

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly
Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly

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

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly

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

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kisplyx je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým karcinómom renálnych buniek (*renal cell carcinoma* – RCC):

- v kombinácii s pembrolizumabom ako liečba prvej línie (pozri časť 5.1),
- v kombinácii s everolimom po jednej predchádzajúcej terapii namierenej proti vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Kisplyx v kombinácii s pembrolizumabom ako liečba prvej línie

Odporúčaná dávka lenvatinibu je 20 mg (dve 10 mg kapsuly) perorálne jedenkrát denne v kombinácii s pembrolizumabom podávaným v dávke buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. Podľa potreby sa má denná dávka

lenvatinibu modifikovať podľa plánu pre riadenie pomeru dávky a toxicity. V liečbe lenvatinibom sa má pokračovať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. V liečbe pembrolizumabom sa má pokračovať do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo počas maximálneho trvania liečby špecifikovanej pre pembrolizumab.

Pre úplné informácie týkajúce sa dávkovania pembrolizumabu pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) pre pembrolizumab.

Kisplyx v kombinácii s everolimom ako liečba druhej línie

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

Pre úplné informácie týkajúce sa dávkovania everolimu pozri SPC pre everolimus.

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

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

Úprava dávkovania a ukončenie liečby pre lenvatinib

Zvládnutie niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie, úpravu alebo ukončenie liečby lenvatinibom (pozri časť 4.4). Mierne až stredne závažné nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) obvyčajne oprávňujú k prerušeniu kombinovanej liečby, iba pokiaľ sú pre pacienta netolerovateľné napriek optimálnemu nastaveniu liečby.

Závažné (napr. stupeň 3) alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie vyžadujú prerušenie liečby lenvatinibom do zmiernenia reakcie na stupeň 0 až 1 alebo do pôvodného stavu.

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

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

Tabuľka 1 Úpravy dávky podľa odporúčanej dennej dávky lenvatinibu^a

	Dávka lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom	Dávka lenvatinibu v kombinácii s everolimom
Odporúčaná denná dávka	20 mg perorálne jedenkrát denne (dve 10 mg kapsuly)	18 mg perorálne jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula + dve 4 mg kapsuly)
Prvé zníženie dávky	14 mg perorálne jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula + jedna 4 mg kapsula)	14 mg perorálne jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula + jedna 4 mg kapsula)
Druhé zníženie dávky	10 mg perorálne jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula)	10 mg perorálne jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula)
Tretie zníženie dávky	8 mg perorálne jedenkrát denne (dve 4 mg kapsuly)	8 mg perorálne jedenkrát denne (dve 4 mg kapsuly)
^a Pre nižšie dávky ako 8 mg nie je k dispozícii dostatok údajov.		

Pri použití v kombinácii s pembrolizumabom sa má podľa potreby prerušiť liečba jedným alebo obomi liekmi. V prípade lenvatinibu sa má podľa potreby pozastaviť liečba, znížiť dávka alebo sa má liečba ukončiť. Liečbu pembrolizumabom treba pozastaviť alebo ukončiť podľa pokynov v SPC pre pembrolizumab. V prípade pembrolizumabu sa neodporúča žiadne zníženie dávky.

U toxicít, ktoré sa považujú za spojené s everolimom, sa má prerušiť liečba, znížiť dávkovanie na obdeň alebo sa má liečba ukončiť (pozri SPC pre everolimus pre odporúčania ohľadom úpravy dávky v súvislosti so špecifickými nežiaducimi reakciami).

U toxicít, ktoré sa považujú za spojené s liečbou lenvatinibom a everolimom, sa má pred znížením dávky everolimu znížiť dávka lenvatinibu (pozri tabuľku 1).

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

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

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie vyžadujúce úpravu dávkovania lenvatinibu

Nežiaduce reakcie	Závažnosť	Opatrenie	Zníženie dávky a pokračovanie v podávaní lenvatinibu
Hypertenzia	Stupeň 3 (napriek optimálnej antihypertenzívnej liečbe)	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0, 1 alebo 2. Pozri podrobné odporúčané postupy v tabuľke 3 v časti 4.4.
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Proteinúria	≥ 2 g/24 hod	Prerušiť	Po odoznení na menej ako 2 g/24 hod
Nefrotický syndróm	-----	Ukončiť	Nepokračovať
Porucha renálnych funkcií alebo renálne zlyhanie	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4*	Ukončiť	Nepokračovať
Porucha srdcovej činnosti	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
PRES/RPLS	Akýkoľvek stupeň	Prerušiť	Zvážiť pokračovanie podávania zníženej dávky pri odoznení na stupeň 0-1
Hepatotoxicita	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4*	Ukončiť	Nepokračovať
Artérové tromboembólie	Akýkoľvek stupeň	Ukončiť	Nepokračovať
Krvácanie	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Gastrointestinálna perforácia alebo fistula	Stupeň 3	Prerušiť	Odoznie na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Non-GI fistula	Stupeň 4	Ukončiť	Nepokračovať
Predĺženie QT intervalu	>500 ms	Prerušiť	Po odoznení do <480 ms alebo do pôvodného stavu
Hnačka	Stupeň 3	Prerušiť	Po odoznení na stupeň 0-1 alebo do pôvodného stavu
	Stupeň 4 (napriek liečbe)	Ukončiť	Nepokračovať

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

Osobitné skupiny pacientov

Pre informácie o klinických skúsenostiach s kombináciou liečby lenvatinibom a pembrolizumabom pozri časť 4.8.

