Valutazione dello sperimentatore)**



**Figura 4 Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale**



Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con lenvatinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## Studi pediatrici

L'efficacia di lenvatinib è stata valutata, ma non stabilita, in due studi in aperto (per ulteriori informazioni sui pazienti pediatrici, vedere anche il paragrafo 5.1 dell'RCP di Lenvima):

Lo Studio 216 era uno studio di Fase 1/2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, volto a determinare la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antitumorale di lenvatinib somministrato in associazione a everolimus in pazienti pediatrici (e giovani adulti di età  $\leq 21$  anni) con tumori maligni solidi recidivanti o refrattari, compresi i tumori del sistema nervoso centrale. In totale sono stati arruolati e trattati 64 pazienti. Nella Fase 1 (definizione della dose in associazione), sono stati arruolati e trattati 23 pazienti: 5 al Livello di dose -1 (lenvatinib 8 mg/m<sup>2</sup> ed everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>) e 18 al Livello di dose 1 (lenvatinib 11 mg/m<sup>2</sup> ed everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>). La dose raccomandata (RD) dell'associazione era lenvatinib 11 mg/m<sup>2</sup> ed everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>, assunti una volta al giorno. Nella Fase 2 (espansione in associazione), 41 pazienti sono stati arruolati e trattati con la RD nelle seguenti coorti: sarcoma di Ewing (EWS, n=10), rhabdomyosarcoma (RMS, n=20) e glioma di alto grado (HGG, n=11). La misura dell'esito primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (ORR) alla Settimana 16 nei pazienti valutabili sulla base della valutazione dello sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1 o RANO (per i pazienti con HGG). Non sono state osservate risposte obiettive nelle coorti EWS e HGG; nella coorte RMS sono state osservate 2 risposte parziali (PR) per un ORR del 10% alla Settimana 16 (IC al 95%: 1,2; 31,7).

Lo Studio 231 è uno studio di Fase 2 multicentrico, in aperto, volto a valutare l'attività antitumorale e la sicurezza di lenvatinib in bambini, adolescenti e giovani adulti di età compresa tra 2 e  $\leq 21$  anni affetti da tumori solidi recidivanti o refrattari, inclusi EWS, RMS e HGG. Sono stati arruolati e trattati in totale 127 pazienti alla RD di lenvatinib (14 mg/m<sup>2</sup>) nelle seguenti coorti: EWS (n=9), RMS (n=17), HGG (n=8) e altri tumori solidi (n=9 ciascuno per glioma diffuso della linea mediana, medulloblastoma ed ependimoma; tutti gli altri tumori solidi n=66). La misura dell'esito primario di efficacia era l'ORR alla Settimana 16 nei pazienti valutabili sulla base della valutazione dello sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1 o RANO (per i pazienti con HGG). Non sono state osservate risposte obiettive nei pazienti con HGG, glioma diffuso della linea mediana, medulloblastoma o ependimoma. Sono state osservate due PR in entrambe le coorti EWS e RMS per un ORR alla Settimana 16 rispettivamente del 22,2% (IC al 95%: 2,8; 60,0) e dell'11,8% (IC al 95%: 1,5; 36,4). Cinque PR (in pazienti con sarcoma sinoviale [n=2], emangioendelioma kaposiforme [n=1], nefroblastoma o tumore di Wilms [n=1] e carcinoma a cellule chiare [n=1]) sono state osservate tra tutti gli altri tumori solidi per un ORR alla Settimana 16 del 7,7% (IC al 95%: 2,5; 17,0).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di lenvatinib sono stati studiati in soggetti adulti sani, in soggetti adulti con compromissione epatica, compromissione renale e tumori solidi.

### Assorbimento

Lenvatinib è assorbito rapidamente dopo la somministrazione orale, con  $t_{max}$  osservato in genere da 1 a 4 ore dopo la somministrazione. Il cibo non influisce sull'entità dell'assorbimento, ma rallenta la velocità dell'assorbimento. Quando è stato somministrato con il cibo in soggetti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche è risultato ritardato di 2 ore. La biodisponibilità assoluta non è stata determinata nell'uomo; tuttavia, i dati derivati da uno studio del bilancio di massa suggeriscono che sia nell'ordine dell'85%.

### Distribuzione

*In vitro* il legame di lenvatinib alle proteine plasmatiche umane è elevato e varia dal 98% al 99% (0,3-30 µg/mL, mesilato). Questo legame ha riguardato principalmente l'albumina, con un legame di minore entità all' $\alpha$ 1-glicoproteina acida e alla  $\gamma$ -globulina. Un simile legame alle proteine plasmatiche (97-99%) senza alcuna dipendenza dalle concentrazioni di lenvatinib (0,2-1,2 µg/mL) è stato osservato

nel plasma di soggetti con compromissione epatica, compromissione renale e corrispondenti soggetti sani.

*In vitro* il rapporto di concentrazione sangue-plasma di lenvatinib era compreso tra 0,589 e 0,608 (0,1-10 µg/mL, mesilato).

Gli studi *in vitro* indicano che lenvatinib è un substrato per la P-gp e la BCRP. Lenvatinib mostra attività inibitorie minime o assenti verso le attività di trasporto mediate dalla P-gp e dalla BCRP. Analogamente, non è stata osservata induzione di espressione dell'mRNA della P-gp. Lenvatinib non è un substrato per OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 o BSEP. Nel citosol epatico umano, lenvatinib non ha inibito l'attività dell'aldeide ossidasi.

