

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisplyx 4 mg capsule
Kisplyx 10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kisplyx 4 mg capsule

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

Kisplyx 10 mg capsule

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Kisplyx 4 mg capsule

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

Kisplyx 10 mg capsule

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

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Kisplyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat:

- în asociere cu pembrolizumab ca tratament de primă linie (vezi pct. 5.1).
- în asociere cu everolimus, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Kisplyx în asociere cu pembrolizumab ca tratament de primă linie

Doza recomandată de lenvatinib este de 20 mg (două capsule de 10 mg) pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab fie de 200 mg la fiecare trei săptămâni, fie de 400 mg la fiecare șase săptămâni, administrat ca perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 de minute. Doza zilnică de lenvatinib trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate. Tratamentul cu lenvatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până

la apariția unei toxicități inacceptabile. Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat până la progresia bolii, până la apariția unei toxicități inacceptabile sau pe durata maximă a terapiei, conform specificațiilor pentru pembrolizumab.

Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru pembrolizumab pentru informații complete privind doza de pembrolizumab.

Kisplyx în asociere cu everolimus ca tratament de linie a doua

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

Vezi RCP pentru everolimus pentru informații complete privind doza de everolimus.

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

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

Ajustarea dozei și oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib

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

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

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

Tabelul 1 Modificări ale dozei pentru doza zilnică recomandată de lenvatinib^a

	Doza de lenvatinib în asociere cu pembrolizumab	Doza de lenvatinib în asociere cu everolimus
Doza zilnică recomandată	20 mg pe cale orală, o dată pe zi (două capsule de 10 mg)	18 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + două capsule de 4 mg)
Prima reducere a dozei	14 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg)	14 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg)
A doua reducere a dozei	10 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg)	10 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg)
A treia reducere a dozei	8 mg pe cale orală, o dată pe zi (două capsule de 4 mg)	8 mg pe cale orală, o dată pe zi (două capsule de 4 mg)

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

Când sunt utilizate în asociere cu pembrolizumab, unul dintre medicamente sau ambele medicamente trebuie întrerupte după cum este necesar. Lenvatinib trebuie întrerupt, redus la administrarea dozelor sau oprit permanent după cum este necesar. Întrerupeți sau opriți permanent tratamentul cu

pembrolizumab conform instrucțiunilor din RCP pentru pembrolizumab. Nu se recomandă nicio reducere a dozei pentru pembrolizumab.

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

În cazul toxicităților despre care se consideră că sunt asociate atât cu lenvatinib, cât și cu everolimus, doza de lenvatinib trebuie redusă (vezi Tabelul 1) înainte de a reduce doza de everolimus.

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

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

Tabelul 2 Reacții adverse care impun modificarea dozei de lenvatinib

Reacție adversă	Severitate	Acțiune	Doză redusă și reluarea lenvatinibului
Hipertensiune arterială	Gradul 3 (în pofida unei terapii antihipertensive optime)	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0, 1 sau 2. Vezi îndrumările detaliate din Tabelul 3, pct. 4.4.
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Proteinurie	≥ 2 g / 24 ore	Întrerupere	Se rezolvă până la mai puțin de 2 g / 24 ore
Sindrom nefrotic	-----	Oprire permanentă	Nu se reia
Afectarea funcției renale sau insuficiență renală	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau nivelul inițial
	Gradul 4*	Oprire permanentă	Nu se reia
Disfuncție cardiacă	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
SEPR/SLPR	Orice grad	Întrerupere	Luați în considerare reluarea administrării dacă se rezolvă până la gradul 0-1
Hepatotoxicitate	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4*	Oprire permanentă	Nu se reia
Tromboembolie arterială	Orice grad	Oprire permanentă	Nu se reia
Hemoragie	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Perforație sau fistulă gastro-intestinală	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Fistulă non-gastro-intestinală	Gradul 4	Oprire permanentă	Nu se reia
Prelungirea intervalului QT	>500 ms	Întrerupere	Se rezolvă până la <480 ms sau revenire la valorile inițiale
Diaree	Gradul 3	Întrerupere	Se rezolvă până la gradul 0-1 sau valorile inițiale
	Gradul 4 (în pofida gestionării medicale)	Oprire permanentă	Nu se reia

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

Grupuri speciale de pacienți

Pentru informații privind experiența clinică cu tratamentul în asociere cu lenvatinib și pembrolizumab, vezi pct. 4.8.

Pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, cu hipertensiune arterială la momentul inițial sau cu insuficiență renală par să aibă o tolerabilitate redusă la lenvatinib (vezi pct. 4.8).

Nu sunt disponibile date pentru asocierea lenvatinibului cu everolimus pentru majoritatea grupurilor speciale de pacienți. Următoarele informații sunt derivate din experiența clinică cu lenvatinib în monoterapie la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD; vezi RCP pentru Lenvima).

Toți pacienții, cu excepția celor cu insuficiență hepatică sau renală severă (vezi mai jos) trebuie să înceapă tratamentul cu doza recomandată de lenvatinib 20 mg și pembrolizumab sau de lenvatinib 18 mg și everolimus 5 mg o dată pe zi, administrată conform indicațiilor, care trebuie ajustată ulterior în funcție de tolerabilitatea individuală.

Pacienți cu hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie atent controlată înaintea începerii tratamentului cu lenvatinib și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Sunt disponibile date limitate pentru asocierea lenvatinibului cu pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale din asociere pe baza funcției hepatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), doza inițială de lenvatinib recomandată este de 10 mg pe cale orală, o dată pe zi. Consultați RCP pentru pembrolizumab privind dozarea la pacienții cu insuficiență hepatică. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală. Asocierea trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul (vezi pct. 4.8).

Nu sunt disponibile date pentru asocierea lenvatinibului cu everolimus pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale din asociere pe baza funcției hepatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), doza inițială de lenvatinib recomandată este de 10 mg o dată pe zi, în asociere cu doza de everolimus recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, din RCP pentru everolimus. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală. Asocierea trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției renale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, doza inițială recomandată este de lenvatinib 10 mg o dată pe zi. Consultați RCP pentru pembrolizumab sau everolimus privind dozarea la pacienții cu insuficiență renală. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu boală renală în stadiul terminal, prin urmare administrarea lenvatinib la acești pacienți nu este recomandată. (vezi pct. 4.8).

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lenvatinibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și < 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Lenvatinib nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani din cauza preocupărilor privind siguranța, identificate în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

Origine etnică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de rasă (vezi pct. 5.2). Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8.

Greutate corporală sub 60 kg

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de greutatea corporală. Datele disponibile privind tratamentul cu lenvatinib în asociere cu everolimus la pacienți cu CRC cu greutate corporală sub 60 kg sunt limitate (vezi pct. 4.8).

Status de performanță

Pacienții cu un status de performanță ECOG (Grupul estic de cooperare în oncologie) mai mare sau egal cu 2 au fost excluși din Studiul 205 privind CRC (vezi pct. 5.1). Pacienții cu un KPS (status de performanță Karnofsky) < 70 au fost excluși din Studiul 307 (CLEAR). Raportul beneficiu-risc nu a fost evaluat la acești pacienți.

Mod de administrare

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

Capsulele de lenvatinib pot fi înghițite întregi, cu apă sau administrate sub formă de suspensie preparată prin dispersarea integrală a capsulei (capsulelor) în apă, suc de mere sau lapte. Suspensia poate fi administrată oral sau printr-un tub enteral. Dacă se administrează prin tub enteral, suspensia trebuie preparată folosind apă (vezi pct. 6.6 pentru prepararea sau administrarea suspensiei).

Dacă nu este administrată la momentul preparării, suspensia de lenvatinib poate fi păstrată într-un recipient acoperit și trebuie ținută la frigider la temperaturi între 2 °C și 8 °C, timp de maximum 24 de ore. După scoaterea din frigider, suspensia trebuie agitată înainte de utilizare, timp de aproximativ 30 de secunde. Dacă nu se administrează în decurs de 24 de ore, suspensia trebuie aruncată.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib s-a raportat hipertensiune arterială, care a apărut de obicei în faza inițială a tratamentului (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială (TA) trebuie atent controlată înainte de tratamentul cu lenvatinib și, în cazul în care se cunoaște faptul că pacienții sunt hipertensivi, acestora trebuie să li se administreze o doză stabilă de tratament antihipertensiv timp de cel puțin o săptămână înainte de începerea tratamentului cu lenvatinib. Au fost semnalate complicații severe ale hipertensiunii arteriale insuficient controlate, inclusiv disecție de aortă. Detectarea precoce

și managementul eficace al hipertensiunii arteriale sunt importante pentru a reduce la minimum necesitatea de a întrerupe și de a diminua doza de lenvatinib. Tratamentul antihipertensiv trebuie început imediat după confirmarea TA crescute. TA trebuie monitorizată după o săptămână de tratament cu lenvatinib, apoi la fiecare 2 săptămâni pentru primele 2 luni și apoi lunar. Tratamentului antihipertensiv trebuie selectat pentru fiecare pacient în parte, în funcție de circumstanțele clinice specifice acestuia, conform practicii medicale uzuale. Pentru pacienți anterior normotensivi, monoterapia cu una dintre clasele de medicamente antihipertensive trebuie începută atunci când se observă creșterea tensiunii arteriale. Pentru pacienții cărora li se administrează deja un medicament antihipertensiv, se poate crește doza medicamentului utilizat în mod curent sau trebuie adăugat(e) unul sau mai multe medicamente dintr-o clasă diferită de antihipertensive. Atunci când este necesar, abordarea terapeutică a hipertensiunii arteriale trebuie efectuată conform recomandărilor din Tabelul 3.

Tabelul 3 Abordarea terapeutică recomandată pentru hipertensiunea arterială

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

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării lenvatinib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Proteinurie

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib s-a raportat proteinurie, care apare de obicei în faza inițială a tratamentului (vezi pct. 4.8). Concentrația de proteine în urină trebuie monitorizată periodic. Dacă se detectează proteinurie $\geq 2+$ pe bandelele urinare, pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2). La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au fost raportate cazuri de sindrom nefrotic. Tratamentul cu lenvatinib trebuie oprit în cazul apariției sindromului nefrotic.

Insuficiența renală și afectarea funcțiilor renale

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

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

Disfuncție cardiacă

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

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

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

Hepatotoxicitate

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

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

Tromboembolie arterială

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

Hemoragie

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

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

Perforație gastro-intestinală și formare de fistule gastro-intestinale

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

Fistule non-gastro-intestinale

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

Prelungirea intervalului QT

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

Tulburările electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia, cresc riscul de prelungire a intervalului QT, prin urmare anomaliile electrolitice trebuie monitorizate și corectate la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. În timpul tratamentului trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a ECG-ului și a electroliților (magneziu, potasiu și calciu). Calcemia trebuie

monitorizată cel puțin lunar și calciul trebuie înlocuit după necesități în timpul tratamentului cu lenvatinib. Administrarea de lenvatinib trebuie întreruptă sau doza ajustată după necesități în funcție de severitate, prezența modificărilor ECG și persistența hipocalcemiei.

Afectarea supresiei hormonului de stimulare tiroidiană/disfuncție tiroidiană

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

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

Diaree

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

Complicații la vindecarea plăgilor

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

Osteonecroza de maxilar (ONM)

Au fost raportate cazuri de ONM la pacienți tratați cu lenvatinib. Au fost raportate câteva cazuri la pacienți care au utilizat tratament anterior sau concomitent cu terapie antiresorbtivă osoasă și/sau cu alți inhibitori ai angiogenezei, de exemplu bevacizumab, TKI, inhibitori mTOR. Prin urmare, este necesară utilizarea cu prudență a lenvatinibului concomitent sau secvențial cu terapia antiresorbtivă și/sau cu alți inhibitori ai angiogenezei.

Procedurile dentare invazive sunt un factor de risc identificat. Înainte de administrarea tratamentului cu lenvatinib, trebuie luate în considerare examinarea dentară și asistența stomatologică preventivă adecvată. Procedurile dentare invazive trebuie evitate, dacă este posibil, la pacienți cărora li s-a administrat anterior sau li se administrează intravenos bifosfonați (vezi pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Lenvatinib poate cauza SLT, care poate fi letal. Factorii de risc pentru SLT sunt, dar nu se limitează la: încărcătură tumorală mare, insuficiență renală preexistentă și deshidratare. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratați conform indicațiilor clinice, avându-se în vedere hidratarea profilactică.

Grupuri speciale de pacienți

Datele disponibile privind pacienții de origine etnică diferită de cea caucaziană sau asiatică și la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate. Lenvatinib trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți,

având în vedere tolerabilitatea redusă la lenvatinib în cazul pacienților asiatici și vârstnici (vezi pct. 4.8).