Zdá sa, že pacienti vo veku ≥ 65 rokov s hypertenziou pri vstupe do štúdie alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek majú zníženú znášanlivosť lenvatinibu (pozri časť 4.8).

Údaje pre kombináciu lenvatinibu a everolimu nie sú dostupné pre väčšinu osobitných skupín pacientov. Nasledujúce informácie sú odvodené z klinických skúseností so samotným lenvatinibom u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy (*differentiated thyroid cancer* – DTC; pozri SPC pre liek Lenvima).

Všetci pacienti okrem tých so závažnou poruchou hepatálnych alebo renálnych funkcií (pozri nižšie) majú začať liečbu s odporúčanou dávkou 20 mg lenvatinibu denne v kombinácii s pembrolizumabom alebo 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu jedenkrát denne podľa indikácií a tá sa má následne upravovať podľa individuálnej znášanlivosti.

Pacienti s hypertenziou

Pred liečbou lenvatinibom má byť krvný tlak dostatočne kontrolovaný a počas liečby sa má pravidelne sledovať (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pre kombináciu lenvatinibu s pembrolizumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je k dispozícii dostatok údajov. U pacientov s miernou poruchou (Child-Pugh A) alebo stredne závažnou poruchou (Child-Pugh B) funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava úvodnej dávky kombinácie na základe funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa odporúča úvodná dávka lenvatinibu 10 mg jedenkrát denne. Pre informácie o dávkovaní u pacientov s poruchou funkcie pečene si pozrite SPC pre pembrolizumab. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. Kombinácia sa má užívať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, iba ak je očakávaný prínos vyšší ako riziko (pozri časť 4.8).

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou renálnych funkcií nie je úprava úvodnej dávky na základe renálnej funkcie potrebná. U pacientov so závažnou poruchou renálnych funkcií sa odporúča úvodná dávka 10 mg lenvatinibu jedenkrát denne. Pre informácie o dávkovaní u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite SPC pre pembrolizumab alebo everolimus. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek sa klinické štúdie s lenvatinibom nerobili, a preto sa podávanie lenvatinibu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lenvatinibu u detí vo veku 2 až < 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Lenvatinib sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky kvôli možným bezpečnostným rizikám, ktoré sa zistili v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

Etnický pôvod

V súvislosti s rasou nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky (pozri časť 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v časti 4.8.

Telesná hmotnosť pod 60 kg

V súvislosti s telesnou hmotnosťou sa nevyžaduje žiadna úprava úvodnej dávky. U pacientov s RCC s telesnou hmotnosťou pod 60 kg sú k dispozícii iba obmedzené údaje o liečbe lenvatinibom v kombinácii s everolimom (pozri časť 4.8).

Výkonnostný stav

Pacienti s výkonnostným stavom (*performance status*) podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) s hodnotou 2 alebo vyššou boli vylúčení zo štúdie RCC 205 (pozri časť 5.1). Pacienti s výkonnostným stavom podľa Karnofského (*Karnofsky Performance Status* – KPS) < 70 boli vylúčení zo štúdie 307 (CLEAR). Pomer prínosu a rizika sa u týchto pacientov nehodnotil.

Spôsob podávania

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

Kapsuly Lenvatinibu možno prehltnúť celé a zapíť vodou alebo podať ako suspenziu pripravenú rozpustením celých kapsúl vo vode, jablkovom džúse alebo mlieku. Suspenzia sa môže podať perorálne alebo prostredníctvom výživovej sondy. V prípade podania prostredníctvom výživovej sondy sa má suspenzia pripraviť s použitím vody (pozri časť 6.6 pre prípravu a podanie suspenzie).

Ak sa suspenzia lenvatinibu nepoužije v čase prípravy, možno ju uchovávať v uzatvorenej nádobe v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne počas 24 hodín. Po vybratí z chladničky treba suspenziu pred použitím pretrepávať približne 30 sekúnd. Ak sa suspenzia nepodá v priebehu 24 hodín, je nutné ju zlikvidovať.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia

U pacientov liečených lenvatinibom sa zvyčajne krátko po začatí liečby pozorovala hypertenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak (TK) by mal byť pred začatím liečby lenvatinibom dostatočne kontrolovaný a pacienti so známou hypertenziou by mali užívať stabilnú dávku antihypertenzív najmenej 1 týždeň pred začatím liečby lenvatinibom. Boli hlásené závažné komplikácie zle liečenej hypertenzie vrátane disekcie aorty. Včasné zistenie a účinné zvládnutie hypertenzie je dôležité na predchádzanie potreby

prerušit alebo redukovať dávku lenvatinibu. Liečba antihypertenzívami by sa mala začať hneď, ako sa potvrdí zvýšený tlak krvi. TK by sa mal sledovať po jednom týždni liečby lenvatinibom, potom každé dva týždne prvé 2 mesiace a následne v mesačnom intervale. Výber antihypertenzívnej liečby by mal zohľadniť klinický stav každého pacienta a mal by byť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi. U pacientov s normálnym tlakom krvi by sa pred liečbou lenvatinibom malo po zistení zvýšeného tlaku krvi začať s monoterapiou liekom z jednej z tried antihypertenzív. U pacientov užívajúcich antihypertenzívne lieky sa môže, ak je to vhodné, pristúpiť k zvýšeniu dávky aktuálnej medikácie alebo sa môže k liečbe pridať jedno alebo viac antihypertenzív z rozdielnej triedy. V prípade potreby hypertenziu liečte podľa odporúčenia v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Odporúčané postupy pre zvládnutie hypertenzie