Nei pazienti il volume di distribuzione apparente mediano ( $V_z/F$ ) della prima dose era compreso tra 50,5 L e 92 L ed è risultato in genere coerente tra i gruppi di dose da 3,2 mg a 32 mg. Anche l'analogo volume di distribuzione apparente mediano allo *steady-state* ( $V_z/F_{ss}$ ) è stato in genere coerente e compreso tra 43,2 L e 121 L.

### Biotrasformazione

*In vitro*, il citocromo P450 3A4 si è dimostrato l'isoforma predominante (> 80%) coinvolta nel metabolismo di lenvatinib mediato dal P450. Tuttavia, i dati *in vivo* hanno indicato che le vie non mediate dal P450 contribuiscono in una percentuale significativa al metabolismo complessivo di lenvatinib. Di conseguenza, *in vivo*, gli induttori e gli inibitori del CYP 3A4 hanno avuto un effetto minimo sull'esposizione a lenvatinib (vedere paragrafo 4.5).

Nei microsomi epatici umani, la forma demetilata di lenvatinib (M2) è stata identificata come il metabolita principale. M2' e M3', i principali metaboliti nelle feci umane, si sono formati rispettivamente da M2 e lenvatinib mediante l'aldeide ossidasi.

In campioni plasmatici raccolti fino a 24 ore dopo la somministrazione, lenvatinib costituiva il 97% della radioattività nei radiocromatogrammi del plasma, mentre il metabolita M2 ha rappresentato un ulteriore 2,5%. Sulla base dell' $AUC_{(0-inf)}$ , lenvatinib ha rappresentato il 60% e il 64% della radioattività totale rispettivamente nel plasma e nel sangue.

I dati derivati da uno studio di bilancio di massa/escrezione condotto nell'uomo indicano che lenvatinib viene ampiamente metabolizzato nell'uomo. Le principali vie metaboliche nell'uomo sono state identificate in ossidazione mediante l'aldeide ossidasi, demetilazione tramite il CYP3A4, coniugazione con glutatione con eliminazione del gruppo O-arilico (porzione clorofenilica), e combinazioni di queste vie seguite da ulteriori biotrasformazioni (ad es. glucuronidazione, idrolisi della frazione glutationica, degradazione della porzione cisteinica e riarrangiamento intramolecolare dei coniugati cisteinil-glicina e cisteina, con successiva dimerizzazione). Queste vie metaboliche *in vivo* sono in linea con i dati forniti negli studi *in vitro* che hanno utilizzato biomateriali umani.

### Studi dei trasportatori in vitro

Vedere il paragrafo sulla distribuzione.

### Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche si riducono in modo bi-esponenziale dopo il raggiungimento della  $C_{max}$ . L'emivita terminale media esponenziale di lenvatinib è di circa 28 ore.

In seguito alla somministrazione di lenvatinib radiomarcato a 6 pazienti con tumori solidi, circa i due terzi e un quarto del radiomarcatore sono stati eliminati rispettivamente nelle feci e nelle urine. Il metabolita M3 è stato l'analita predominante negli escreti (~ 17% della dose), seguito da M2' (~ 11% della dose) e da M2 (~ 4,4% della dose).

## Linearità/Non linearità

### Proporzionalità della dose e accumulo

Nei pazienti con tumori solidi a cui erano state somministrate dosi singole e ripetute di lenvatinib una volta al giorno, l'esposizione a lenvatinib ( $C_{max}$  e AUC) è aumentata in modo direttamente proporzionale alla dose somministrata, in un intervallo posologico da 3,2 a 32 mg una volta al giorno.

Lenvatinib evidenzia un accumulo minimo allo *steady state*. Nell'arco di questo intervallo, il rapporto di accumulo (Rac) mediano risultava compreso tra 0,96 (20 mg) e 1,54 (6,4 mg).

## Popolazioni speciali

### Compromissione epatica

La farmacocinetica di lenvatinib, dopo una dose singola di 10 mg, è stata valutata in 6 soggetti, ciascuno con compromissione epatica lieve e moderata (rispettivamente Child-Pugh A e Child-Pugh B). Una dose di 5 mg è stata valutata in 6 soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C). Otto soggetti sani, abbinati per caratteristiche demografiche, sono stati utilizzati come controlli e hanno ricevuto una dose di 10 mg. L'emivita mediana è risultata paragonabile tra i soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa e quelli con funzione epatica nella norma e variava da 26 a 31 ore. La percentuale della dose di lenvatinib escreta nelle urine è stata bassa in tutte le coorti (< 2,16% tra le coorti di trattamento).

L'esposizione a lenvatinib, sulla base dei dati dell' $AUC_{(0-t)}$  e dell' $AUC_{(0-inf)}$  aggiustate per la dose, è stata pari al 119%, 107% e 180% della norma per i soggetti rispettivamente con compromissione epatica lieve, moderata e severa. È stato determinato che il legame alle proteine plasmatiche nel plasma dei soggetti con compromissione epatica era simile a quello nei rispettivi soggetti sani corrispondenti e non è stata osservata nessuna dipendenza dalla concentrazione. Per le raccomandazioni posologiche, vedere paragrafo 4.2.

### Compromissione renale

La farmacocinetica di lenvatinib, dopo una dose singola di 24 mg, è stata valutata in 6 soggetti ciascuno con compromissione renale lieve, moderata e severa e confrontata con 8 soggetti sani, abbinati per caratteristiche demografiche. I soggetti con malattia renale allo stadio terminale non sono stati studiati.