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

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra lenvatinibului

Medicamente chimioterapeutice

Administrarea concomitentă a lenvatinibului, carboplatinei și paclitaxelului nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii oricăreia dintre aceste 3 medicamente. De asemenea, farmacocinetica lenvatinibului nu a fost afectată semnificativ de tratamentul concomitent cu everolimus la pacienții cu CRC.

Efectul lenvatinibului asupra altor medicamente

Substraturi CYP3A4

Un studiu clinic privind interacțiunile medicament-medicament (drug-drug interaction, DDI) la pacienții cu cancer a arătat că concentrațiile plasmatice ale midazolam (un substrat sensibil al CYP3A și gp P) nu s-au modificat în prezența lenvatinib. De asemenea, farmacocinetica everolimusului nu a fost afectată semnificativ de tratamentul concomitent cu lenvatinib la pacienții cu CRC.

De aceea, nu este de așteptat să se producă interacțiuni medicament-medicament semnificative între lenvatinib și alte substraturi ale CYP3A4/gp P.

Contraceptive orale

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

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

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al lenvatinibului se bazează pe datele combinate de la 497 de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib în asociere cu pembrolizumab, inclusiv Studiul 307 (CLEAR); date cumulate de la 623 de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib în asociere cu everolimus: de la 458 de pacienți cu CTD și de la 496 de pacienți cu CHC tratați cu lenvatinib în monoterapie.

Lenvatinib în asociere cu pembrolizumab în CRC

Profilul de siguranță al lenvatinibului în asociere cu pembrolizumab se bazează pe datele de la 497 de pacienți cu CRC. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (apărute la $\geq 30\%$ dintre pacienți) au fost diaree (61,8%), hipertensiune arterială (51,5%), fatigabilitate (47,1%), hipotiroidism (45,1%), apetit alimentar scăzut (42,1%), greață (39,6%), stomatită (36,6%), proteinurie (33,0%), disfonie (32,8%) și artralgie (32,4%).

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$) grave (gradul ≥ 3) au fost hipertensiune arterială (26,2%), creșterea lipazei (12,9%), diaree (9,5%), proteinurie (8,0%), amilază crescută (7,6%), scădere în greutate (7,2%) și fatigabilitate (5,2%).

Tratamentul cu lenvatinib, pembrolizumab sau cu ambele a fost oprit permanent ca urmare a unei reacții adverse la 33,4% dintre pacienți; 23,7% lenvatinib și 12,9% ambele medicamente. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 1\%$) care au condus la oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib, pembrolizumab sau cu ambele medicamente au fost infarct miocardic (2,4%), diaree (2,0%), proteinurie (1,8%) și erupție cutanată (1,4%). Reacțiile adverse care au dus cel mai frecvent la oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib ($\geq 1\%$) au fost infarct miocardic (2,2%), proteinurie (1,8%) și diaree (1,0%).

Administrarea dozelor de lenvatinib, pembrolizumab sau ambele medicamente ca urmare a unei reacții adverse a fost întreruptă la 80,1% dintre pacienți; tratamentul cu lenvatinib a fost întrerupt la 75,3% dintre pacienți, iar tratamentul cu ambele medicamente a fost întrerupt la 38,6% dintre pacienți. Doza de lenvatinib a fost redusă la 68,4% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$) care au dus la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu lenvatinib au fost diaree (25,6%), hipertensiune arterială (16,1%), proteinurie (13,7%), fatigabilitate (13,1%), apetit alimentar scăzut (10,9%), sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP) (10,7%), greață (9,7%), astenie (6,6%), stomatită (6,2%), creșterea lipazei (5,6%) și vărsături (5,6%).

Lenvatinib în asociere cu everolimus în CRC

Profilul de siguranță al lenvatinibului în asociere cu everolimus se bazează pe datele provenite de la 623 pacienți.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (apărute la $\geq 30\%$ dintre pacienți) au fost diaree (69,0%), fatigabilitate (41,9%), hipertensiune (41,7%), apetit alimentar scăzut (41,6%), stomatită (40,6%), greață (38,8%), proteinurie (34,2%), vărsături (32,7%) și greutate corporală scăzută (31,3%). Cele mai frecvente reacții adverse (≥ 5) severe (de grad ≥ 3) au fost hipertensiune (19,3%), diaree (13,8%), proteinurie (8,8%), fatigabilitate (7,1%), apetit alimentar scăzut (6,3%) și greutate corporală scăzută (5,8%).

Tratamentul cu lenvatinib, everolimus sau cu ambele medicamente a fost oprit ca urmare a unei reacții adverse la 27,0% dintre pacienți; 21,7% tratați cu lenvatinib și 18,7% tratați cu ambele medicamente. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 1\%$) care au condus la oprirea a tratamentului cu lenvatinib, cu everolimus sau cu ambele medicamente au fost proteinurie (2,7%), diaree (1,0%) și apetit alimentar scăzut (1,0%). Reacția adversă care a dus cel mai frecvent la oprirea tratamentului cu lenvatinib ($\geq 1\%$) a fost infarct miocardic (2,1%).

Administrarea dozelor de lenvatinib, everolimus sau ambele medicamente a fost întreruptă ca urmare a unei reacții adverse la 82,2% dintre pacienți; la pacienții pentru care au fost colectate date despre modificările individuale ale medicamentelor, tratamentul cu lenvatinib a fost întrerupt la 74,3%, iar tratamentul cu ambele medicamente a fost întrerupt la 71,9% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$) care au dus la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu lenvatinib au fost diaree (30,4%), fatigabilitate (15,3%), proteinurie (14,7%), apetit alimentar scăzut (13,4%), stomatită (13,2%), greață (10,9%), vărsături (10,2%), hipertensiune arterială (9,2%), astenie (7,9%), trombocitopenie (5,7%) și greutate corporală scăzută (5,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice și raportate la utilizarea lenvatinib după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 4. Reacțiile adverse despre care se cunoaște că apar în cazul tratamentului cu lenvatinib sau cu medicamentele componente ale tratamentului în asociere administrate în monoterapie pot apărea în timpul tratamentului cu aceste medicamente administrate în asociere, chiar dacă nu au fost raportate în studiile clinice la administrarea tratamentului în asociere.

Pentru informații suplimentare privind siguranța în cazul administrării de lenvatinib în asociere, vezi RCP pentru respectivele medicamente componente ale tratamentului în asociere.

Frecvențele sunt definite astfel:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

Tabelul 4 Reacții adverse raportate la pacienți tratați cu lenvatinib^s

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	În cazul monoterapiei cu lenvatinib	În cazul asocierii cu everolimus	În cazul asocierii cu pembrolizumab
Infecții și infestări			
Foarte frecvente	Infecție a tractului urinar		
Frecvente		Infecție a tractului urinar	Infecție a tractului urinar

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	În cazul monoterapiei cu lenvatinib	În cazul asocierii cu everolimus	În cazul asocierii cu pembrolizumab
Mai puțin frecvente	Abces perineal	Abces perineal	Abces perineal
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	Trombocitopenie [‡] Limfopenie [‡] Leucopenie [‡] Neutropenie [‡]	Trombocitopenie [‡] Limfopenie [‡] Leucopenie [‡] Neutropenie [‡]	Trombocitopenie [‡] Limfopenie [‡] Leucopenie [‡] Neutropenie [‡]
Mai puțin frecvente	Infarct splenic		
Tulburări endocrine			
Foarte frecvente	Hipotiroidism* Creștere a concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană* [‡]	Hipotiroidism* Creștere a concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană* [‡]	Hipotiroidism* Creștere a concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană* [‡]
Frecvente			Insuficiență suprarenală
Mai puțin frecvente	Insuficiență suprarenală	Insuficiență suprarenală	
Tulburări metabolice și de nutriție			
Foarte frecvente	Hipocalcemie* [‡] Hipopotasemie [‡] Hipomagneziemie [‡] Hipercolesterolemie [‡] Scădere ponderală Scădere a apetitului alimentar	Hipocalcemie [‡] Hipopotasemie [‡] Hipomagneziemie [‡] Hipercolesterolemie* [‡] Scădere ponderală Scădere a apetitului alimentar	Hipocalcemie [‡] Hipopotasemie [‡] Hipomagneziemie [‡] Hipercolesterolemie* [‡] Scădere ponderală Scădere a apetitului alimentar
Frecvente	Deshidratare	Deshidratare	Deshidratare
Rare	Sindrom de liză tumorală [†]	Sindrom de liză tumorală [†]	Sindrom de liză tumorală [†]
Tulburări psihice			
Foarte frecvente	Insomnie	Insomnie	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	Amețeli Cefalee Disgeuzie	Cefalee Disgeuzie	Amețeli Cefalee Disgeuzie
Frecvente	Accident vascular cerebral [†]	Amețeli	
Mai puțin frecvente	Sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară Monopareză Atac ischemic tranzitoriu	Accident vascular cerebral [†] Atac ischemic tranzitoriu	Accident vascular cerebral Sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară Atac ischemic tranzitoriu
Tulburări cardiace			
Frecvente	Infarct miocardic ^{a,†} Insuficiență cardiacă Interval QT prelungit pe electrocardiogramă Frație de ejeție scăzută	Infarct miocardic ^{a,†} Insuficiență cardiacă [†] Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	Infarct miocardic ^a Interval QT prelungit pe electrocardiogramă
Mai puțin frecvente		Frație de ejeție scăzută	Insuficiență cardiacă [†] Frație de ejeție scăzută
Tulburări vasculare			
Foarte frecvente	Hemoragie ^{b,*,†} Hipertensiune arterială ^{c,*} Hipotensiune arterială	Hemoragie ^{b,*,†} Hipertensiune arterială ^{c,*}	Hemoragie ^{b,*,†} Hipertensiune arterială ^{c,*}
Frecvente		Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială
Cu frecvență necunoscută	Anevrisme și disecții arteriale	Anevrisme și disecții arteriale	Anevrisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Foarte frecvente	Disfonie	Disfonie	Disfonie
Frecvente	Embolie pulmonară [†]	Embolie pulmonară	Embolie pulmonară

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	În cazul monoterapiei cu lenvatinib	În cazul asocierii cu everolimus	În cazul asocierii cu pembrolizumab
		Pneumotorax	
Mai puțin frecvente	Pneumotorax		Pneumotorax
Tulburări gastro-intestinale			
Foarte frecvente	Diaree* Dureri gastro-intestinale și abdominale ^d Vărsături Greață Inflamație la nivelul cavității bucale ^e Durere la nivelul cavității bucale ^{e f} Constipație Dispepsie Xerostomie Lipazemie crescută [‡] Amilazemie crescută [‡]	Diaree* Dureri gastro-intestinale și abdominale ^d Vărsături Greață Inflamație la nivelul cavității bucale ^{e e} Durere la nivelul cavității bucale ^{e f} Constipație Dispepsie Lipazemie crescută [‡] Amilazemie crescută [‡]	Diaree* Dureri gastro-intestinale și abdominale ^d Vărsături Greață Inflamație la nivelul cavității bucale ^{e e} Durere la nivelul cavității bucale ^{e f} Constipație Dispepsie Xerostomie Lipazemie crescută [‡] Amilazemie crescută [‡]
Frecvente	Fistulă anală Flatulență Perforație gastro-intestinală	Xerostomie Flatulență Perforație gastro-intestinală	Pancreatită ^g Colită Flatulență Perforație gastro-intestinală
Mai puțin frecvente	Pancreatită ^g Colită	Pancreatită ^g Fistulă anală Colită	Fistulă anală
Tulburări hepatobiliare			
Foarte frecvente	Bilirubinemie crescută ^{*,‡} Hipoalbuminemie ^{*,‡} Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei ^{*,‡} Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei ^{*,‡} Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline [‡] Valori serice crescute ale gamma-glutamiltransferazei [‡]	Hipoalbuminemie ^{*,‡} Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei ^{*,‡} Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei ^{*,‡} Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline	Bilirubinemie crescută [‡] Hipoalbuminemie [‡] Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei ^{*,‡} Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei ^{*,‡} Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline
Frecvente	Insuficiență hepatică ^{h,†} Encefalopatie hepatică ^{i,†} Colecistită Funcție hepatică anormală	Colecistită Funcție hepatică anormală Valori serice crescute ale gamma-glutamiltransferazei Bilirubinemie crescută ^{*,‡}	Colecistită Funcție hepatică anormală Valori serice crescute ale gamma-glutamiltransferazei
Mai puțin frecvente	Afectare hepatocelulară/hepatită ^j	Insuficiență hepatică ^{h,†} Encefalopatie hepatică ⁱ	Insuficiență hepatică ^{h,†} Encefalopatie hepatică ⁱ Afectare hepatocelulară/hepatită ^j
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Foarte frecvente	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Erupție cutanată tranzitorie Alopecie	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Erupție cutanată tranzitorie	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Erupție cutanată tranzitorie
Frecvente	Hipercheratoză	Alopecie	Hipercheratoză

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	În cazul monoterapiei cu lenvatinib	În cazul asocierii cu everolimus	În cazul asocierii cu pembrolizumab
			Alopecie
Mai puțin frecvente		Hipercheratoză	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Foarte frecvente	Durere lombară Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletală	Durere lombară Artralgie	Durere lombară Artralgie Mialgie Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletală
Frecvente		Mialgie Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletală	
Mai puțin frecvente	Osteonecroză de maxilar	Osteonecroză de maxilar	
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Foarte frecvente	Proteinurie* Creatininemie crescută [‡]	Proteinurie* Creatininemie crescută [‡]	Proteinurie* Creatininemie crescută [‡]
Frecvente	Insuficiență renală ^{k,*,†} Afectare renală* Uremie crescută	Insuficiență renală ^{k,*,†} Afectare renală* Uremie crescută	Insuficiență renală ^{k,*} Uremie crescută
Mai puțin frecvente	Sindrom nefrotic		Sindrom nefrotic Afectare renală*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	Fatigabilitate Astenie Edem periferic	Fatigabilitate Astenie Edem periferic	Fatigabilitate Astenie Edem periferic
Frecvente	Stare generală de rău	Stare generală de rău	Stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Vindecare îngreunată	Vindecare îngreunată Fistulă non-gastro-intestinală ^l	Vindecare îngreunată Fistulă non-gastro-intestinală ^l
Cu frecvență necunoscută	Fistulă non-gastro-intestinală ^l		

§: Frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 4 pot să nu fie pe deplin atribuibile numai lenvatinibului, ci pot exista contribuții ale bolii de bază sau ale altor medicamente utilizate în asocierie.