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

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby lenvatinibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Ženy vo fertilnom veku

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

Proteinúria

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

Renálne zlyhanie alebo porucha renálnych funkcií

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

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

Porucha činnosti srdca

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

Reverzibilný posteriórny encefalopatický syndróm (*posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES*) / Reverzibilný posteriórny leukoencefalopatický syndróm (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome– RPLS*)

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

Hepatotoxicita

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

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

Artériové tromboembólie

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

Krvácanie

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

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

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl

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

Non-gastrointestinálna fistula

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

Predĺženie QT intervalu

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

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

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

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

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

Hnačka

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

Komplikácie pri hojení rán

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

Osteonekróza čeľuste (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

U pacientov liečených lenvatinibom sa hlásili prípady ONJ. Niektoré prípady sa hlásili u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu alebo súbežnú antiresorpčnú liečbu kostí alebo liečbu inými inhibítormi angiogenézy, ako je napríklad bevacizumab, TKI alebo inhibítory mTOR. Preto treba postupovať opatrne, keď sa lenvatinib používa buď súbežne, alebo sekvenčne s antiresorpčnou liečbou alebo inými inhibítormi angiogenézy.

Zisteným rizikovým faktorom sú invazívne stomatologické zákroky. Pred liečbou lenvatinibom sa má zvážiť stomatologické vyšetrenie a vhodný preventívny stomatologický zákrok. U pacientov, ktorí v minulosti užívali alebo v súčasnosti užívajú intravenózne podávané bisfosfonáty, je potrebné, ak to bude možné, vyhnúť sa invazívnym stomatologickým zákrokom (pozri časť 4.8).

Syndróm z rozpadu nádoru (Tumour lysis syndrome, TLS)

Lenvatinib môže spôsobiť TLS, čo môže mať smrteľné následky. Medzi rizikové faktory TLS patrí okrem iného vysoká nádorová záťaž, už existujúca porucha funkcie obličiek a dehydratácia. Takíto pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečení podľa klinickej indikácie a má sa v ich prípade zvážiť profylaktická hydratácia.

Osobitné skupiny pacientov

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na lenvatinib

Chemoterapeutiká

Súčasné podávanie lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemalo signifikantný vplyv na farmakokinetiku ktoréhokoľvek z týchto 3 látok. U pacientov s RCC navyše nebola farmakokinetika lenvatinibu výrazne ovplyvnená súbežne podávaným everolimom.

Účinok lenvatinibu na iné liečivá

Substráty CYP3A4

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

Perorálna antikoncepcia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

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

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil lenvatinibu je založený na združených údajoch od 497 pacientov s RCC liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom vrátane štúdie 307 (CLEAR); súhrnných údajoch od 623 pacientov s RCC liečených lenvatinibom v kombinácii s everolimom; 458 pacientov s DTC a 496 pacientov s HCC liečených lenvatinibom v rámci monoterapie.

Lenvatinib v kombinácii s pembrolizumabom u pacientov s RCC

Bezpečnostný profil lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom je založený na údajoch od 497 pacientov s RCC. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (s výskytom u ≥ 30 % pacientov) boli hnačka (61,8 %), hypertenzia (51,5 %), únava (47,1 %), hypotyreóza (45,1 %), zníženie chuti do jedla (42,1 %), nauzea (39,6 %), stomatitída (36,6 %), proteinúria (33,0 %), dysfónia (32,8 %) a artralgia (32,4 %).

Najčastejšími závažnými (stupeň ≥ 3) nežiaducimi reakciami (≥ 5 %) boli hypertenzia (26,2 %), zvýšenie lipázy (12,9 %), hnačka (9,5 %), proteinúria (8,0 %), zvýšenie amylázy (7,6 %), hmotnostný úbytok (7,2 %) a únava (5,2 %).

Liečba lenvatinibom, pembrolizumabom alebo obomi bola z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií ukončená u 33,4 % pacientov; 23,7 % pre lenvatinib a 12,9 % pre obe liečivá. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 1 %), ktoré viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom, pembrolizumabom alebo obomi, boli infarkt myokardu (2,4 %), hnačka (2,0 %), proteinúria (1,8 %) a vyrážka (1,4 %). Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom (≥ 1 %), boli infarkt myokardu (2,2 %), proteinúria (1,8 %) a hnačka (1,0 %).

K prerušeniam dávky lenvatinibu, pembrolizumabu alebo oboch z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií došlo u 80,1 % pacientov; podávanie lenvatinibu bolo prerušené u 75,3 % a oboch liečiv u 38,6 % pacientov. Dávka lenvatinibu bola znížená u 68,4 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 5 %), ktoré viedli k zníženiu dávky alebo k prerušeniu liečby lenvatinibom, boli hnačka (25,6 %), hypertenzia (16,1 %), proteinúria (13,7 %), únava (13,1 %), zníženie chuti do jedla (10,9 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPE) (10,7 %), nauzea (9,7 %), asténia (6,6 %), stomatitída (6,2 %), zvýšenie lipázy (5,6 %) a vracanie (5,6 %).