L'esposizione a lenvatinib, sulla base dei dati dell' $AUC_{(0-inf)}$ , è stata pari al 101%, 90% e 122% della norma per i soggetti rispettivamente con compromissione renale lieve, moderata e severa. È stato determinato che il legame alle proteine plasmatiche nel plasma dei soggetti con compromissione renale era simile a quello nei rispettivi soggetti sani corrispondenti e non è stata osservata nessuna dipendenza dalla concentrazione. Per le raccomandazioni posologiche, vedere paragrafo 4.2.

### Età, sesso, peso, origine etnica

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, in pazienti trattati con una dose fino a 24 mg di lenvatinib una volta al giorno, l'età, il sesso, il peso e l'etnia (giapponese vs altra, caucasica vs altra) non hanno avuto effetti significativi sulla clearance (vedere paragrafo 4.2).

### Popolazione pediatrica

Sulla base di un'analisi farmacocinetica della popolazione in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni, che includeva dati di 3 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 3 anni, 28 pazienti pediatrici di età compresa tra ≥ 3 e < 6 anni e 89 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e ≤ 12 anni nell'ambito del programma pediatrico di lenvatinib, la clearance orale di lenvatinib (CL/F) è stata influenzata dal peso corporeo, ma non dall'età. I livelli di esposizione previsti in termini di area sotto

la curva allo stato stazionario (AUC<sub>ss</sub>) in pazienti pediatriche che ricevono 14 mg/m<sup>2</sup> sono risultati paragonabili a quelli dei pazienti adulti che ricevevano una dose fissa di 24 mg. In questi studi non sono state riscontrate differenze evidenti nella farmacocinetica del principio attivo lenvatinib tra pazienti pediatriche (2-12 anni), adolescenti e giovani adulti con i tipi di tumore studiati, ma i dati sui bambini sono relativamente limitati per trarre conclusioni definitive (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute (fino a 39 settimane), lenvatinib ha causato alterazioni tossicologiche in vari organi e tessuti, correlate agli effetti farmacologici attesi di lenvatinib, tra cui glomerulopatia, ipocellularità testicolare, atresia dei follicoli ovarici, alterazioni gastrointestinali, alterazioni ossee, alterazioni surrenali (ratti e cani) e lesioni arteriose (necrosi fibrinoide delle arterie, degenerazione della media o emorragia) nei ratti, nei cani e nelle scimmie cynomolgus. Livelli elevati di transaminasi, associati a segni di epatotossicità, sono stati inoltre osservati nei ratti, nei cani e nelle scimmie. Reversibilità delle alterazioni tossicologiche è stata osservata al termine di un periodo di recupero di 4 settimane in tutte le specie animali studiate.

#### Genotossicità

Lenvatinib non è risultato genotossico.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con lenvatinib.

#### Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi specifici con lenvatinib negli animali per valutare l'effetto sulla fertilità. Tuttavia, alterazioni testicolari (ipocellularità dell'epitelio seminifero) e ovariche (atresia dei follicoli) sono state osservate in studi di tossicità a dosi ripetute negli animali, a esposizioni da 11 a 15 volte (ratto) o da 0,6 a 7 volte (scimmia) l'esposizione clinica prevista (sulla base dell'AUC) alla dose umana massima tollerata. Questi effetti sono risultati reversibili al termine di un periodo di recupero di 4 settimane.

La somministrazione di lenvatinib durante l'organogenesi ha provocato embriofetali e teratogenicità nei ratti (anomalie fetali esterne e scheletriche), a esposizioni inferiori all'esposizione clinica (sulla base dell'AUC) alla massima dose umana tollerata, e nei conigli (anomalie fetali esterne, viscerali o scheletriche) sulla base della superficie corporea (mg/m<sup>2</sup>) alla dose umana massima tollerata. Questi risultati indicano che lenvatinib ha un potenziale teratogeno, probabilmente correlato alla sua attività farmacologica come agente antiangiogenico.

Lenvatinib ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte di ratto.

#### Studi di tossicità negli animali giovani

La mortalità è stata la tossicità dose-limitante nei ratti giovani, nei quali la somministrazione era stata iniziata il giorno post-natale (PND) 7 o il PND21, ed è stata osservata a esposizioni rispettivamente 125 o 12 volte inferiori rispetto all'esposizione a cui si è osservata mortalità nei ratti adulti suggerendo un aumento della sensibilità alla tossicità con l'abbassamento dell'età. Pertanto, la mortalità può essere imputata a complicanze correlate a lesioni duodenali primarie, con possibile contributo di tossicità aggiuntive negli organi bersaglio immaturi.

La tossicità di lenvatinib è stata più marcata nei ratti più giovani (somministrazione iniziata il PND7), rispetto a quelli in cui la somministrazione era iniziata il PND21 e la mortalità e alcune tossicità sono state osservate più precocemente nei ratti giovani a una dose di 10 mg/kg, rispetto ai ratti adulti che avevano ricevuto lo stesso livello di dose. Nei ratti giovani sono stati inoltre osservati ritardo di crescita, ritardo secondario dello sviluppo fisico e lesioni imputabili agli effetti farmacologici (incisivi, femore [piastra di crescita epifisaria], reni, surreni e duodeno).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Carbonato di calcio  
Mannitolo  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa  
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione  
Talco

#### Involucro della capsula

Ipromellosa  
Titanio biossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Inchiostro di stampa

Gommalacca  
Ossido di ferro nero (E172)  
Potassio idrossido  
Propilenglicole

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.  
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in poliammide/alluminio/PVC/alluminio contenente 10 capsule. Ogni scatola contiene 30, 60 o 90 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le persone che assistono il paziente non devono aprire la capsula, al fine di evitare l'esposizione ripetuta al contenuto della capsula.