*: Pentru o caracterizare mai detaliată, vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate.

†: Include cazuri cu evoluție letală.

‡: Frecvență bazată pe datele de laborator

Au fost asociați următorii termeni:

a: Infarctul miocardic include infarct miocardic și infarct miocardic acut.

b: Include toți termenii referitori la hemoragie:

Termenii referitori la hemoragie care au apărut la 5 sau mai mulți pacienți cu CRC în tratamentul cu lenvatinib și pembrolizumab au fost: epistaxis, hematurie, contuzie, sângerări gingivale, hemoragie rectală, hemoptizie, echimoză și hematochezie.

c: Hipertensiunea arterială include: hipertensiune arterială, puseuri hipertensive, tensiune arterială diastolică crescută, hipertensiune arterială ortostatică și valori crescute ale tensiunii arteriale.

d: Durerea gastro-intestinală și durerea abdominală includ: disconfort abdominal, durere abdominală, durere la nivelul părții inferioare a abdomenului, durere la nivelul părții superioare a abdomenului, sensibilitate abdominală, disconfort epigastric și durere gastro-intestinală.

e: Inflamația la nivelul cavității bucale include: stomatită aftoasă, ulcer aftos, eroziune gingivală, ulcerare gingivală, vezicule ale mucoasei bucale, stomatită, glosită, ulcerării bucale și inflamații ale mucoasei.

f: Durerea la nivelul cavității bucale include: durere la nivelul cavității bucale, glosodinie, durere gingivală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană și disconfort la nivelul limbii.

g: Pancreatita include: pancreatită și pancreatită acută.

h: Insuficiența hepatică include: insuficiență hepatică, insuficiență hepatică acută și insuficiență hepatică cronică.

i: Encefalopatia hepatică include: encefalopatie hepatică, comă hepatică, encefalopatie metabolică și encefalopatie.

j: Afectare hepatocelulară și hepatită includ: afectare hepatică indusă de medicamente, steatoză hepatică și afectare hepatică colestatică.

- k: Insuficiența renală include: insuficiență prerenală acută, insuficiență renală, insuficiență renală acută, afectare acută a funcției renale și necroză tubulară renală.
- l: Cazurile de fistulă non-gastro-intestinală includ fistule apărute în afara stomacului și a intestinelor, de exemplu, fistule traheale, traheoesofagiene, esofagiene, cutanate și fistule de tract genital feminin.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului CLEAR (vezi pct. 5.1), hipertensiunea arterială a fost raportată la 56,3% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și la 42,6% dintre pacienții din grupul tratat cu sunitinib. Frecvența hipertensiunii arteriale ajustată la expunere a fost de 0,65 episoade per an-pacient în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și de 0,73 episoade per an-pacient în grupul tratat cu sunitinib. Timpul median până la debut la pacienții tratați cu lenvatinib plus pembrolizumab a fost de 0,7 luni. Reacțiile de gradul 3 sau mai mult s-au produs la 28,7% din grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab comparativ cu 19,4% din grupul tratat cu sunitinib. La 16,8% dintre pacienții cu hipertensiune arterială a fost modificată doza de lenvatinib (la 9,1% administrarea dozei a fost întreruptă și la 11,9% doza a fost redusă). La 0,9% dintre pacienți, hipertensiunea arterială a dus la oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, hipertensiunea arterială a fost raportată la 42,5% dintre pacienți (incidența hipertensiunii arteriale de gradul 3 sau gradul 4 a fost de 19,7%). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, hipertensiunea arterială a dus la modificarea dozei de lenvatinib la 9,8% dintre pacienți (la 5,3% doza a fost redusă și la 6,2% administrarea dozei a fost întreruptă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza hipertensiunii arteriale a fost înregistrată la 0,9% dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor de hipertensiune arterială a fost de 0,5 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

Proteinurie (vezi pct. 4.4)

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, proteinuria a fost raportată la 34,8% dintre pacienți (9,0% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, proteinuria a dus la modificarea dozei de lenvatinib la 15,1% dintre pacienți (la 9,6% doza a fost redusă și la 9,8% administrarea dozei a fost întreruptă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza proteinuriei a fost înregistrată la 2,1% dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor de proteinurie a fost de 1,4 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

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

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, 1,3% dintre pacienți au dezvoltat insuficiență renală (0,6% au fost de grad ≥ 3), iar 5,3% au dezvoltat afectare renală acută (2,7% au fost de grad ≥ 3). Au fost raportate evenimente renale la 17,2% dintre pacienți (4,3% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, evenimentele renale au dus la modificarea dozei de lenvatinib la 5,5% dintre pacienți (la 2,3% doza a fost redusă și la 4,0% administrarea dozei a fost întreruptă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza evenimentelor renale a fost înregistrată la 1,9% dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor renale a fost de 3,5 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

Disfuncție cardiacă (vezi pct. 4.4)

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, evenimentele de disfuncție cardiacă au fost raportate la 3,5% dintre pacienți (1,8% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, evenimentele de disfuncție cardiacă au dus la modificarea dozei de lenvatinib la 0,9% dintre pacienți (la 0,4% doza a fost redusă și la 0,8% administrarea dozei a fost întreruptă) iar oprirea permanentă a

tratamentului din cauza evenimentelor de disfuncție cardiacă a fost înregistrată la 0,6% dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor de disfuncție cardiacă a fost de 3,6 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

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

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, a fost raportat 1 eveniment de SEPR (gradul 2), apărut după 1,3 luni de tratament, care nu a necesitat nicio modificare a dozei sau întrerupere a administrării dozei.

Hepatotoxicitatea (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului CLEAR (vezi pct. 5.1), reacțiile adverse la nivelul ficatului raportate cel mai frecvent în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab au fost creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, inclusiv ale alanin aminotransferazei (11,9%), aspartat aminotransferazei (11,1%) și bilirubinemiei (4,0%). Evenimente similare s-au produs în grupul tratat cu sunitinib la rate de 10,3%, de 10,9% și, respectiv, de 4,4%. Timpul median până la debutul evenimentelor hepatice a fost de 3,0 luni (de orice grad) în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și de 0,7 luni în grupul tratat cu sunitinib. Frecvența evenimentelor de hepatotoxicitate ajustată la expunere a fost de 0,39 episoade per an-pacient în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și de 0,46 episoade per an-pacient în grupul tratat cu sunitinib. Reacțiile adverse la nivelul ficatului de gradul 3 au apărut la 9,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab și de 5,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib. Reacțiile la nivelul ficatului au determinat întreruperi ale tratamentului și reduceri ale dozei de lenvatinib la 8,5% și, respectiv, la 4,3% dintre pacienți, și la oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib la 1,1% dintre pacienți.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, reacțiile adverse hepatice cel mai frecvent raportate au fost creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, inclusiv creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei (11,9%), aspartat aminotransferazei (11,4%) și gama glutamiltransferazei (2,7%). Reacțiile hepatice de gradul 3 au apărut la 6,1% dintre pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus. În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, evenimentele de hepatotoxicitate au dus la modificarea dozei de lenvatinib la 6,0% dintre pacienți (la 2,8% doza a fost redusă și la 4,2% administrarea dozei a fost întreruptă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza evenimentelor de hepatotoxicitate a fost înregistrată la 0,9% dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor de reacții adverse la nivelul ficatului a fost de 1,8 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

Tromboembolie arterială (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului CLEAR (vezi pct. 5.1), 5,4% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab au raportat evenimente de tromboembolie arterială (din care 3,7% au fost de gradul ≥ 3) comparativ cu 2,1% dintre pacienții din grupul tratat cu sunitinib (din care 0,6% au fost de gradul ≥ 3). Nu s-au produs evenimente letale. Frecvența evenimentelor de tromboembolie arterială ajustată la expunere a fost de 0,04 episoade per an-pacient în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și de 0,02 episoade per an-pacient în grupul tratat cu sunitinib. Evenimentul de tromboembolie arterială cel mai frecvent raportat în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab a fost infarctul miocardic (3,4%). Un eveniment de infarct miocardic s-a produs în grupul tratat cu sunitinib. Timpul median până la debutul evenimentelor de tromboembolie arterială a fost de 10,4 luni în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, evenimentele tromboembolice arteriale au fost raportate la 2,7% dintre pacienți (2,2% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, evenimentele tromboembolice arteriale au dus la modificarea dozei de lenvatinib la 0,6% dintre pacienți (la 0,6% administrarea dozei a fost întreruptă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza evenimentelor tromboembolice arteriale a fost înregistrată la 1,5% dintre pacienți. Evenimentul

tromboembolic arterial cel mai frecvent raportat în grupul de tratament cu lenvatinib plus everolimus a fost infarctul miocardic (1,3%). Timpul median până la debutul evenimentelor tromboembolice arteriale a fost de 6,8 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

Hemoragie (vezi pct. 4.4)

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, evenimentele de hemoragie au fost raportate la 28,6% dintre pacienți (3,2% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, evenimentele hemoragice au dus la modificarea dozei de lenvatinib la 4,9% dintre pacienți (la 4,2% administrarea dozei a fost întreruptă și la 0,8% doza a fost redusă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza evenimentelor hemoragice a fost înregistrată la 0,6% dintre pacienți. Evenimentele tromboembolice arteriale cel mai frecvent raportate în grupul de tratament cu lenvatinib plus everolimus au fost epistaxisul (19,4%) și hematuria (4,2%). Timpul median până la debutul evenimentelor hemoragice a fost de 1,9 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4 prelungirea intervalului QT)

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, hipocalcemia a fost raportată la 4,8% dintre pacienți (1,1% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, hipocalcemia a dus la modificarea dozei de lenvatinib la 0,8% dintre pacienți (la 0,6% administrarea dozei a fost întreruptă și la 0,4% doza a fost redusă) și nu a condus la oprirea permanentă a tratamentului la niciunul dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor de hipocalcemie a fost de 2,9 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

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

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, evenimentele de perforație gastro-intestinală au fost raportate la 3,7% dintre pacienți (2,9% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, perforațiile gastro-intestinale au dus la modificarea dozi de lenvatinib la 2,1% dintre pacienți (la 1,5% administrarea dozei a fost întreruptă și la 0,6% doza a fost redusă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza perforațiilor gastro-intestinale a fost înregistrată la 1,1% dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor de perforație gastro-intestinală a fost de 3,6 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, evenimentele de formare de fistule au fost raportate la 1,0% dintre pacienți (0,5% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, perforațiile gastro-intestinale au dus la modificarea dozi de lenvatinib la 0,8% dintre pacienți (la 0,8% administrarea dozei a fost întreruptă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza perforațiilor gastro-intestinale la 0,4% dintre pacienți. Timpul median până la debutul evenimentelor de formare a fistulelor a fost de 3,7 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

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

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

Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, creșterile intervalului Qtc mai mari de 60 ms au fost raportate la 9,8% dintre pacienții din grupul de tratament cu lenvatinib plus everolimus. Incidența cazurilor de interval Qtc mai mare de 500 ms a fost de 3,3% în

grupul de tratament cu lenvatinib plus everolimus. Timpul median până la debutul evenimentelor de prelungire a intervalului QT a fost de 3,0 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus.

Creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană/hipotiroidism (vezi pct. 4.4)

În cadrul studiului CLEAR (vezi pct. 5.1), hipotiroidismul a apărut la 47,2% dintre pacienți din grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și la 26,5% dintre pacienți din grupul tratat cu sunitinib. Frecvența hipotiroidismului ajustată la expunere a fost de 0,39 episoade per an-pacient în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și de 0,33 episoade per an-pacient în grupul tratat cu sunitinib. În general, majoritatea evenimentelor de hipotiroidism care s-au produs în grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab au fost de gradul 1 sau 2. Hipotiroidismul de gradul 3 a fost raportat la 1,4% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab comparativ cu niciun eveniment de hipotiroidism în grupul tratat cu sunitinib. La momentul inițial, 90,0% dintre pacienții din grupul tratat cu lenvatinib plus pembrolizumab și 93,1% dintre pacienții din grupul tratat cu sunitinib au avut concentrații plasmatice ale TSH la momentul inițial $\leq$ limita superioară a concentrației normale. Creșteri ale concentrației plasmatice a TSH $>$ limita superioară a concentrației normale au fost observate după momentul inițial la 85,0% dintre pacienții tratați cu lenvatinib plus pembrolizumab comparativ cu 65,6% dintre pacienții tratați cu sunitinib. La pacienții tratați cu lenvatinib plus pembrolizumab, evenimentele de hipotiroidism au dus la modificarea dozei de lenvatinib (reducere sau întrerupere) la 2,6% dintre pacienți și la oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib la 1 pacient.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, hipotiroidismul a fost raportat la 24,1% dintre pacienți. În general, majoritatea evenimentelor de hipotiroidism au fost de gradul 1 sau 2. Hipotiroidismul de grad 3 a fost raportat la 0,3% dintre pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus. Timpul median până la debutul evenimentelor de hipotiroidism a fost de 2,7 luni la pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus. La momentul inițial, 83,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu lenvatinib plus everolimus au avut niveluri ale TSH $\leq$ limita superioară a concentrației normale. Creșteri ale TSH $>$ limita superioară a concentrației normale au fost observate după momentul inițial la 71,3% dintre pacienții tratați cu lenvatinib plus everolimus. În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, evenimentele de hipotiroidism au dus la modificarea dozei de lenvatinib (la 0,4% doza a fost redusă sau la 0,9% administrarea dozei a fost întreruptă) la 1,3% dintre pacienți. Nu au fost raportate cazuri de oprire a tratamentului.

Diareea (vezi pct. 4.4)

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, diareea a fost raportată la 69,0% dintre pacienți (13,8% au fost de grad ≥ 3). În rândul pacienților pentru care au fost colectate date privind modificările individuale ale tratamentului, diareea a dus la modificarea dozei de lenvatinib la 30,4% dintre pacienți (la 17,7% administrarea dozei a fost întreruptă și la 19,6% doza a fost redusă) iar oprirea permanentă a tratamentului din cauza diareei a fost înregistrată la 0,6% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

În Studiile 216 și 231 la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1), profilul general de siguranță al lenvatinibului ca medicament în monoterapie sau în asociere cu everolimus a fost în concordanță cu cel observat la adulții tratați cu lenvatinib.

În Studiul 216, pneumotoraxul a fost raportat la 3 pacienți (4,7%) cu sarcom Ewing, rabdomiosarcom (RMS) și tumoră Wilms; toți cei 3 pacienți aveau metastaze pulmonare la momentul inițial. În Studiul 231, pneumotoraxul a fost raportat la 7 pacienți (5,5%) cu sarcom cu celule fusiforme, sarcom nediferențiat, RMS, tumoră malignă a tecii nervilor periferici, sarcom sinovial, carcinom cu celule fusiforme și tumoră fibromixoidă osificantă malignă; toți cei 7 pacienți aveau metastaze pulmonare sau boală primară în peretele toracic sau în cavitatea pleurală la momentul inițial. În cazul Studiilor 216 și 231, niciun pacient nu a întrerupt tratamentul de studiu din cauza pneumotoraxului

(pentru informații suplimentare în cazul copiilor și adolescenților, vezi și pct. 4.8 din RCP pentru Lenvima).

În faza 1 (cohorta de stabilire a dozei în asociere) a Studiului 216, reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 40\%$) au fost hipertensiunea arterială, hipotiroidismul, hipertrigliceridemia, durerea abdominală și diareea; iar în faza 2 (cohorta de extindere cu terapie în asociere), reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 35\%$) au fost hipertrigliceridemia, proteinuria, diareea, scăderea numărului de limfocite, scăderea numărului de globule albe, creșterea colesterolului în sânge, fatigabilitatea și trombocitopenia.

În Studiul 231, reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 15\%$) au fost hipotiroidismul, hipertensiunea arterială, proteinuria, scăderea apetitului alimentar, diareea și trombocitopenia.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În cadrul studiului CLEAR, comparativ cu pacienții mai tineri (< 65 de ani), la pacienții vârstnici (≥ 75 de ani) s-a observat o frecvență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a cazurilor de proteinurie.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, comparativ cu pacienții mai tineri (< 65 de ani), la pacienții vârstnici (≥ 75 de ani) s-a observat o incidență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a cazurilor de număr de trombocite scăzut, greutate corporală scăzută, proteinurie și hipertensiune arterială.

Diferențe în funcție de sex

În cadrul studiului CLEAR, comparativ cu femeile, la bărbați s-a observat o frecvență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a cazurilor de diaree.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, comparativ cu bărbații, la femei s-a observat o incidență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a cazurilor de greață, vărsături, astenie și hipertensiune arterială.

Origine etnică

În cadrul studiului CLEAR, comparativ cu pacienții caucazieni, la pacienții asiatici s-a observat o frecvență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a cazurilor de eritrodisezie palmo-plantară, proteinurie și hipotiroidism (inclusiv creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană), în timp ce la pacienții caucazieni s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de fatigabilitate, greață, artralgie, vărsături și astenie.

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, comparativ cu pacienții caucazieni, la pacienții asiatici s-a observat o incidență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a cazurilor de hipotiroidism, stomatită, scădere a numărului de trombocite, proteinurie, disfonie, EPP și hipertensiune arterială, în timp ce la pacienții caucazieni s-a observat o incidență mai mare a cazurilor de greață, astenie, fatigabilitate și hipercolesterolemie.

Hipertensiune arterială inițială

În cadrul studiului CLEAR, comparativ cu pacienții fără hipertensiune arterială la momentul inițial, la pacienții cu hipertensiune arterială la momentul inițial s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de proteinurie.

Diabet zaharat la momentul inițial

În rândul grupurilor combinate de pacienți cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, pacienții cu diabet zaharat la momentul inițial au avut o incidență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a proteinuriei decât pacienții care nu aveau diabet zaharat la momentul inițial.

Insuficiență hepatică

Există date limitate cu privire la pacienții cu CRC și insuficiență hepatică.

Afectarea funcțiilor renale

În rândul pacienților cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial au avut o incidență mai mare a trombocitopeniei sau a numărului de trombocite scăzut, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Pacienți cu greutatea corporală < 60 kg

În rândul pacienților cu CRC tratați cu lenvatinib și everolimus, cei cu greutate corporală scăzută (< 60 kg) au avut o incidență mai mare (diferență $\geq 10\%$) a cazurilor de număr de trombocite scăzut și hipertensiune arterială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EX08

Mecanism de acțiune

Lenvatinib este un inhibitor al receptorilor tirozin kinazei (RTK) care inhibă selectiv activitățile kinazice ale receptorilor factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV), RFCEV1 (FLT1), RFCEV2 (KDR) și RFCEV3 (FLT4), în plus față de alți RTK legați de căile proangiogene și

oncogene, inclusiv receptorii factorului de creștere a fibroblaștilor (FCF) RCF1, 2, 3, și 4, receptorul factorului de creștere derivat din plachete sangvine (FCDP) RFCDP α , KIT și RET. În modelele de tumori ale șoarecelui singenic, lenvatinibul a scăzut numărul macrofagelor asociate tumorii, a crescut numărul celulelor T citotoxice activate și a demonstrat o activitate antitumorală mai mare în asociere cu un anticorp monoclonal anti-PD-1 comparativ cu oricare dintre tratamentele administrate în monoterapie.

Asocierea dintre lenvatinib și everolimus a indicat o creștere a activității antiangiogenice și antitumorale, demonstrată prin scăderea proliferării celulelor endoteliale umane, formării de tuburi și semnalizării VEGF *in vitro* și a volumului tumorii în modele xenogrefe murine de cancer renocelular uman, mai mare decât în cazul fiecărei substanțe în monoterapie.

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

Mecanismul de acțiune în cazul hipotiroidismului nu este complet elucidat.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul de primă linie al pacienților cu CRC (în asociere cu pembrolizumab)

Eficacitatea lenvatinibului în asociere cu pembrolizumab a fost investigată în cadrul Studiului 307 (CLEAR), un studiu clinic multicentric, deschis, randomizat, în care au fost înrolați 1069 de pacienți cu CRC avansat cu o componentă celulară clară, inclusiv alte caracteristici histologice, cum ar fi sarcomatoid și papilar, în mediul de primă linie. Pacienții au fost înrolați indiferent de starea de expresie a tumorii PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care necesită imunosupresie nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (America de Nord și Europa de Vest față de „Restul lumii”) și grupurile de prognostic ale Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (risc favorabil, mediu și scăzut).

Pacienții au fost randomizați pentru a primi lenvatinib 20 mg pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab 200 mg pe cale intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (n = 355) sau lenvatinib 18 mg pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu everolimus 5 mg pe cale orală, o dată pe zi (n = 357) sau sunitinib 50 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 4 săptămâni, după care tratamentul este întrerupt timp de 2 săptămâni (n = 357). Toți pacienții din brațul cu lenvatinib plus pembrolizumab au fost tratați cu lenvatinib 20 mg pe cale orală, o dată pe zi. Timpul median până la prima reducere a dozei de lenvatinib a fost de 1,9 luni. Doza medie zilnică pentru lenvatinib a fost de 14 mg. Tratamentul a fost continuat până la apariția toxicității inacceptabile sau până la progresia bolii, astfel cum a fost determinată de investigator și confirmată de către comitetul independent de examinare radiologică (IRC), utilizând criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1 (RECIST 1.1). Administrarea lenvatinibului cu pembrolizumab a fost permisă dincolo de progresia bolii definită de RECIST, în cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că prezintă un beneficiu clinic. Tratamentul cu pembrolizumab a fost continuat timp de maximum 24 de luni; cu toate acestea, tratamentul cu lenvatinib ar putea fi continuat mai mult de 24 de luni. Evaluarea stării tumorii a fost efectuată la momentul inițial și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Caracteristicile populației de studiu (355 de pacienți în brațul cu lenvatinib plus pembrolizumab și 357 de pacienți în brațul cu sunitinib) au fost: vârsta mediană de 62 de ani (interval: 29 până la 88 de ani); 41% cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, 74% bărbați; 75% caucazieni, 21% asiatici, 1% de culoare și 2% alte rase; 17% și 83% dintre pacienți au avut un KPS inițial de 70 până la 80 și, respectiv, de 90 până la 100; distribuția pacienților pe categorii de risc IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) a fost 33% favorabilă, 56% intermediară și 10% scăzută, iar grupurilor de prognostic MSKCC au fost 27% favorabile, 64% intermediare și 9% scăzute. Boala metastatică a fost prezentă la 99% dintre pacienți, iar boala avansată la nivel local a fost prezentă la 1%. Locurile comune ale metastazelor la pacienți au fost pulmonare (69%), ganglionii limfatici (46%) și os (26%).