Lenvatinib v kombinácii s everolimom u pacientov s RCC

Bezpečnostný profil lenvatinibu v kombinácii s everolimom je založený na údajoch od 623 pacientov.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (s výskytom u ≥ 30 % pacientov) boli hnačka (69,0 %), únava (41,9 %), hypertenzia (41,7 %), zníženie chuti do jedla (41,6 %), stomatitída (40,6 %), nauzea (38,8 %), proteinúria (34,2 %), vracanie (32,7 %) a úbytok telesnej hmotnosti (31,3 %). Najčastejšími závažnými (stupeň ≥ 3) nežiaducimi reakciami (≥ 5 %) boli hypertenzia (19,3 %), hnačka (13,8 %), proteinúria (8,8 %), únava (7,1 %), zníženie chuti do jedla (6,3 %) a úbytok telesnej hmotnosti (5,8 %).

Liečba lenvatinibom, everolimom alebo obomi bola z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií ukončená u 27,0 % pacientov; 21,7 % pre lenvatinib a 18,7 % pre obe liečivá. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 1 %), ktoré viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom, everolimom alebo obomi, boli

proteinúria (2,7 %), hnačka (1,0 %) a zníženie chuti do jedla (1,0 %). Nežiaducou reakciou, ktorá najčastejšie viedla k ukončeniu liečby lenvatinibom (≥ 1 %), bola proteinúria (2,1 %).

K prerušeniam dávky lenvatinibu, everolimu alebo oboch z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií došlo u 82,2 % pacientov. U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo k prerušeniu liečby lenvatinibom u 74,3 % pacientov a obomi liečivami u 71,9 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 5 %), ktoré viedli k zníženiu dávky alebo k prerušeniu liečby lenvatinibom, boli hnačka (30,4 %), únava (15,3 %), proteinúria (14,7 %), zníženie chuti do jedla (13,4 %), stomatitída (13,2 %), nauzea (10,9 %), vracanie (10,2 %), hypertenzia (9,2 %), asténia (7,9 %), zníženie počtu krvných doštičiek (5,7 %) a úbytok telesnej hmotnosti (5,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaníach, a ktoré boli hlásené z používania lenvatinibu po uvedení na trh, sú uvedené v tabuľke 4. Nežiaduce reakcie, ktorých výskyt je známy v súvislosti s lenvatinibom alebo so samostatne podávanými zložkami kombinovanej terapie, sa môžu počas liečby týmito liekmi vyskytnúť v rámci ich kombinácie, hoci tieto reakcie neboli v klinických štúdiách s kombinovanou terapiou hlásené.

Pre ďalšie informácie o bezpečnosti podávania lenvatinibu v rámci kombinácie si pozrite SPC pre zložky príslušnej kombinovanej terapie.

Frekvencia je definovaná nasledovne:

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

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

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom[§]

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s everolimom	Kombinácia s pembrolizumabom
Infekcie a nákazy			
Veľmi časté	Infekcie močového traktu		
Časté		Infekcie močového traktu	Infekcie močového traktu
Menej časté	Perineálny absces	Perineálny absces	Perineálny absces
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	Trombocytopénia [†] Lymfopénia [†] Leukopénia [†] Neutropénia [†]	Trombocytopénia [†] Lymfopénia [†] Leukopénia [†] Neutropénia [†]	Trombocytopénia [†] Lymfopénia [†] Leukopénia [†] Neutropénia [†]
Menej časté	Infarkt sleziny		
Poruchy endokrinného systému			
Veľmi časté	Hypotyreóza* Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi ^{*,‡}	Hypotyreóza* Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi ^{*,‡}	Hypotyreóza* Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi ^{*,‡}
Časté			Adrenálna insuficiencia
Menej časté	Adrenálna insuficiencia	Adrenálna insuficiencia	