#### *Preparazione e somministrazione della sospensione:*

- La sospensione può essere preparata con acqua, succo di mela o latte. Se somministrata mediante sondino per alimentazione, la sospensione deve essere preparata con acqua.

- Collocare le capsule corrispondenti alla dose prescritta (fino a 5 capsule) in un contenitore di piccole dimensioni (capacità di circa 20 mL (4 cucchiaini)) o in una siringa per somministrazione orale (20 mL); non rompere né frantumare le capsule.
- Aggiungere 3 mL di liquido nel contenitore o nella siringa per somministrazione orale. Attendere 10 minuti per consentire la dissoluzione dell'involucro della capsula (superficie esterna), quindi mescolare o agitare la miscela per 3 minuti fino a quando le capsule non sono completamente dissolte.
  - Se si utilizza una siringa per somministrazione orale, tappare la siringa, rimuovere lo stantuffo e utilizzare una seconda siringa o un contagocce calibrato per aggiungere il liquido nella prima siringa, quindi riposizionare lo stantuffo prima della miscelazione.
- Somministrare l'intero contenuto del contenitore o della siringa per somministrazione orale. La sospensione può essere somministrata dal contenitore direttamente in bocca o dalla siringa per somministrazione orale direttamente in bocca o mediante sondino per alimentazione.
- Successivamente, aggiungere altri 2 mL di liquido nel contenitore o nella siringa per somministrazione orale utilizzando una seconda siringa o un contagocce, ruotare o agitare, quindi eseguire la somministrazione. Ripetere questo passaggio per almeno due volte e fino a quando non ci sarà alcun residuo visibile per assicurarsi che tutto il medicinale venga somministrato.

Nota: la compatibilità è stata confermata per le siringhe in polipropilene e i sondini per alimentazione di almeno 5 French di diametro (tubo in polivinilcloruro o poliuretano), di almeno 6 French di diametro (tubo in silicone) e di massimo 16 French di diametro per tubi in polivinilcloruro, poliuretano o silicone.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai GmbH  
 Edmund-Rumpler-Straße 3  
 60549 Frankfurt am Main  
 Germania  
 E-mail: medinfo\_de@eisai.net

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### Kisplyx 4 mg capsule rigide

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

### Kisplyx 10 mg capsule rigide

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 2016  
 Data del rinnovo più recente: 17 giugno 2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kisplyx 4 mg capsule rigide  
lenvatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 4 mg di lenvatinib (come mesilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide  
60 capsule rigide  
90 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1128/001 (confezione da 30 capsule rigide)  
EU/1/16/1128/003 (confezione da 60 capsule rigide)  
EU/1/16/1128/004 (confezione da 90 capsule rigide)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kispplx 4 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kispplx 4 mg capsule rigide  
lenvatinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kispplx 10 mg capsule rigide  
lenvatinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di lenvatinib (come mesilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide  
60 capsule rigide  
90 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1128/002 (confezione da 30 capsule rigide)  
EU/1/16/1128/005 (confezione da 60 capsule rigide)  
EU/1/16/1128/006 (confezione da 90 capsule rigide)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kisplyx 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kisplyx 10 mg capsule rigide  
lenvatinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Kisplyx 4 mg capsule rigide Kisplyx 10 mg capsule rigide

lenvatinib

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Kisplyx e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kisplyx
3. Come prendere Kisplyx
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kisplyx
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Kisplyx e a cosa serve**

##### **Cos'è Kisplyx**

Kisplyx è un medicinale che contiene il principio attivo lenvatinib. È usato in associazione con pembrolizumab come primo trattamento per adulti con tumore renale avanzato (carcinoma a cellule renali avanzato). È usato inoltre in associazione con everolimus per trattare adulti con tumore renale avanzato, quando altri trattamenti (cosiddetta "terapia anti-VEGF") non sono stati di aiuto nell'arrestare la malattia.

##### **Come agisce Kisplyx**

Kisplyx blocca l'azione delle proteine chiamate recettori tirosin chinasi (RTK), che sono coinvolte nello sviluppo di nuovi vasi sanguigni che apportano ossigeno e sostanze nutritive alle cellule e le aiutano a crescere. Queste proteine possono essere presenti in quantità elevate nelle cellule del tumore e bloccandone la loro azione, Kisplyx può rallentare la velocità alla quale le cellule di cancro si moltiplicano e il tumore cresce e aiutare a interrompere l'apporto di sangue di cui il tumore ha bisogno.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Kisplyx**

##### **Non prenda Kisplyx**

- se è allergico a lenvatinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando (vedere il paragrafo sottostante su Contraccezione, gravidanza e allattamento).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Kisplyx se:

- ha la pressione sanguigna alta
- è una donna in grado di iniziare una gravidanza (vedere il paragrafo "Contraccezione, gravidanza e allattamento" di seguito)
- ha avuto in passato problemi al cuore o ictus