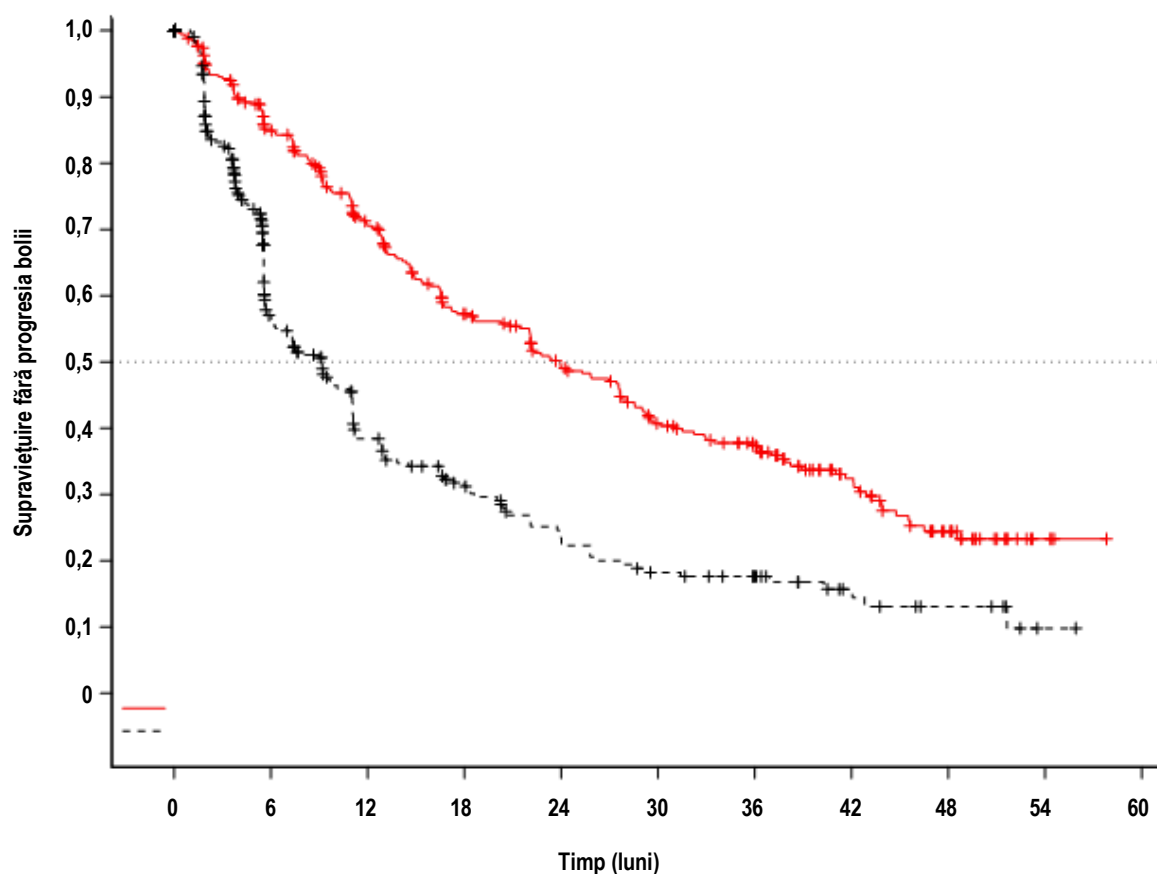
Măsura rezultatului primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) pe baza RECIST 1.1 conform IRC. Măsurile-cheie ale rezultatului secundar al eficacității au inclus supraviețuirea globală (SG) și rata de răspuns obiectivă (RRO). Lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice în SFPB, SG și RRO comparativ cu sunitinib, la analiza intermediară pre-specificată (analiza finală pentru SFPB). SFPB mediană pentru lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a fost de 23,9 luni (ÎI 95%: 20,8, 27,7), comparativ cu 9,2 luni (ÎI 95%: 6,0, 11,0) pentru sunitinib, cu RR 0,39 (ÎI 95%: 0,32, 0,49; valoarea $p < 0,0001$). Pentru SG, RR a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,49, 0,88; valoarea $p < 0,0049$) cu un timp median de monitorizare a SG de 26,5 luni și o durată mediană a tratamentului pentru lenvatinib plus pembrolizumab de 17,0 luni. RRO pentru lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a fost de 71% (ÎI 95%: 66, 76), comparativ cu 36% (ÎI 95%: 31, 41), valoarea $p < 0,0001$ pentru sunitinib. Rezultatele eficacității pentru SFPB, SG și RRO la analiza finală specificată în protocol (timp median de monitorizare de 49,4 luni) sunt rezumate în Tabelul 5, în Figura 1 și în Figura 2. Rezultatele privind SFPB au fost constante între subgrupuri pre-specificate, grupuri de prognostic MSKCC și starea de exprimare a tumorii PD-L1. Rezultatele eficacității pe grup de prognostic MSKCC sunt rezumate în Tabelul 6.

Analiza finală a SG nu a fost ajustată pentru a ține cont de terapiile ulterioare, 195/357 (54,6%) de pacienți din brațul de tratament cu sunitinib și 56/355 (15,8%) de pacienți din brațul de tratament cu lenvatinib plus pembrolizumab primind terapie ulterioară anti-PD-1/PD-L1.

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea în carcinomul renocelular conform IRC în CLEAR		
	Lenvatinib 20 mg cu pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)*		
Numărul de evenimente, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
SFPB mediană în luni (ÎÎ 95%) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Raportul riscului (ÎÎ 95%) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
Valoarea p ^c	< 0,0001	
Supraviețuirea globală (SG)		
Numărul de decese, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
SG mediană în luni (ÎÎ 95%) ^a	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9, NE)
Raportul riscului (ÎÎ 95%) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
Valoarea p ^c	0,0424	
Rata răspunsului obiectiv (confirmată)		
Rata răspunsului obiectiv, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(ÎÎ 95%)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Numărul de răspunsuri complete (RC), n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Numărul de răspunsuri parțiale (RP), n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
Valoarea p ^d	< 0,0001	

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea în carcinomul renocelular conform IRC în CLEAR		
	Lenvatinib 20 mg cu pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Durata răspunsului^a		
Mediană în luni (interval)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
Evaluările tumorale s-au bazat pe RECIST 1.1; doar răspunsurile confirmate sunt incluse pentru RRO. Data de blocare a datelor (DCO) = 31 iulie 2022 ÎI, interval de încredere; NE, non-estimabil; * Analiza primară a SFPB a inclus cenzurarea pentru noul tratament antineoplazic. Rezultatele pentru SFPB cu și fără cenzurare pentru noul tratament antineoplazic au fost consecvente. a Cuartilele sunt estimate prin metoda Kaplan-Meier. b Raportul riscului se bazează pe un model de riscuri proporționale Cox, care include grupul de tratament ca factor; pentru legături se folosește metoda Efron. c Stratificat în funcție de regiunea geografică (Regiunea 1: Europa de Vest și America de Nord, Regiunea 2: Restul lumii) și grupurile de prognostic MSKCC (risc favorabil, mediu și scăzut) în IxRS. Valoare p bilaterală nominală bazată pe testul log-rank stratificat. d Valoarea p bilaterală nominală bazată pe testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). La analiza finală pre-specificată anterioară a RRO (timp median de monitorizare de 17,3 luni), s-a obținut o superioritate statistic semnificativă pentru RRO comparând lenvatinib plus pembrolizumab cu sunitinib, (raportul de cote: 3,84 (ÎI 95%: 2,81; 5,26), valoarea p < 0,0001).		

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii în CLEAR*



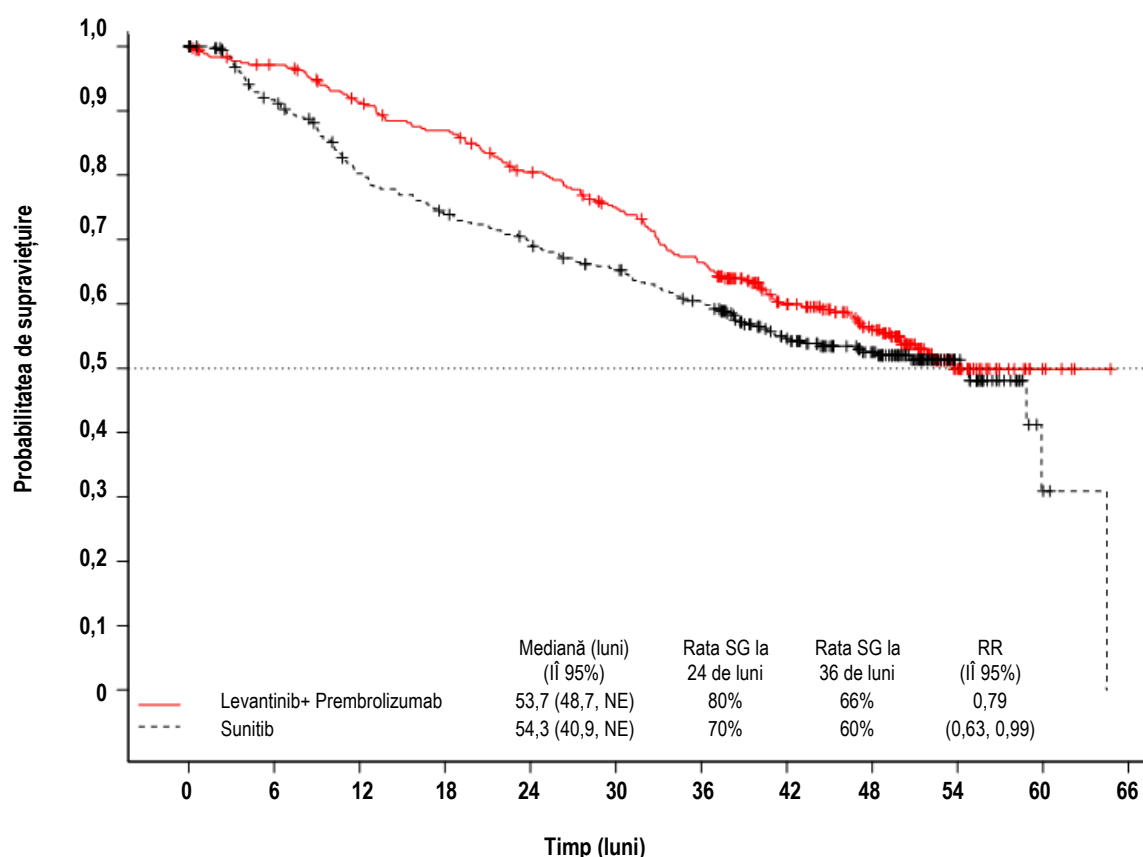
Număr de subiecți la risc:

Levatinib+ 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 iulie 2022

*Pe baza analizei actualizate a SFPB efectuate la momentul analizei finale a SG specificate în protocol.

Figura 2 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în CLEAR*



Număr de subiecți la risc:

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

NE = non-estimabil.

DCO: 31 iulie 2022

*Pe baza analizei finale a SG specificate în protocol

Studiul CLEAR nu a fost conceput pentru a evalua eficacitatea fiecărui subgrup. Tabelul 6 rezumă măsurile de eficacitate în funcție de grupul de prognostic MSKCC pe baza analizei finale a SG la o monitorizare mediană de 49,4 luni.

Tabelul 6 Rezultate privind eficacitatea în CLEAR după grup de prognostic MSKCC

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Număr de pacienți	Număr de evenimente	Număr de pacienți	Număr de evenimente	
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) după IRC^a					SFPB RR (Î 95%)
Favorabilă	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Intermediară	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Scăzută	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Supraviețuirea generală (SG)^a					SG RR (Î 95%)
Favorabilă	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Intermediară	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Scăzută	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

^a Monitorizare mediană 49,4 luni (data de blocare a datelor - 31 iulie 2022)

Studiu de fază 2, în regim deschis, cu un singur braț

Sunt disponibile date suplimentare din studiul de fază 2 KEYNOTE-N61 în regim deschis, cu un singur braț, privind lenvatinibul (DO 20 mg) în asociere cu pembrolizumab (400 mg la fiecare 6 săptămâni) pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu CRC avansat sau metastatic cu histologie cu celule neclare (n = 158), inclusiv 59% papilar, 18% cromofob, 4% translocație, 1% medular, 13% neclasificat și 6% altele. RRO a fost de 50,6% (ÎI 95% (42,6, 58,7)), iar durata medie a răspunsului a fost de 19,5 luni (ÎI 95% 15,3, NR).

Tratamentul de linia a doua al pacienților cu CRC (în asociere cu everolimus)

Studiul 205, un studiu clinic multicentric, deschis, randomizat, a fost efectuat pentru a se stabili siguranța și eficacitatea lenvatinibului administrat în monoterapie sau în asociere cu everolimus la pacienții cu CRC nerezecabil, avansat sau metastatic. Studiul a constatat din Faza 1b pentru identificarea dozei și o porțiune de Fază 2. Porțiunea 1b a inclus 11 pacienți cărora li s-a administrat asocierea de lenvatinib 18 mg și everolimus 5 mg. În porțiunea de Fază 2 au fost înrolați în total 153 pacienți cu CRC nerezecabil avansat sau metastatic după un tratament anterior având ca țintă VEGF. În total, la 62 pacienți s-a administrat asocierea de lenvatinib și everolimus la doza recomandată. Pacienților li s-a cerut, printre altele, să aibă confirmarea histologică de CRC predominant cu celule clare, dovezi radiografice de progresie a bolii conform RECIST 1.1, un tratament anterior având ca țintă VEGF și status de performanță (SP) conform Grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) de 0 sau 1.

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

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

Măsura rezultatului primar de eficacitate, pe baza răspunsului tumoral evaluat de către investigator, a fost SFPB în brațul cu lenvatinib plus everolimus față de brațul cu everolimus și în brațul cu lenvatinib față de brațul cu everolimus. Alte măsuri ale rezultatului de eficacitate au inclus SG și RRO evaluată de către investigator. Evaluările tumorale au fost efectuate conform RECIST 1.1.