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s everolimom	Kombinácia s pembrolizumabom
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	Hypokalcémia ^{*, ‡} Hypokaliémia [‡] Hypomagnezémia [‡] Hypercholesterolémia [‡] Úbytok telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla	Hypokalcémia [‡] Hypokaliémia [‡] Hypomagnezémia [‡] Hypercholesterolémia ^{*, ‡} Úbytok telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla	Hypokalcémia [‡] Hypokaliémia [‡] Hypomagnezémia [‡] Hypercholesterolémia ^{*, ‡} Úbytok telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla
Časté	Dehydratácia	Dehydratácia	Dehydratácia
Zriedkavé	Syndróm z rozpadu nádoru [†]	Syndróm z rozpadu nádoru [†]	Syndróm z rozpadu nádoru [†]
Psychické poruchy			
Veľmi časté	Nespavosť	Nespavosť	Nespavosť
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	Závraty Bolesť hlavy Dysgeúzia	Bolesť hlavy Dysgeúzia	Závraty Bolesť hlavy Dysgeúzia
Časté	Cievna mozgová príhoda [†]	Závraty	
Menej časté	Reverzibilný posteriórny encefalopatický syndróm Monoparéza Tranzitórny ischemický atak	Cievna mozgová príhoda [†] Tranzitórny ischemický atak	Cievna mozgová príhoda Reverzibilný posteriórny encefalopatický syndróm Tranzitórny ischemický atak
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté	Infarkt myokardu ^{a, †} Srdcové zlyhanie Predĺženie QT intervalu na EKG Zníženie ejekčnej frakcie	Infarkt myokardu ^{a, †} Srdcové zlyhanie [†] Predĺženie QT intervalu na EKG	Infarkt myokardu ^a Predĺženie QT intervalu na EKG
Menej časté		Zníženie ejekčnej frakcie	Srdcové zlyhanie [†] Zníženie ejekčnej frakcie
Poruchy ciev			
Veľmi časté	Krvácanie ^{b, *, †} Hypertenzia ^{c, *} Hypotenzia	Krvácanie ^{b, *, †} Hypertenzia ^{c, *}	Krvácanie ^{b, *, †} Hypertenzia ^{c, *}
Časté		Hypotenzia	Hypotenzia
Neznáme	Aneuryzmy a arteriálne disekcie	Aneuryzmy a arteriálne disekcie	Aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté	Dysfónia	Dysfónia	Dysfónia
Časté	Pľúcna embólia [†]	Pľúcna embólia Pneumotorax	Pľúcna embólia
Menej časté	Pneumotorax		Pneumotorax

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s everolimom	Kombinácia s pembrolizumabom
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	Hnačka* Bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha ^d Vracanie Nauzea Zápál ústnej dutiny ^c Bolesť v ústnej dutine ^f Zápcha Dyspepsia Sucho v ústach Zvýšenie lipázy [‡] Zvýšenie amylázy [‡]	Hnačka* Bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha ^d Vracanie Nauzea Zápál ústnej dutiny ^c Bolesť v ústnej dutine ^f Zápcha Dyspepsia Zvýšenie lipázy [‡] Zvýšenie amylázy [‡]	Hnačka* Bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha ^d Vracanie Nauzea Zápál ústnej dutiny ^c Bolesť v ústnej dutine ^f Zápcha Dyspepsia Sucho v ústach Zvýšenie lipázy [‡] Zvýšenie amylázy [‡]
Časté	Análna fistula Flatulencia Gastrointestinálna perforácia	Sucho v ústach Flatulencia Gastrointestinálna perforácia	Pankreatitída ^g Kolitída Flatulencia Gastrointestinálna perforácia
Menej časté	Pankreatitída ^g Kolitída	Pankreatitída ^g Análna fistula Kolitída	Análna fistula
Poruchy pečene a žľových ciest			
Veľmi časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi ^{*, ‡} Hypoalbuminémia ^{*, ‡} Zvýšenie alanínaminotransferázy ^{*, ‡} Zvýšenie aspartátaminotransferázy ^{*, ‡} Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi [‡] Zvýšenie gamaglutamyltransferázy [‡]	Hypoalbuminémia ^{*, ‡} Zvýšenie alanínaminotransferázy [‡] Zvýšenie aspartátaminotransferázy [‡] Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi [‡]	Zvýšenie bilirubínu v krvi [‡] Hypoalbuminémia [‡] Zvýšenie alanínaminotransferázy [‡] Zvýšenie aspartátaminotransferázy [‡] Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi [‡]
Časté	Hepatálne zlyhanie ^{h, †} Hepatická encefalopatia ^{i, †} Cholecystitída Abnormálne hepatálne funkcie	Cholecystitída Abnormálne hepatálne funkcie Zvýšenie gamaglutamyltransferázy Zvýšenie bilirubínu v krvi ^{*, ‡}	Cholecystitída Abnormálne hepatálne funkcie Zvýšenie gamaglutamyltransferázy
Menej časté	Hepatocelulárne poškodenie/hepatitída ^j	Hepatálne zlyhanie ^{h, †} Hepatická encefalopatia ⁱ	Hepatálne zlyhanie ^{h, †} Hepatická encefalopatia ⁱ Hepatocelulárne poškodenie/hepatitída ^j
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Vyrážka Alopécia	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Vyrážka	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Vyrážka
Časté	Hyperkeratóza	Alopécia	Hyperkeratóza Alopécia
Menej časté		Hyperkeratóza	

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s everolimom	Kombinácia s pembrolizumabom
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté	Bolesť chrbta Artralgia Myalgia Bolesť v končatine Muskuloskeletálna bolesť	Bolesť chrbta Artralgia	Bolesť chrbta Artralgia Myalgia Bolesť v končatine Muskuloskeletálna bolesť
Časté		Myalgia Bolesť v končatine Muskuloskeletálna bolesť	
Menej časté	Osteonekróza čeľuste	Osteonekróza čeľuste	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Veľmi časté	Proteinúria* Zvýšenie kreatinínu v krvi [‡]	Proteinúria* Zvýšenie kreatinínu v krvi [‡]	Proteinúria* Zvýšenie kreatinínu v krvi [‡]
Časté	Renálne zlyhanie ^{k, *, †} Porucha renálnych funkcií* Zvýšenie urey v krvi	Renálne zlyhanie ^{k, *, †} Porucha renálnych funkcií* Zvýšenie urey v krvi	Renálne zlyhanie ^{k, *} Zvýšenie urey v krvi
Menej časté	Nefrotický syndróm		Nefrotický syndróm Porucha renálnych funkcií*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	Únava Asténia Periférny edém	Únava Asténia Periférny edém	Únava Asténia Periférny edém
Časté	Nevôľnosť	Nevôľnosť	Nevôľnosť
Menej časté	Zhoršené hojenie rán	Zhoršené hojenie rán Non-gastrointestinálna fistula ^l	Zhoršené hojenie rán Non-gastrointestinálna fistula ^l
Neznáme	Non-gastrointestinálna fistula ^l		