- ha problemi al fegato o ai reni
- è stato sottoposto di recente a un intervento chirurgico o a radioterapia
- deve essere sottoposto a una procedura chirurgica. Se sarà sottoposto a una procedura chirurgica maggiore, il medico può prendere in considerazione l'interruzione di Kispplx, perché Kispplx può influire sulla guarigione delle ferite. Kispplx potrà essere ripreso quando sarà stata stabilita una guarigione adeguata delle ferite.
- ha più di 75 anni di età
- appartiene a un gruppo etnico diverso da bianco o asiatico
- pesa meno di 60 kg
- ha una storia di formazione di passaggi anomali (noti come fistole) tra diversi organi nel corpo o da un organo alla pelle
- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.
- se ha o ha avuto dolore alla bocca, ai denti e/o alla mandibola, gonfiore o ulcere in bocca, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola o allentamento di un dente. Le potrà essere consigliato di sottoporsi a un controllo dentale prima di iniziare ad assumere Kispplx, perché in pazienti trattati con Kispplx è stato riportato danno all'osso mandibolare (osteonecrosi). Se si deve sottoporre a un trattamento dentale invasivo o a un intervento di chirurgia odontoiatrica, informi il dentista che è in terapia con Kispplx, soprattutto se è o è stato anche in terapia con bifosfonati per iniezione (usati per prevenire o trattare le patologie ossee).
- assume o ha assunto medicinali usati per trattare l'osteoporosi (medicinali antirassorbimento osseo) o medicinali oncologici che alterano la formazione dei vasi sanguigni (cosiddetti inibitori dell'angiogenesi), perché il rischio di danno all'osso mandibolare può essere maggiore.

Prima di prendere Kispplx, il medico può eseguire alcune analisi del sangue, ad esempio per controllare la pressione sanguigna e la funzione del fegato o dei reni e per verificare se ha bassi livelli di sali e alti livelli di ormone tireostimolante nel sangue. Il medico discuterà con lei i risultati di questi esami e deciderà se lei può ricevere Kispplx. Può essere necessario un trattamento aggiuntivo con altri medicinali, assumere una dose più bassa di Kispplx o prestare particolare attenzione a causa di un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico prima di prendere Kispplx.

#### **Condizioni alle quali è necessario fare attenzione**

La degradazione delle cellule tumorali durante il trattamento del cancro può provocare il rilascio nel sangue di sostanze che possono comportare una serie di complicazioni denominate sindrome da lisi tumorale (TLS). Tale condizione può causare alterazioni renali con esito potenzialmente fatale. Il medico la terrà in osservazione e potrà prescriverle un trattamento per ridurre tale rischio. Informi immediatamente il medico se riscontra segni di TLS (vedere paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati).

#### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Kispplx non è al momento raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

#### **Altri medicinali e Kispplx**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi preparati erboristici e medicinali senza prescrizione medica.

#### **Contracezione, gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- Utilizzi misure contraccettive altamente efficaci durante l'assunzione di questo medicinale e per almeno un mese dopo la fine del trattamento.
- Non prenda Kispplx se sta pianificando una gravidanza durante il trattamento. Questo perché può danneggiare gravemente il bambino.

- Se è in corso una gravidanza durante il trattamento con Kisplyx, informi immediatamente il medico. Il medico l'aiuterà a decidere se continuare il trattamento.
- Non allatti al seno se sta prendendo Kisplyx. Questo perché il medicinale passa nel latte materno e può danneggiare gravemente il lattante.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Kisplyx può causare effetti indesiderati che possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Eviti di guidare veicoli o di usare macchinari se avverte capogiro o stanchezza.

## **3. Come prendere Kisplyx**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose da assumere**

- La dose giornaliera raccomandata di Kisplyx è 20 mg una volta al giorno (due capsule da 10 mg) in associazione con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane o 400 mg ogni 6 settimane somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.
- La dose giornaliera raccomandata di Kisplyx è 18 mg una volta al giorno (una capsula da 10 mg e due capsule da 4 mg) in associazione a una compressa da 5 mg di everolimus una volta al giorno.
- Se ha gravi problemi al fegato o ai reni, la dose giornaliera raccomandata di Kisplyx è 10 mg una volta al giorno (1 capsula da 10 mg) in associazione a una compressa da 5 mg di everolimus una volta al giorno. Se riceve lenvatinib in associazione con pembrolizumab, il medico o il farmacista verificheranno la dose di pembrolizumab che dovrà assumere.
- Il medico può ridurre la dose se si manifestano effetti indesiderati.

### **Assunzione del medicinale**

- Può prendere le capsule con o senza cibo.
- Non apra le capsule per evitare l'esposizione al contenuto della capsula.
- Ingerisca le capsule intere con acqua. Se non è in grado di ingerire le capsule intere, è possibile preparare una miscela liquida con acqua, succo di mela o latte. La miscela liquida può essere somministrata per bocca o mediante un sondino per alimentazione. Se somministrata mediante un sondino per alimentazione, la miscela liquida deve essere preparata con acqua. Se non viene utilizzata al momento della preparazione, la miscela liquida può essere conservata in un contenitore coperto e deve essere refrigerata a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per massimo 24 ore. Agiti la miscela liquida per 30 secondi dopo averla presa dal frigorifero. Se la miscela liquida non viene utilizzata entro 24 ore dalla preparazione, deve essere gettata.  
Preparazione e somministrazione della miscela liquida:
  - Collochi le capsule intere corrispondenti alla dose prescritta (fino a 5 capsule) in un contenitore di piccole dimensioni (capienza di circa 20 mL (4 cucchiaini)) o in una siringa per somministrazione orale (20 mL); non rompa né frantumi le capsule.
  - Aggiunga 3 mL di liquido nel contenitore o nella siringa per somministrazione orale. Attenda 10 minuti per consentire lo scioglimento dell'involucro della capsula (superficie esterna), quindi mescoli o agiti la miscela per 3 minuti fino a quando le capsule non sono completamente sciolte.
    - Se la miscela liquida viene preparata in una siringa per somministrazione orale, tappi la siringa, rimuova lo stantuffo e utilizzi una seconda siringa o un contagocce per medicinali per aggiungere il liquido nella prima siringa, quindi riposizioni lo stantuffo prima di mescolare.
  - Beva la miscela liquida dal contenitore o utilizzi una siringa per somministrazione orale per assumerla direttamente in bocca o mediante un sondino per alimentazione.
  - Successivamente, aggiunga altri 2 mL di liquido nel contenitore o nella siringa per somministrazione orale utilizzando una seconda siringa o un contagocce, mescoli o agiti, quindi assumi la miscela liquida. Ripeta questo passaggio per almeno due volte e fino a

quando non ci sarà alcun segno visibile della miscela per assicurarsi che tutto il medicinale venga assunto.