Brațul cu lenvatinib și everolimus a indicat o ameliorare semnificativă statistic și de însemnătate clinică a SFPB comparativ cu brațul cu everolimus (vezi Tabelul 7 și Figura 3). Pe baza rezultatelor unei analize exploratorii post-hoc, efectuată la un număr limitat de pacienți din fiecare subgrup, efectul pozitiv asupra SFPB a fost observat indiferent ce terapie țintă pentru FCEV a fost utilizată: sunitinib (raportul riscului [RR] = 0,356 [ÎI 95%: 0,188, 0,674] sau alte terapii (RR = 0,350 [ÎI 95%: 0,148,

0,828]). De asemenea, brațul cu lenvatinib a indicat o ameliorare a SFPB comparativ cu everolimus. Supraviețuirea globală a fost mai lungă în brațul cu lenvatinib și everolimus (vezi Tabelul 7 și Figura 4). Studiul nu a avut o putere suficientă pentru analiza SG.

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

Tabelul 7 Rezultate privind eficacitatea în urma unui tratament anterior având ca țintă VEGF în Studiul 205 privind CRC

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)^a conform evaluării investigatorului			
SFPB mediană în luni (ÎI95%)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Raportul riscului (ÎI95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valoarea p pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,0005	-	-
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)^a conform evaluării investigatorului			
SFPB mediană în luni (ÎI95%)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Raportul riscului (ÎI95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Valoarea p pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,003	-	-
Supraviețuirea globală^c			
Numărul de decese, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
SG mediană în luni (ÎI95%)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Raportul riscului (ÎI95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Rata răspunsului obiectiv, n (%) conform evaluării investigatorului			
Răspunsuri complete	1 (2)	0	0
Răspunsuri parțiale	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Rata de răspuns obiectiv	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Boală stabilă	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Durata răspunsului, luni, mediană (ÎI95%)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

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

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

ÎI, interval de încredere; NE, non-estimabil

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

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

^cData de blocare a datelor = 31 iulie 2015

Figura 3 Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie (evaluarea investigatorului)

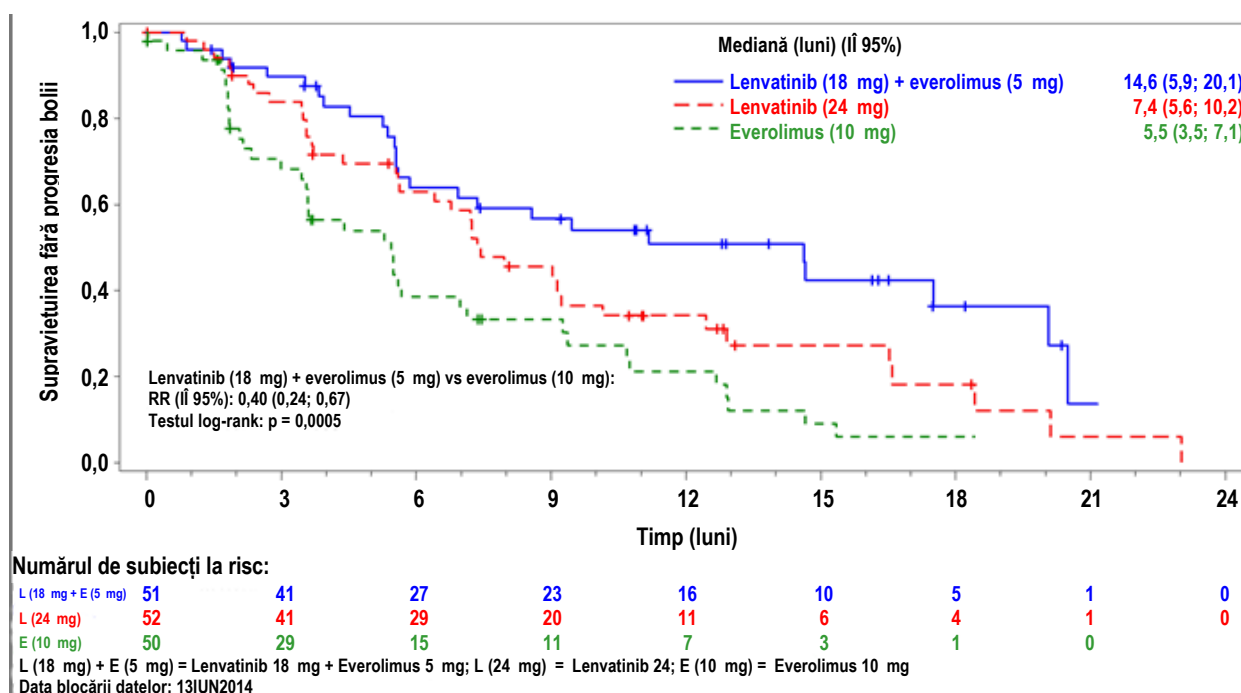
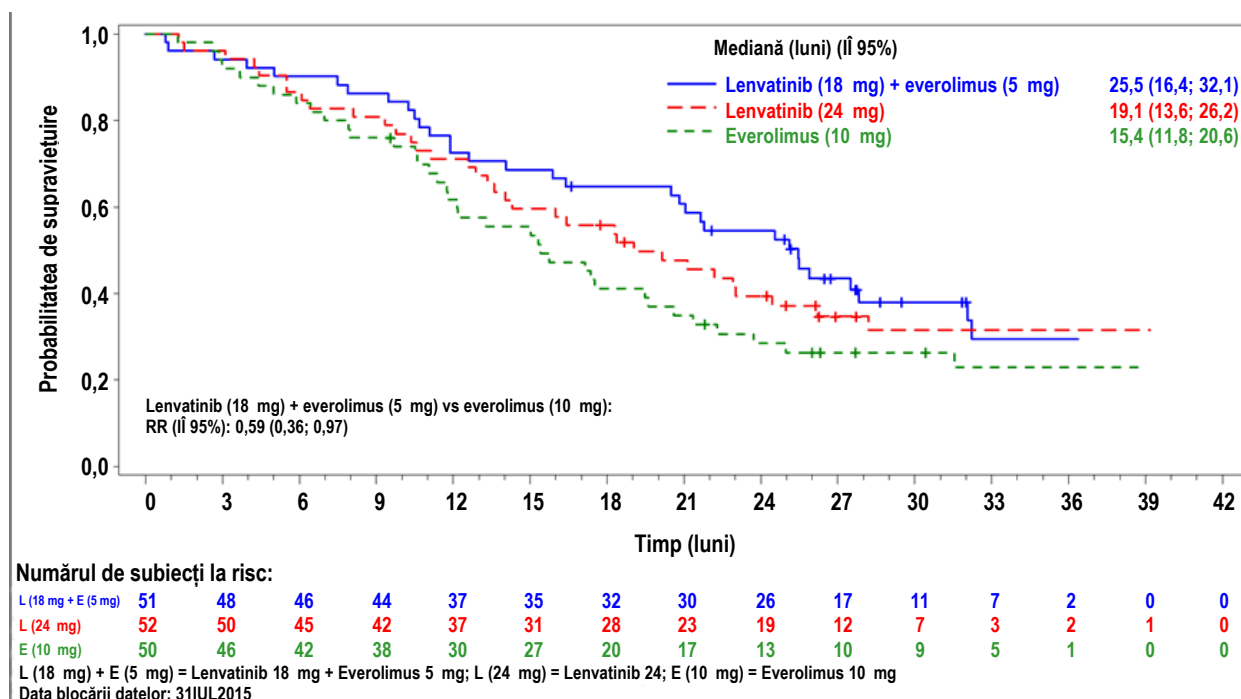


Figura 4 Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente (EMA) a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lenvatinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului renocelular (CRC) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Studii la copii și adolescenți

Eficacitatea lenvatinibului a fost evaluată, dar nu a fost determinată, în două studii în regim deschis (pentru informații suplimentare în cazul copiilor și adolescenților, vezi și pct. 5.1 din RCP pentru Lenvima):

Studiul 216 a fost un studiu de fază 1/2 multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, de determinare a siguranței, a tolerabilității și a activității antitumorale a lenvatinibului administrat în asociere cu everolimus la pacienții copii și adolescenți (și adulți tineri cu vârsta ≤ 21 de ani) cu tumori maligne solide recidivante sau refractare, inclusiv tumori ale SNC. În total, au fost înrolați și tratați 64 de pacienți. În faza 1 (determinarea dozei în asociere), au fost înrolați și tratați 23 de pacienți: 5 la nivelul de doză -1 (lenvatinib 8 mg/m² și everolimus 3 mg/m²) și 18 la nivelul de doză 1 (lenvatinib 11 mg/m² și everolimus 3 mg/m²). Doza recomandată (DR) în asociere a fost lenvatinib 11 mg/m² și everolimus 3 mg/m², administrată o dată pe zi. În faza 2 (extindere cu terapie în asociere), au fost înrolați 41 de pacienți care au fost tratați cu DR în următoarele cohorte: sarcom Ewing (EWS, n = 10), rabdomiosarcom (RMS, n = 20) și gliom de grad înalt (*high-grade glioma* - HGG, n = 11). Măsura rezultatului primar de eficacitate a fost reprezentată de rata de răspuns obiectiv (RRO) în săptămâna 16 la pacienții evaluabili pe baza evaluării investigatorului, folosind RECIST v1.1 sau RANO (pentru pacienții cu HGG). Nu au fost observate răspunsuri obiective în cohortele cu EWS și HGG; au fost observate 2 răspunsuri parțiale (RP) de 10% (ÎI 95%: 1,2, 31,7) în cohorta RMS pentru RRO în săptămâna 16.

Studiul 231 este un studiu de fază 2 multicentric, în regim deschis, de tip coș, de evaluare a activității antitumorale și a siguranței lenvatinibului la copii, adolescenți și adulți tineri cu vârsta cuprinsă între 2 și ≤ 21 de ani cu tumori maligne solide recidivante sau refractare, inclusiv EWS, RMS și HGG. Au fost înrolați în total 127 de pacienți, care au fost tratați cu DR de lenvatinib (14 mg/m²) în următoarele cohorte: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) și alte tumori solide (câte n = 9 pentru gliom difuz de linie mediană, meduloblastom și ependimom; toate celelalte tumori solide n = 66). Măsura rezultatului primar de eficacitate a fost RRO în săptămâna 16 la pacienții evaluabili pe baza evaluării investigatorului, folosind RECIST v1.1 sau RANO (pentru pacienții cu HGG). Nu au fost observate răspunsuri obiective la pacienții cu HGG, gliom difuz de linie mediană, meduloblastom sau ependimom. Au fost observate două RP în cohortele cu EWS și RMS pentru RRO în săptămâna 16 de 22,2% (ÎI 95%: 2,8, 60,0), respectiv de 11,8% (ÎI 95%: 1,5, 36,4), în săptămâna 16. Cinci RP (la pacienții cu sarcom sinovial [n = 2], hemangioendoteliom kaposiform [n = 1], nefroblastom cu tumori Wilms [n = 1] și carcinom cu celule clare [n = 1]) au fost observate în rândul tuturor celorlalte tumori solide pentru RRO în săptămâna 16 de 7,7% (ÎI 95%: 2,5, 17,0).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

Distribuție

Legarea *in vitro* a lenvatinib de proteinele plasmatice la om este crescută, fiind cuprinsă între 98% și 99% (0,3-30 μg/ml, mesilat). Lenvatinibul se leagă în principal de albumină și în măsură mai mică de alfa-1-acid glicoproteină și γ-globulină. O legare similară de proteinele plasmatice (97% până la 99%)

fără dependențe de concentrațiile de lenvatinib (0,2 până la 1,2 µg/ml) a fost observată în plasmă de la subiecți cu insuficiență hepatică, cu insuficiență renală și subiecți sănătoși corespunzători.

In vitro, raportul concentrației sânge-plasmă a lenvatinibului a fost cuprins între 0,589 și 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

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

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

Metabolizare

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

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

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

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

Studii in vitro cu privire la transportori

Vezi pct. Distribuție.

Eliminare

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

Proportionalitatea și acumularea dozei

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

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

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de 10 mg, farmacocinetica lenvatinib a fost studiată la 6 subiecți, fiecare cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Child-Pugh A și, respectiv, Child-Pugh B). O doză de 5 mg a fost evaluată la 6 subiecți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C). Grupul de control a fost constituit din opt subiecți sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic, cărora li s-a administrat o doză de 10 mg. Timpul de înjumătățire plasmatică median a fost comparabil la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, ca și la cei cu funcție hepatică normală, și a fost cuprins între 26 ore și 31 ore. Procentul dozei de lenvatinib excretat în urină a fost scăzut în toate cohortele (< 2,16% în cohortele de tratament).