[§]: Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 4 nemusia byť v plnej miere pripísateľné samotnému lenvatinibu, ale môžu sa sčasti pripisovať aj základnému ochoreniu alebo iným liekom použitým v rámci kombinácie.

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

[†]: Zahŕňa prípady s fatálnym následkom.

[‡]: Frekvencia na základe laboratórnych údajov.

Následné pojmy boli zlúčené:

a: Infarkt myokardu zahŕňa infarkt myokardu a akútny infarkt myokardu.

b: Krvácanie zahŕňa všetky výrazy pre krvácanie:

Výrazy pre krvácanie, ktoré sa vyskytli minimálne u 5 pacientov s RCC pri lenvatinibe s pembrolizumabom, zahŕňajú: epistaxu, hematóriu, kontúziu, krvácanie z ďasien, rektálne krvácanie, hemoptýzu, ekchymózu a hematochéziu.

c: Hypertenzia zahŕňa: hypertenziu, hypertenznú krízu, zvýšenie diastolického krvného tlaku, ortostatickú hypertenziu a zvýšenie krvného tlaku.

d: Bolesť gastrointestinálneho traktu a bolesť brucha zahŕňajú: abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť dolnej časti brucha, bolesť hornej časti brucha, citlivosť brucha, diskomfort v epigastriu a bolesti gastrointestinálneho traktu.

e: Zápal v ústnej dutine zahŕňa: aftóznú stomatitídu, aftózný vred, eróziu ďasien, ulceráciu ďasien, pľuzgiere na sliznici ústnej dutiny, stomatitídu, glositídu, ulceráciu v ústnej dutine a zápal slizníc.

f: Bolesť v ústnej dutine zahŕňa: bolesť v ústnej dutine, bolesť jazyka, bolesť ďasien, orofaryngeálny diskomfort, orofaryngeálnu bolesť a diskomfort jazyka.

g: Pankreatitída zahŕňa: pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.

h: Hepatálne zlyhanie zahŕňa: hepatálne zlyhanie, akútne hepatálne zlyhanie a chronické hepatálne zlyhanie.

i: Hepatická encefalopatia zahŕňa: hepatickú encefalopatiu, hepatálnu kómu, metabolickú encefalopatiu a encefalopatiu.

j: Hepatocelulárne poškodenie a hepatitída zahŕňajú: liekmi indukované hepatálne poškodenie, steatózu pečene a cholestatické poškodenie pečene.

k: Renálne zlyhanie zahŕňa: akútne prerenálne zlyhanie, renálne zlyhanie, akútne renálne zlyhanie, akútne poškodenie obličiek a renálnu tubulonekrózu.

l: Non-gastrointestinálna fistula zahŕňa prípady fistuly vyskytujúcej sa mimo oblasti žalúdka a čriev, ako je tracheálna, tracheoezofageálna, ezofageálna, kožná fistula a fistula ženského pohlavného traktu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

V štúdií CLEAR (pozri časť 5.1) bola hypertenzia hlásená u 56,3 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a u 42,6 % pacientov v skupine liečenej sunitinibom. Frekvencia výskytu hypertenzie upravená s ohľadom na expozíciu bola 0,65 epizód na pacientorok v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,73 epizód na pacientorok v skupine liečenej sunitinibom. Medián trvania nástupu u pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom bol 0,7 mesiaca. Reakcie stupňa 3 alebo vyššieho sa vyskytli u 28,7 % v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom v porovnaní s 19,4 % v skupine liečenej sunitinibom. 16,8 % pacientom s hypertenziou bola upravená dávka lenvatinibu (9,1 % bola dávka prerušená a 11,9 % bola dávka znížená). U 0,9 % pacientov viedla hypertenzia k trvalému ukončeniu liečby lenvatinibom.

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bola hypertenzia hlásená u 42,5 % pacientov (výskyt hypertenzie 3. alebo 4. stupňa malo 19,7 %). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 9,8 % pacientov s hypertenziou k úprave dávky lenvatinibu (u 5,3 % zníženie dávky a u 6,2 % prerušenie dávky) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 0,9 % pacientov. Medián času do nástupu udalostí hypertenzie u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 0,5 mesiaca.

Proteinúria (pozri časť 4.4)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bola proteinúria hlásená u 34,8 % pacientov (9,0 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 15,1 % pacientov s proteinúriou k úprave dávky lenvatinibu (u 9,6 % zníženie a u 9,8 % prerušenie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 2,1 % pacientov. Medián času do nástupu udalostí proteinúrie u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 1,4 mesiaca.