- Prenda le capsule ogni giorno circa alla stessa ora.

### **Per quanto tempo prendere Kisplyx**

Di solito continuerà a prendere questo medicinale fino a quando ne otterrà un beneficio.

### **Se prende più Kisplyx di quanto deve**

Se prende più Kisplyx di quanto deve, consulti il medico o il farmacista immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale.

### **Se dimentica di prendere Kisplyx**

Non prenda una dose doppia (due dosi contemporaneamente) per compensare la dimenticanza della dose.

Quello che deve fare se dimentica di prendere la dose dipende da quanto tempo manca alla dose successiva.

- Se mancano 12 ore o più alla dose successiva: prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda. Poi prenda la dose successiva all'ora abituale.
- Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva: salti la dose dimenticata. Poi prenda la dose successiva all'ora abituale.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono comparire gli effetti indesiderati elencati di seguito.

### **Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati – può essere necessario un trattamento medico urgente:**

- sensazione di intorpidimento o debolezza su un lato del corpo, mal di testa grave, crisi epilettiche, confusione, difficoltà a parlare, alterazioni della vista o sensazione di capogiro: questi possono essere segni di ictus, sanguinamento nel cervello o l'effetto sul cervello di un grave aumento della pressione sanguigna.
- dolore o pressione al torace, dolore alle braccia, alla schiena, al collo o alla mandibola, fiato corto, battito cardiaco rapido o irregolare, tosse, colore bluastro delle labbra o delle dita, sensazione di grande stanchezza: questi possono essere segni di un problema al cuore, di un coagulo di sangue nei polmoni o di una perdita di aria dai polmoni al torace, che impedisce ai polmoni di gonfiarsi.
- dolore grave alla pancia (addome) - questo può essere dovuto alla presenza di un foro nella parete dell'intestino o a una fistola (un foro nell'intestino che collega, attraverso un passaggio simile a un tubo, a un'altra parte del corpo o della pelle).
- feci nere, simili a catrame, o sanguinanti, o emissione di sangue con la tosse - questi possono essere segni di un'emorragia interna.
- diarrea, sensazione di star male e malessere - questi sono effetti indesiderati molto comuni, che possono diventare gravi se provocano disidratazione, che può portare ad insufficienza renale. Il medico può prescrivere dei medicinali per ridurre questi effetti indesiderati.
- dolore alla bocca, ai denti e/o alla mandibola, gonfiore o ulcere in bocca, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola o allentamento di un dente; questi potrebbero essere segni di danno all'osso mandibolare (osteonecrosi).
- nausea, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari, crisi epilettica, urine torbide e stanchezza. Questi sintomi possono essere complicanze dovute ai prodotti di degradazione delle cellule tumorali che stanno morendo, note come sindrome da lisi tumorale (TLS).

**Informi immediatamente il medico se compare uno qualsiasi degli effetti indesiderati sotto elencati.**

**I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo farmaco quando viene somministrato da solo:**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di piastrine nel sangue che possono comportare lividi e difficoltà di guarigione delle ferite
- riduzione del numero di globuli bianchi del sangue
- tiroide non sufficientemente attiva (stanchezza, aumento di peso, stitichezza, sensazione di freddo, pelle secca) e alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per i livelli di ormone tireostimolante (alti)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per quanto riguarda i livelli di potassio (bassi) e i livelli di calcio (bassi)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per quanto riguarda i livelli di magnesio (bassi) e i livelli di colesterolo (alti)
- perdita dell'appetito o perdita di peso
- difficoltà a dormire
- sensazione di capogiro
- mal di testa
- sanguinamento (più comunemente sangue dal naso, ma anche altri tipi di sanguinamento, ad esempio presenza di sangue nelle urine, comparsa di lividi, sanguinamento dalle gengive o dalla parete intestinale)
- pressione sanguigna alta o bassa
- voce rauca
- nausea e vomito, stitichezza, diarrea, dolore addominale, indigestione
- bocca secca, dolorante o infiammata, senso del gusto alterato
- aumento dei livelli di lipasi e amilasi (enzimi coinvolti nella digestione)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per la funzionalità epatica
- rossore, dolore e gonfiore della pelle delle mani e dei piedi (eritrodismetesia palmo-plantare)
- eruzione cutanea
- perdita dei capelli
- mal di schiena
- dolore alle articolazioni o ai muscoli
- alterazioni nelle analisi delle urine per quanto riguarda i livelli di proteine (alti) e infezioni urinarie (urinare più spesso del solito e dolore al passaggio dell'urina)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per la funzionalità renale e insufficienza renale
- sensazione di marcata stanchezza o debolezza
- gonfiore delle gambe

**Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- perdita di liquidi corporei (disidratazione)
- segni di un ictus, tra cui sensazione di intorpidimento o debolezza su un lato del corpo, mal di testa grave, crisi epilettiche, confusione, difficoltà a parlare, alterazioni della vista o sensazione di capogiro
- palpitazioni al cuore
- problemi al cuore o coaguli di sangue nei polmoni (difficoltà a respirare, dolore al torace) o in altri organi, possono comprendere dolore o pressione al torace, dolore alle braccia, alla schiena, al collo o alla mandibola, fiato corto, battito cardiaco rapido o irregolare, tosse, colore bluastrò delle labbra o delle dita e sensazione di grande stanchezza
- fistola anale (un piccolo canale che si forma tra l'ano e la pelle circostante)
- sensazione di gonfiore o presenza di aria in eccesso
- insufficienza epatica

- sonnolenza, confusione, scarsa concentrazione, perdita di conoscenza che possono essere segni di insufficienza epatica
- infiammazione della cistifellea
- pelle secca, ispessimento e prurito della pelle
- sensazione di malessere
- un buco (perforazione) nello stomaco o nell'intestino

**Non comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- infezione dolorosa o irritazione vicino all'ano
- dolore grave nella parte superiore sinistra della pancia (addome), che può essere associato a febbre, brividi, nausea e vomito (infarto della milza)
- mini-ictus
- difficoltà grave di respirazione e dolore al torace, causati da una perdita di aria dal polmone al torace che impedisce al polmone di gonfiarsi
- infiammazione del pancreas
- infiammazione del colon (colite)
- danno al fegato
- danno all'osso mandibolare (osteonecrosi)
- problemi di guarigione delle ferite
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali

**Raro** (può interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Sindrome da lisi tumorale (TLS)

**Non nota** (i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati dall'immissione in commercio di Kisplyx, ma non è nota la frequenza con cui si verificano)

- dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)
- altri tipi di fistole (un collegamento anormale tra diversi organi nel corpo o dalla pelle a una struttura sottostante, come la gola e la trachea). I sintomi dipendono da dove è situata la fistola. Informi il medico se si manifestano sintomi nuovi o insoliti, ad esempio tosse durante la deglutizione.

**I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo farmaco quando viene somministrato in associazione a everolimus:**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di piastrine nel sangue che possono comportare lividi e difficoltà di guarigione delle ferite
- riduzione del numero di globuli bianchi del sangue
- tiroide non sufficientemente attiva (stanchezza, aumento di peso, stitichezza, sensazione di freddo, pelle secca) e alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per i livelli di ormone tireostimolante (alti)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per quanto riguarda i livelli di potassio (bassi) e i livelli di calcio (bassi)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per quanto riguarda i livelli di magnesio (bassi) e i livelli di colesterolo (alti)
- perdita dell'appetito o perdita di peso
- difficoltà a dormire
- mal di testa
- sanguinamento (più comunemente sangue dal naso, ma anche altri tipi di sanguinamento, ad esempio presenza di sangue nelle urine, comparsa di lividi, sanguinamento dalle gengive o dalla parete intestinale)
- pressione sanguigna alta
- voce rauca

- nausea e vomito, stitichezza, diarrea, dolore addominale, indigestione
- bocca dolorante o infiammata, senso del gusto alterato
- aumento dei livelli di lipasi e amilasi (enzimi coinvolti nella digestione)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per la funzionalità epatica
- rossore, dolore e gonfiore della pelle delle mani e dei piedi (eritrodismetesia palmo-plantare)
- eruzione cutanea
- mal di schiena
- dolore alle articolazioni o ai muscoli
- alterazioni nelle analisi delle urine per quanto riguarda i livelli di proteine (alti)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per la funzionalità renale e insufficienza renale
- sensazione di marcata stanchezza o debolezza
- gonfiore delle gambe

**Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- infezioni urinarie (urinare più spesso del solito e dolore al passaggio dell'urina)
- perdita di liquidi corporei (disidratazione)
- sensazione di capogiro
- palpitazioni al cuore
- problemi al cuore o coaguli di sangue nei polmoni (difficoltà a respirare, dolore al torace) o in altri organi, possono comprendere dolore o pressione al torace, dolore alle braccia, alla schiena, al collo o alla mandibola, fiato corto, battito cardiaco rapido o irregolare, tosse, colore bluastrò delle labbra o delle dita e sensazione di grande stanchezza
- pressione sanguigna bassa
- difficoltà grave di respirazione e dolore al torace, causati da una perdita di aria dal polmone al torace che impedisce al polmone di gonfiarsi
- bocca secca
- sensazione di gonfiore o presenza di aria in eccesso
- infiammazione della cistifellea
- perdita dei capelli
- sensazione di malessere
- un buco (perforazione) nello stomaco o nell'intestino

**Non comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- infezione dolorosa o irritazione vicino all'ano
- segni di un ictus, tra cui sensazione di intorpidimento o debolezza su un lato del corpo, mal di testa grave, crisi epilettiche, confusione, difficoltà a parlare, alterazioni della vista o sensazione di capogiro
- mini-ictus
- infiammazione del pancreas
- fistola anale (un piccolo canale che si forma tra l'ano e la pelle circostante)
- infiammazione del colon (colite)
- insufficienza epatica o segni di danno al fegato, tra cui pelle gialla o ingiallimento del bianco degli occhi (ittero) o sonnolenza, confusione, scarsa concentrazione
- danno all'osso mandibolare (osteonecrosi)
- pelle secca, ispessimento e prurito della pelle
- problemi di guarigione delle ferite
- altri tipi di fistole (un collegamento anormale tra diversi organi nel corpo o dalla pelle a una struttura sottostante, come la gola e la trachea). I sintomi dipendono da dove è situata la fistola. Informi il medico se si manifestano sintomi nuovi o insoliti, ad esempio tosse durante la deglutizione
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali.