Expunerea la lenvatinib, pe baza datelor $ASC_{(0-t)}$ și $ASC_{(0-inf)}$, ajustate în funcție de doză, a fost de 119%, 107%, și 180% față de valorile normale pentru subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și, respectiv, severă. S-a constatat că legarea de proteinele plasmatică în plasma de la subiecții cu insuficiență hepatică a fost similară la subiecții sănătoși corespunzători și nu s-a observat o dependență de concentrație. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Afectarea funcțiilor renale

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

Expunerea la lenvatinib, pe baza datelor $ASC_{(0-inf)}$, a fost de 101%, 90% și 122% pentru subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții normali. S-a constatat că legarea de proteinele plasmatică în plasma de la subiecții cu insuficiență renală a fost similară la subiecții sănătoși corespunzători și nu s-a observat o dependență de concentrație. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Vârstă, sex, greutate corporală, origine etnică

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

Copii și adolescenți

Pe baza unei analize a farmacocineticii populaționale la pacienții copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 2 și 12 ani, care a inclus date de la 3 copii cu vârstă cuprinsă între 2 și < 3 ani, 28 de copii cu vârstă cuprinsă între ≥ 3 și < 6 ani și 89 de copii cu vârstă cuprinsă între 6 și ≤ 12 ani din cadrul programului de tratament cu lenvatinib pentru copii și adolescenți, clearance-ul oral al lenvatinibului (CL/F) a fost afectat de greutatea corporală, dar nu de vârstă. Nivelurile de expunere anticipate în ceea ce privește aria sub curbă la starea de echilibru (AS_{Cee}) la pacienții copii cărora li s-

au administrat doza de 14 mg/m² au fost comparabile cu cele ale pacienților adulți cărora li s-a administrat o doză fixă de 24 mg. În aceste studii, nu au existat diferențe aparente în ceea ce privește farmacocinetica substanței active lenvatinib în rândul copiilor (2-12 ani), al adolescenților și al adulților tineri cu tipurile de tumori studiate, dar datele în cazul copiilor sunt relativ limitate pentru a formula concluzii definitive (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Genotoxicitate

Lenvatinib nu a fost genotoxic.

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

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

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

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

Lenvatinib și metaboliții acestuia se excretă în lapte la șobolan.

Studii de toxicitate la animale tinere

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

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

farmacologice (la nivelul incisivilor, femurului [placa de creștere epifizară], rinichilor, glandelor suprarenale și duodenului).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Carbonat de calciu
Manitol
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Hidroxiopropilceluloză cu grad de substituție redus
Talc

Învelișul capsulei

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fier (E172)
Hidroxid de potasiu
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din poliamidă/aluminiu/PVC/aluminiu care conțin 10 capsule. Fiecare cutie conține 30, 60 sau 90 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Prepararea și administrarea suspensiei:

- Suspensia se poate prepara folosind apă, suc de mere sau lapte. Dacă se administrează printr-un tub enteral, suspensia trebuie preparată folosind apă.
- Puneți capsula care corespunde (capsulele care corespund) dozei prescrise (până la 5 capsule) într-un recipient mic [cu capacitate de aproximativ 20 ml (4 lingurițe)] sau într-o seringă pentru administrare orală (20 ml); nu rupeți sau nu sfărâmați capsulele.
- Adăugați 3 ml de lichid în recipient sau în seringă pentru administrare orală. Așteptați 10 minute pentru ca peretele capsulei (suprafața exterioară) să se dezintegreze, apoi amestecați sau agitați amestecul timp de 3 minute, până când capsulele sunt complet dezintegrate.
 - Dacă se utilizează o seringă pentru administrare orală, puneți un capac seringii, scoateți pistonul și utilizați o a doua seringă sau o pipetă calibrată pentru a adăuga lichidul în prima seringă, după care puneți la loc pistonul, înainte de a amesteca.
- Administrați integral conținutul recipientului sau al seringii pentru administrare orală. Suspensia poate fi administrată din recipient direct în gură sau din seringă pentru administrare orală direct în gură sau printr-un tub enteral.
- Apoi, adăugați încă 2 ml de lichid în recipient sau în seringă pentru administrare orală, folosind o a doua seringă sau o pipetă, rotiți sau agitați și administrați. Repetați acest pas cel puțin de două ori și până când nu este vizibil niciun reziduu, pentru a vă asigura că medicamentul este administrat în întregime.

Notă: este confirmată compatibilitatea pentru seringile din polipropilenă și pentru tuburile enterale cu diametrul de minimum 5 pe scala franceză (tub din clorură de polivinil sau din poliuretan), cu diametrul de minimum 6 pe scala franceză (tub din silicon) și cu diametrul de până la 16 pe scala franceză pentru tuburile din clorură de polivinil, poliuretan sau silicon.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Kisplyx 4 mg capsule

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

Kisplyx 10 mg capsule

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 august 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

- **Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

Kisplyx 4 mg capsule
lenvatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

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

30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1128/001 (mărime a ambalajului de 30 capsule)
EU/1/16/1128/003 (mărime a ambalajului de 60 capsule)
EU/1/16/1128/004 (mărime a ambalajului de 90 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kispplx 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisplyx 4 mg capsule
lenvatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

Kisplyx 10 mg capsule
lenvatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

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

30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1128/002 (mărime a ambalajului de 30 capsule)
EU/1/16/1128/005 (mărime a ambalajului de 60 capsule)
EU/1/16/1128/006 (mărime a ambalajului de 90 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kisplyx 10 mg capsule
lenvatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Kisplyx 4 mg capsule Kisplyx 10 mg capsule

lenvatinib

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Kisplyx și pentru ce se utilizează

Ce este Kisplyx

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

Cum acționează Kisplyx

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kisplyx

Nu luați Kisplyx:

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

Atenționări și precauții

Înainte să luați Kisplyx adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți tensiune arterială crescută
- sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă (vezi mai jos pct. „Contracepția, sarcina și alăptarea”).
- aveți antecedente de boli de inimă sau accident vascular cerebral.

- aveți probleme de ficat sau rinichi
- vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală sau radioterapie
- trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare încetarea tratamentului cu Kisplyx, dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, deoarece Kisplyx poate să afecteze vindecarea rănilor. Tratamentul cu Kisplyx poate fi reluat după ce se constată că rănilor s-au vindecat corespunzător.
- aveți vârsta peste 75 ani
- aparțineți unui alt grup etnic în afara celui caucazian sau asiatic
- aveți greutatea sub 60 kg
- ați avut în trecut canale de comunicare anormale (numite fistule) între diferite organe ale corpului sau între un organ și piele
- aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.
- prezentați sau ați prezentat dureri la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflături sau leziuni în interiorul gurii, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau v-a căzut un dinte. Este posibil să vi se recomande să efectuați un control stomatologic înainte de a începe să luați Kisplyx, deoarece au fost raportate leziuni osoase la nivelul maxilarului (osteonecroză) la pacienți tratați cu Kisplyx. Dacă trebuie să vi se efectueze un tratament dentar invaziv sau o intervenție chirurgicală dentară, spuneți medicului dentist că vi se administrează Kisplyx, mai ales atunci când utilizați sau ați utilizat injecții cu bifosfonați (medicamente utilizate pentru tratarea sau prevenirea afecțiunilor osoase). utilizați sau ați utilizat medicamente pentru tratarea osteoporozei (medicamente antiresorbitive) sau medicamente pentru cancer care modifică formarea vaselor de sânge (așa numiți inhibitori ai angiogenezei), deoarece riscul de afectare a oaselor la nivelul maxilarului poate fi crescut.

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

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

Afecțiuni la care trebuie să fiți atenți

În timpul tratamentului împotriva cancerului, distrugerea celulelor tumorale poate determina descărcarea de substanțe în sânge, ceea ce poate duce la o serie de complicații numite sindrom de liză tumorală (SLT). Acesta poate cauza modificări la nivelul rinichilor și vă poate pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă va putea administra un tratament pentru a reduce riscul. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți semne de SLT (vezi pct. 4: Reacții adverse posibile).

Copii și adolescenți

Kisplyx nu este recomandat în prezent pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Kisplyx împreună cu alte medicamente

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

Contracepția, sarcina și alăptarea

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

- Utilizați măsuri contraceptive cu eficacitate crescută în timp ce luați acest medicament și timp de cel puțin o lună după terminarea tratamentului.

- Nu luați Kisplyx dacă intenționați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului. Acest lucru este necesar deoarece medicamentul poate avea efecte dăunătoare grave asupra fătului.
- Dacă rămâneți gravidă în timp ce vi se administrează tratament cu Kisplyx, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să vă decideți dacă tratamentul trebuie continuat.
- Nu alăptați dacă luați Kisplyx. Acest lucru este necesar deoarece medicamentul trece în laptele uman și poate avea efecte dăunătoare grave asupra copilului alăptat.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

3. Cum să luați Kisplyx

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

Ce cantitate de medicament trebuie să luați

- Doza zilnică recomandată de Kisplyx este de 20 mg o dată pe zi (două capsule de 10 mg) în asociere cu pembrolizumab fie de 200 mg la fiecare 3 săptămâni, fie de 400 mg la fiecare 6 săptămâni administrat ca perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 de minute.
- Doza zilnică recomandată de Kisplyx este de 18 mg o dată pe zi (o capsulă de 10 mg și două capsule de 4 mg) în asociere cu un comprimat de everolimus 5 mg o dată pe zi.
- Dacă aveți probleme de ficat sau de rinichi severe, doza zilnică recomandată de Kisplyx este de 10 mg o dată pe zi (1 capsulă de 10 mg) în asociere cu un comprimat de everolimus 5 mg o dată pe zi. Dacă primiți lenvatinib în asociere cu pembrolizumab, medicul dumneavoastră sau farmacistul va verifica ce cantitate de pembrolizumab trebuie să primiți.
- Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza dacă manifestați reacții adverse.

Administrarea acestui medicament

- Puteți lua capsulele cu sau fără alimente.
- Nu deschideți capsulele, pentru a evita expunerea la conținutul acestora.
- Înghițiți capsulele întregi, cu apă. Dacă nu puteți înghiți capsulele întregi, se poate prepara un amestec cu apă, suc de mere sau lapte. Amestecul lichid poate fi administrat pe gură sau printr-un tub enteral. Dacă este administrat printr-un tub enteral, amestecul lichid trebuie preparat cu apă. Dacă nu este administrat la momentul preparării, amestecul lichid poate fi păstrat într-un recipient acoperit și trebuie ținut la frigider, la temperaturi între 2 °C și 8 °C, timp de maximum 24 de ore. După scoaterea din frigider, agitați amestecul lichid timp de aproximativ 30 de secunde. Dacă nu se administrează în decurs de 24 de ore de la preparare, amestecul trebuie aruncat.

Prepararea și administrarea suspensiei:

- Puneți capsula întreagă (capsulele întregi) care corespund(e) dozei prescrise (până la 5 capsule) într-un recipient mic [cu capacitate de aproximativ 20 ml (4 lingurițe)] sau într-o seringă pentru administrare orală (20 ml); nu rupeți sau nu sfărâmați capsulele.
- Adăugați 3 ml de lichid în recipient sau în seringă pentru administrare orală. Așteptați 10 minute pentru ca peretele capsulei (suprafața exterioară) să se dizolve, apoi amestecați sau agitați amestecul timp de 3 minute, până când capsulele sunt complet dizolvate.
 - Dacă amestecul lichid este preparat într-o seringă pentru administrare orală, puneți un capac seringii, scoateți pistonul și utilizați o a doua seringă sau o pipetă medicinală pentru a adăuga lichidul în prima seringă, după care puneți la loc pistonul, înainte de a amesteca.

- Beți amestecul lichid dintr-un recipient sau folosiți o seringă pentru administrare orală pentru a administra medicamentul direct în gură sau printr-un tub de alimentare.
- Apoi, adăugați încă 2 ml de lichid în recipient sau în seringă pentru administrare orală, folosind o a doua seringă sau o pipetă, rotiți sau agitați și administrați amestecul lichid. Repetați acest pas cel puțin de două ori și până când nu este vizibil niciun reziduu, pentru a vă asigura că medicamentul este luat în întregime.
- Luați capsulele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Cât timp trebuie să luați Kisplyx

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

Dacă luați mai mult Kisplyx decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Kisplyx

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

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

- senzație de amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului, durere de cap severă, convulsii, confuzie, dificultăți de vorbire, modificări ale vederii sau senzație de amețeală - acestea pot fi semne de accident vascular cerebral sângerare la nivelul creierului, sau efectul asupra creierului în cazul unei creșteri severe a tensiunii arteriale.
- durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul brațelor, spatelui, gâtului sau mandibulei, respirație dificilă, bătăi ale inimii rapide sau neregulate, tuse, culoare vineție a buzelor sau degetelor, senzație de oboseală foarte intensă – acestea pot fi semne ale unei probleme de inimă, ale prezenței unui cheag de sânge în plămâni sau ale unei scurgeri de aer din plămân în piept, care împiedică umflarea plămânului dumneavoastră.
- durere severă la nivelul burții (abdomenului) - aceasta poate fi cauzată de prezența unei perforații la nivelul peretelui intestinului sau a unei fistule (o gaură la nivelul intestinului care comunică printr-un pasaj de forma unui tub cu o altă parte a corpului sau a pielii).
- scaune negre ca smoala, scaune cu sânge sau tuse cu sânge - acestea pot fi semnele unei sângeri în interiorul corpului.
- diaree, greață și vărsături - acestea sunt reacții adverse foarte frecvente și pot deveni grave dacă vă provoacă deshidratare, ceea ce poate duce la insuficiență renală. Medicul dumneavoastră vă poate da medicamente pentru a reduce aceste reacții adverse.
- dureri la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflături sau leziuni în interiorul gurii, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau v-a căzut un dinte - acestea ar putea fi semne ale unei leziuni osoase la nivelul maxilarului (osteonecroză).
- greață, dificultăți la respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină tulbură și oboseală. Aceste simptome pot fi complicații cauzate de produsele rezultate din distrugerea celulelor canceroase care mor și sunt cunoscute ca sindrom de liză tumorală (SLT).