Porucha funkcie obličiek a zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom došlo u 1,3 % pacientov k renálnemu zlyhaniu (0,6 % malo stupeň ≥ 3) a u 5,3 % došlo k akútnemu renálnemu poškodeniu (2,7 % malo stupeň ≥ 3). Renálne udalosti boli hlásené u 17,2 % pacientov (4,3 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 5,5 % pacientov s renálnymi udalosťami k úprave dávky lenvatinibu (u 2,3 % zníženie a u 4,0 % prerušenie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 1,9 % pacientov. Medián času do nástupu renálnych udalostí u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 3,5 mesiaca.

Porucha činnosti srdca (pozri časť 4.4)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom boli udalosti súvisiace s poruchami srdcovej činnosti hlásené u 3,5 % pacientov (1,8 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 0,9 % pacientov s udalosťami súvisiacimi s poruchami srdcovej činnosti k úprave dávky lenvatinibu (u 0,4 % zníženie a u 0,8 % prerušenie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 0,6 % pacientov. Medián času do nástupu udalostí súvisiacich s poruchami srdcovej činnosti u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 3,6 mesiaca.

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

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bola hlásená 1 udalosť PRES (2. stupňa), ktorá sa vyskytla po 1,3 mesiaca liečby a v prípade ktorej sa nevyžadovala žiadna úprava dávky ani ukončenie liečby.

Hepatotoxicita (pozri časť 4.4)

V štúdií CLEAR (pozri časť 5.1) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s pečeňou v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom zvýšené úrovne pečeňových enzýmov vrátane zvýšenia alanínaminotransferázy (11,9 %), aspartátaminotransferázy (11,1 %) a bilirubínu v krvi (4,0 %). Podobné udalosti sa vyskytli aj v skupine liečenej sunitinibom s mierou výskytu 10,3 %, 10,9 % a 4,4 % v uvedenom poradí. Medián trvania nástupu udalostí súvisiacich s pečeňou bol 3,0 mesiaca (ktorýkoľvek stupeň) v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,7 mesiaca v skupine liečenej sunitinibom. Frekvencia výskytu udalostí hepatotoxicity upravená s ohľadom na expozíciu bola 0,39 epizód na pacientorok v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,46 epizód na pacientorok v skupine liečenej sunitinibom. Reakcie súvisiace s pečeňou stupňa 3 sa vyskytli u 9,9 % pacientov liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a u 5,3 % pacientov liečených sunitinibom. Reakcie súvisiace s pečeňou viedli k prerušeniu dávky a k zníženiu dávky lenvatinibu u 8,5 % a 4,3 % pacientov v danom poradí a k trvalému ukončeniu liečby lenvatinibom u 1,1 % pacientov.

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s pečeňou zvýšené hladiny pečeňových enzýmov vrátane zvýšenia alanínaminotransferázy (11,9 %), aspartátaminotransferázy (11,4 %) a gamaglutamyltransferázy (2,7 %). Reakcie súvisiace s pečeňou 3. stupňa sa vyskytli u 6,1 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom. U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 6,0 % pacientov s hepatotoxickými udalosťami k úprave dávky lenvatinibu (u 2,8 % zníženie a u 4,2 % prerušenie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 0,9 % pacientov. Medián času do nástupu reakcií súvisiacich s pečeňou u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 1,8 mesiaca.

Artériové tromboembólie (pozri časť 4.4)

V štúdií CLEAR (pozri časť 5.1) nahlásilo 5,4 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom výskyt arteriálnych tromboembolických udalostí (z čoho 3,7 % boli udalosti stupňa ≥ 3) v porovnaní s 2,1 % pacientov v skupine liečenej sunitinibom (z čoho 0,6 % boli udalosti stupňa ≥ 3). Žiadne udalosti neboli fatálne. Frekvencia výskytu epizód arteriálnych tromboembolických udalostí upravená s ohľadom na expozíciu bola 0,04 epizód na pacientorok v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,02 epizód na pacientorok v skupine liečenej sunitinibom. Najčastejšie hlásenou arteriálnou tromboembolickou udalosťou v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom bol infarkt myokardu (3,4 %). V skupine liečenej sunitinibom sa vyskytla len jedna udalosť infarktu myokardu (0,3 %). Medián trvania nástupu arteriálnych tromboembolických udalostí bol 10,4 mesiaca v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom.

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom boli udalosti artériovej tromboembólie hlásené u 2,7 % pacientov (2,2 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 0,6 % pacientov s udalosťami artériovej tromboembólie k úprave dávky lenvatinibu (u 0,6 % prerušenie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 1,5 % pacientov. Najčastejšie hlásenou udalosťou artériovej tromboembólie v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom bol infarkt myokardu (1,3 %). Medián času do nástupu udalostí artériovej tromboembólie u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 6,8 mesiaca.

Krvácanie (pozri časť 4.4)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom boli udalosti krvácania hlásené u 28,6 % pacientov (3,2 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 4,9 % pacientov s udalosťami krvácania k úprave dávky lenvatinibu (u 4,2 % prerušenie a u 0,8 % zníženie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 0,6 % pacientov. Najčastejšie hlásenými udalosťami krvácania v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom boli epistaxa (19,4 %) a hematúria (4,2 %). Medián času do nástupu udalostí krvácania u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 1,9 mesiaca.