**Raro** (può interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Sindrome da lisi tumorale (TLS)

**Non nota** (i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati dall'immissione in commercio di Kisplyx, ma non è nota la frequenza con cui si verificano)

- dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)

**I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo farmaco quando viene somministrato in associazione a pembrolizumab:**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di piastrine nel sangue che possono comportare lividi e difficoltà di guarigione delle ferite
- riduzione del numero di globuli bianchi del sangue
- tiroide non sufficientemente attiva (stanchezza, aumento di peso, stitichezza, sensazione di freddo, pelle secca) e alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per i livelli di ormone tireostimolante (alti)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per quanto riguarda i livelli di potassio (bassi) e i livelli di calcio (bassi)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per quanto riguarda i livelli di magnesio (bassi) e i livelli di colesterolo (alti)
- perdita dell'appetito o perdita di peso
- difficoltà a dormire
- sensazione di capogiro
- mal di testa
- sanguinamento (più comunemente sangue dal naso, ma anche altri tipi di sanguinamento, ad esempio presenza di sangue nelle urine, comparsa di lividi, sanguinamento dalle gengive o dalla parete intestinale)
- pressione sanguigna alta
- voce rauca
- nausea e vomito, stitichezza, diarrea, dolore addominale, indigestione
- bocca secca, dolorante o infiammata, senso del gusto alterato
- aumento dei livelli di lipasi e amilasi (enzimi coinvolti nella digestione)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per la funzionalità epatica
- rossore, dolore e gonfiore della pelle delle mani e dei piedi (eritrodismetesia palmo-plantare)
- eruzione cutanea
- mal di schiena
- dolore alle articolazioni o ai muscoli
- alterazioni nelle analisi delle urine per quanto riguarda i livelli di proteine (alti)
- alterazioni nei risultati delle analisi del sangue per la funzionalità renale e insufficienza renale
- sensazione di marcata stanchezza o debolezza
- gonfiore delle gambe

**Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- infezioni urinarie (urinare più spesso del solito e dolore al passaggio dell'urina)
- perdita di liquidi corporei (disidratazione)
- palpitazioni al cuore
- problemi al cuore o coaguli di sangue nei polmoni (difficoltà a respirare, dolore al torace) o in altri organi, possono comprendere dolore o pressione al torace, dolore alle braccia, alla schiena, al collo o alla mandibola, fiato corto, battito cardiaco rapido o irregolare, tosse, colore bluastrò delle labbra o delle dita e sensazione di grande stanchezza
- pressione sanguigna bassa
- infiammazione del pancreas
- infiammazione del colon (colite)
- sensazione di gonfiore o presenza di aria in eccesso
- infiammazione della cistifellea
- pelle secca, ispessimento e prurito della pelle

- perdita dei capelli
- sensazione di malessere
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali
- un buco (perforazione) nello stomaco o nell'intestino

**Non comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- infezione dolorosa o irritazione vicino all'ano
- segni di un ictus, tra cui sensazione di intorpidimento o debolezza su un lato del corpo, mal di testa grave, crisi convulsiva, confusione, difficoltà a parlare, alterazioni della vista o sensazione di capogiro
- mini-ictus
- difficoltà grave di respirazione e dolore al torace, causati da una perdita di aria dal polmone al torace che impedisce al polmone di gonfiarsi
- fistola anale (un piccolo canale che si forma tra l'ano e la pelle circostante)
- insufficienza epatica o segni di danno al fegato, tra cui pelle gialla o ingiallimento del bianco degli occhi (ittero) o sonnolenza, confusione, scarsa concentrazione
- problemi di guarigione delle ferite
- altri tipi di fistole (un collegamento anormale tra diversi organi nel corpo o dalla pelle a una struttura sottostante, come la gola e la trachea). I sintomi dipenderanno da dove è situata la fistola. Informi il medico se si manifestano sintomi nuovi o insoliti, ad esempio tosse durante la deglutizione.

**Raro** (può interessare fino a 1 persona su 1 000):

- Sindrome da lisi tumorale (TLS)

**Non nota** (i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati dall'immissione in commercio di Kispilyx, ma non è nota la frequenza con cui si verificano)

- dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Kispilyx**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad." e sul blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Kisplyx

- Il principio attivo è lenvatinib.
  - Kisplyx 4 mg capsule rigide: - ogni capsula rigida contiene 4 mg di lenvatinib (come mesilato).
  - Kisplyx 10 mg capsule rigide: - ogni capsula rigida contiene 10 mg di lenvatinib (come mesilato).
- Gli altri componenti sono carbonato di calcio, mannitolo, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, talco. L'involucro della capsula contiene ipromellosa, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172). L'inchiostro di stampa contiene gommalacca, ossido di ferro nero (E172), potassio idrossido e propilenglicole.

### Descrizione dell'aspetto di Kisplyx e contenuto della confezione

- Kisplyx 4 mg capsula rigida: corpo di colore rosso-giallastro e testa di colore rosso-giallastro, di circa 14,3 mm di lunghezza, con impresso in inchiostro nero "C" sulla testa e "LENV 4 mg" sul corpo.
- Kisplyx 10 mg capsula rigida: corpo di colore giallo e testa di colore rosso-giallastro, di circa 14,3 mm di lunghezza, con impresso in inchiostro nero "C" sulla testa e "LENV 10 mg" sul corpo.
- Le capsule sono fornite in blister con foglio di copertura in alluminio con apertura a spinta, in confezioni di cartone da 30, 60 o 90 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Ewopharma AG atstovybė  
Tel: + 370 5 2430444

#### **България**

Ewopharma AG  
Тел.: + 359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6015540

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

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

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel.: + 356 21343270

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.