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

Următoarele reacții adverse pot apărea atunci când acest medicament este administrat în monoterapie:

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

- scădere a numărului de trombocite în sânge, care poate duce la apariția de vânătăi și dificultate de vindecare a rănilor
- scădere a numărului de leucocite
- tiroidă cu activitate scăzută (oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig, piele uscată) și modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru hormonul de stimulare tiroidiană (crescute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru concentrațiile de potasiu (scăzute) și de calciu (scăzute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru concentrațiile de magneziu (scăzute) și de colesterol (crescute)
- pierdere a poftei de mâncare sau scădere în greutate
- probleme de somn
- amețeli
- durere de cap
- sângerare (cel mai frecvent sângerare din nas, dar și alte tipuri de sângerare, cum sunt prezența de sânge în urină, apariția de vânătăi, sângerare la nivelul gingiilor sau al peretelui intestinal)
- tensiune arterială mare sau mică
- răgușeală
- greață (senzație de rău) și vărsături (stare de rău), constipație, diaree, durere abdominală, indigestie
- senzație de uscăciune, durere sau inflamație la nivelul gurii, modificări ale gustului
- valori crescute ale lipazei și amilazei (enzime implicate în digestie)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția hepatică
- înroșire, sensibilitate sau umflături la nivelul pielii mâinilor și al picioarelor (eritrodisestezie palmo-plantară)
- erupție trecătoare pe piele
- cădere a părului
- durere de spate
- durere articulară sau musculară
- modificări ale rezultatelor analizelor de urină pentru concentrațiile de proteine (crescute) și infecții urinare (frecvență crescută de urinare și durere la urinare)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția renală și insuficiență renală
- senzație de oboseală foarte intensă sau slăbiciune
- umflare la nivelul picioarelor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- pierderi ale lichidelor din corp (deshidratare)
- semne de accident vascular cerebral, inclusiv senzație de amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului, durere de cap severă, convulsii, confuzie, dificultăți de vorbire, modificări ale vederii sau senzație de amețeală
- palpitații
- probleme ale inimii sau cheaguri de sânge în plămâni (dificultăți la respirație, durere la nivelul pieptului) sau în alte organe, care pot include durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul brațelor, spatelui, gâtului sau mandibulei, respirație dificilă, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, tuse, culoare vineție a buzelor sau a degetelor, senzație de oboseală foarte intensă
- fistulă anală (un mic canal care se formează între anus și pielea din jurul acestuia)
- senzație de balonare sau flatulență
- insuficiență hepatică

- somnolență, confuzie, nivel scăzut de concentrare, pierderi de conștiență, care pot fi semne de insuficiență hepatică
- inflamație a vezicii biliare
- uscăciune, îngroșare sau mâncărime la nivelul pielii
- stare generală de rău
- o gaură (perforație) în stomac sau la nivelul intestinelor

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

- infecție dureroasă sau iritație în jurul anusului
- durere severă în partea superioară stângă a burții (abdomen), care poate fi asociată cu febră, frisoane, greață și vărsături (infarct splenic)
- accident vascular cerebral minor
- dificultate severă la respirație și durere la nivelul pieptului, cauzată de o scurgere a aerului din plămân în piept, care împiedică umflarea plămânului
- inflamație a pancreasului
- inflamație a colonului (colită)
- afectare la nivelul ficatului
- leziune osoasă la nivelul maxilarului (osteonecroză)
- probleme la vindecarea rănilor
- scăderea secreției hormonilor produși de glandele suprarenale

Rare (pot afecta cel mult 1 persoană din 1 000)

- Sindrom de liză tumorală (SLT)

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

- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).
- alte tipuri de fistule (o comunicare anormală între diferite organe din corp sau între piele și o structură anatomică, cum sunt gâtul și traheea). Simptomele depind de locul apariției fistulei. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome noi sau neobișnuite, cum este tusea la înghițire.

Următoarele reacții adverse pot apărea atunci când acest medicament este administrat în asociere cu everolimus:

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

- scădere a numărului de trombocite în sânge, care poate duce la apariția de vânătăi și dificultate la vindecarea rănilor
- scădere a numărului de leucocite
- tiroidă cu activitate scăzută (oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig, piele uscată) și modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru hormonul de stimulare tiroidiană (crescute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru concentrațiile de potasiu (scăzute) și de calciu (scăzute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru concentrațiile de magneziu (scăzute) și de colesterol (crescute)
- pierdere a poftei de mâncare sau scădere în greutate
- probleme de somn
- durere de cap
- sângerare (cel mai frecvent sângerare din nas, dar și alte tipuri de sângerare, cum sunt prezența de sânge în urină, apariția de vânătăi, sângerare la nivelul gingiilor sau al peretelui intestinal)
- tensiune arterială mare
- răgușeală

- greață (senzație de rău) și vărsături (stare de rău), constipație, diaree, durere abdominală, indigestie
- senzație de durere sau inflamație la nivelul gurii, modificări ale gustului
- concentrații crescute ale lipazi și amilazei (enzime implicate în digestie)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția hepatică
- înroșire, sensibilitate sau umflături la nivelul pielii mâinilor și picioarelor (eritrodisestezie palmo-plantară)
- erupție trecătoare pe piele
- durere de spate
- durere articulară sau musculară
- modificări ale rezultatelor analizelor de urină pentru proteine (crescute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția renală și insuficiență renală
- senzație de oboseală foarte intensă sau slăbiciune
- umflare la nivelul picioarelor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții urinare (frecvență crescută de urinare și durere la urinare)
- pierderi ale lichidelor din corp (deshidratare)
- amețeli
- palpitații
- probleme ale inimii sau cheaguri de sânge în plămâni (dificultăți la respirație, durere la nivelul pieptului) sau în alte organe, care pot include durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul brațelor, spatelui, gâtului sau mandibulei, respirație dificilă, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, tuse, culoare violetă a buzelor sau a degetelor, senzație de oboseală foarte intensă
- tensiune arterială mică
- dificultate severă la respirație și durere la nivelul pieptului, cauzată de o scurgere a aerului din plămân în piept, care împiedică umflarea plămânului
- gură uscată
- senzație de balonare sau flatulență
- inflamație a vezicii biliare
- cădere a părului
- stare generală de rău
- o gaură (perforație) în stomac sau la nivelul intestinelor

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

- infecție dureroasă sau iritație în jurul anusului
- semne de accident vascular cerebral, inclusiv senzație de amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului, durere de cap severă, convulsii, confuzie, dificultăți de vorbire, modificări ale vederii sau senzație de amețeală
- accident vascular cerebral minor
- inflamație a pancreasului
- fistulă anală (un mic canal care se formează între anus și pielea din jurul acestuia)
- inflamație a colonului (colită)
- insuficiență hepatică sau semne de afectare hepatică, inclusiv îngălbenirea pielii sau îngălbenirea albului ochilor (icter) sau somnolență, confuzie, nivel scăzut de concentrare
- leziune osoasă la nivelul maxilarului (osteonecroză)
- uscăciune, îngroșare sau mâncărime la nivelul pielii
- probleme la vindecarea rănilor
- alte tipuri de fistule (o comunicare anormală între diferite organe din corp sau între piele și o structură anatomică, cum sunt gâtul și traheea). Simptomele depind de locul apariției fistulei. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome noi sau neobișnuite, cum este tusea la înghițire.
- scăderea secreției hormonilor produși de glandele suprarenale

Rare (pot afecta cel mult 1 persoană din 1 000)

- Sindrom de liză tumorală (SLT)

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

- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).

Următoarele reacții adverse pot apărea atunci când acest medicament este administrat în asociere cu pembrolizumab:

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

- scădere a numărului de trombocite în sânge, care poate duce la apariția de vânătăi și dificultate la vindecarea rănilor
- scădere a numărului de leucocite
- tiroidă cu activitate scăzută (oboseală, creștere în greutate, constipație, senzație de frig, piele uscată) și modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru hormonul de stimulare tiroidiană (crescute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru concentrațiile de potasiu (scăzute) și de calciu (scăzute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru concentrațiile de magneziu (scăzute) și de colesterol (crescute)
- pierdere a poftei de mâncare sau scădere în greutate
- probleme de somn
- amețeli
- durere de cap
- sângerare (cel mai frecvent sângerare din nas, dar și alte tipuri de sângerare, cum sunt prezența de sânge în urină, apariția de vânătăi, sângerare la nivelul gingiilor sau al peretelui intestinal)
- tensiune arterială mare
- răgușeală
- greață (senzație de rău) și vărsături (stare de rău), constipație, diaree, durere abdominală, indigestie
- senzație de uscăciune, durere sau inflamație la nivelul gurii, modificări ale gustului
- concentrații crescute ale lipazi și amilazei (enzime implicate în digestie)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția hepatică
- înroșire, sensibilitate sau umflături la nivelul pielii mâinilor și picioarelor (eritrodisestezie palmo-plantară)
- erupție trecătoare pe piele
- durere de spate
- durere articulară sau musculară
- modificări ale rezultatelor analizelor de urină pentru proteine (crescute)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția renală și insuficiență renală
- senzație de oboseală foarte intensă sau slăbiciune
- umflare la nivelul picioarelor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții urinare (frecvență crescută de urinare și durere la urinare)
- pierderi ale lichidelor din corp (deshidratare)
- palpitații
- probleme ale inimii sau cheaguri de sânge în plămâni (dificultăți de respirație, durere la nivelul pieptului) sau în alte organe, care pot include durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul brațelor, spatelui, gâtului sau mandibulei, respirație dificilă, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, tuse, culoare vineție a buzelor sau a degetelor, senzație de oboseală foarte intensă
- tensiune arterială mică
- inflamație a pancreasului

- inflamație a colonului (colită)
- senzație de balonare sau flatulență
- inflamație a vezicii biliare
- uscăciune, îngroșare sau mâncărime la nivelul pielii
- cădere a părului
- stare generală de rău
- scăderea secreției hormonilor produși de glandele suprarenale
- o gaură (perforație) în stomac sau la nivelul intestinelor

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

- infecție dureroasă sau iritație în jurul anusului
- semne de accident vascular cerebral, inclusiv senzație de amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului, durere de cap severă, convulsii, confuzie, dificultăți de vorbire, modificări ale vederii sau senzație de amețeală
- accident vascular cerebral minor
- dificultate severă la respirație și durere la nivelul pieptului, cauzată de o scurgere a aerului din plămân în piept, care împiedică umflarea plămânului
- fistulă anală (un mic canal care se formează între anus și pielea din jurul acestuia)
- insuficiență hepatică sau semne de afectare hepatică, inclusiv îngălbenirea pielii sau îngălbenirea albului ochilor (icter) sau somnolență, confuzie, nivel scăzut de concentrare
- probleme la vindecarea rănilor
- alte tipuri de fistule (o comunicare anormală între diferite organe din corp sau între piele și o structură anatomică, cum sunt gâtul și traheea). Simptomele depind de locul apariției fistulei. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome noi sau neobișnuite, cum este tusea la înghițire.

Rare (pot afecta cel mult 1 persoană din 1 000)

- Sindrom de liză tumorală (SLT)

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

- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Kisplyx

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kisplyx

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

Cum arată Kisplyx și conținutul ambalajului

- Kisplyx 4 mg capsule: corp și capac de culoare roșu-gălbui, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționat cu cerneală de culoare neagră cu „C” pe capac și cu „LENV 4 mg” pe corpul capsulei.
- Kisplyx 10 mg capsule: corp de culoare galbenă și capac de culoare roșu-gălbui, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționat cu cerneală de culoare neagră cu „C” pe capac și cu „LENV 10 mg” pe corpul capsulei.
- Capsulele sunt distribuite în blistere acoperite cu folie de aluminiu perforabilă, în cutii cu 30, 60 sau 90 de capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Deutschland

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

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