Hypokalcémia (pozri časť 4.4 Predĺženie QT intervalu)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bola hypokalcémia hlásená u 4,8 % pacientov (1,1 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 0,8 % pacientov s hypokalcémiou k úprave dávky lenvatinibu (u 0,6 % prerušenie dávky a u 0,4 % zníženie dávky) a k trvalému ukončeniu liečby nedošlo u žiadneho pacienta. Medián času do nástupu udalostí hypokalcémie u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 2,9 mesiaca.

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl (pozri časť 4.4)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom boli udalosti GI perforácie hlásené u 3,7 % pacientov (2,9 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 2,1 % pacientov s GI perforáciou k úprave dávky lenvatinibu (u 1,5 % prerušenie a u 0,6 % zníženie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 1,1 % pacientov. Medián času do nástupu udalostí GI perforácie u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 3,6 mesiaca.

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom boli udalosti vzniku fistuly hlásené u 1,0 % pacientov (0,5 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 0,8 % pacientov s GI perforáciou k úprave dávky lenvatinibu (u 0,8 % prerušenie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 0,4 % pacientov. Medián času do nástupu udalostí vzniku fistuly u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 3,7 mesiaca.

Non-gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.4)

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

Predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bol vzostup QTcF intervalu väčší ako 60 ms hlásený u 9,8 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom. K výskytu QTc intervalu väčšieho ako 500 ms došlo u 3,3 % v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom. Medián času do nástupu udalostí predĺženia QT intervalu u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 3,0 mesiaca.

Zvýšenie hladiny tyreotropného hormónu v krvi/hypotyreóza (pozri časť 4.4)

V štúdií CLEAR (pozri časť 5.1) sa hypotyroidizmus vyskytol u 47,2 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a u 26,5 % pacientov v skupine liečenej sunitinibom. Frekvencia výskytu hypotyroidizmu upravená s ohľadom na expozíciu bola 0,39 epizód na pacientorok v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,33 epizód na pacientorok v skupine liečenej sunitinibom. Vo všeobecnosti väčšina udalostí hypotyroidizmu v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom predstavovala stupeň 1 alebo 2. Hypotyroidizmus stupňa 3 bol hlásený u 1,4 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom

v kombinácii s pembrolizumabom v porovnaní so žiadnym výskytom v skupine liečenej sunitinibom. V počiatočnej fáze malo 90,0 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 93,1 % pacientov v skupine liečenej sunitinibom počiatočné úrovne hormónu TSH $\leq$ horný limit normálu. Zvýšenie TSH $>$ horný limit normálu boli pozorované po počiatočnej fáze u 85,0 % pacientov liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom v porovnaní so 65,6 % pacientov liečených sunitinibom. U 2,6 % pacientov liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom viedli udalosti súvisiace s hypotyreoidizmom k úprave dávky lenvatinibu (zníženie alebo prerušenie) a u 1 pacienta k prerušeniu liečby lenvatinibom.

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom sa hypotyreóza vyskytla u 24,1 % pacientov. Vo všeobecnosti bola väčšina udalostí hypotyreózy 1. alebo 2. stupňa. Hypotyreóza 3. stupňa bola hlásená u 0,3 % pacientov v prípade pacientov liečených lenvatinibom a everolimom. Medián času do nástupu udalostí hypotyreózy u pacientov liečených lenvatinibom a everolimom bol 2,7 mesiaca. V počiatočnej fáze malo 83,0 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom hladinu TSH $\leq$ horný limit normálu. Zvýšenie hladiny TSH $>$ horný limit normálu sa po počiatočnej fáze pozorovalo u 71,3 % pacientov liečených lenvatinibom a everolimom. U 1,3 % pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, viedol výskyt udalostí hypotyreózy k úprave dávky lenvatinibu (u 0,4 % zníženie dávky a u 0,9 % prerušenie dávky). Nehlásilo sa žiadne ukončenie liečby.

Hnačka (pozri časť 4.4)

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom sa hnačka hlásila u 69,0 % pacientov (13,8 % malo stupeň ≥ 3). U pacientov, v prípade ktorých sa zbierali údaje o individuálnych úpravách liečiva, došlo u 30,4 % pacientov k úprave dávky lenvatinibu (u 17,7 % prerušenie a u 19,6 % zníženie) a k trvalému ukončeniu liečby došlo u 0,6 % pacientov.

Pediatrická populácia

V pediatrických štúdiách 216 a 231 (pozri časť 5.1) bol celkový bezpečnostný profil lenvatinibu v monoterapii alebo v kombinácii s everolimom v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých liečených lenvatinibom..

V štúdii 216 bol pneumotorax hlásený u 3 pacientov (4,7 %) s Ewingovým sarkómom, rabdomyosarkómom (RMS) a Wilmsovým nádorom; všetci 3 pacienti mali vo východiskovom stave pľúcne metastázy. V štúdii 231 bol pneumotorax hlásený u 7 pacientov (5,5 %) s vretenobunkovým sarkómom, nediferencovaným sarkómom, RSM, malígnym sarkómom obalu periférneho nervu, synoviálnym sarkómom, vretenobunkovým karcinómom a malígnym fibromyxoidným osifikujúcim nádorom; všetkých 7 pacientov malo vo východiskovom stave pľúcne metastázy alebo primárne ochorenie v hrudnej stene alebo pleurálnej dutine. Pri štúdiách 216, 230 a 231 žiadny pacient neukončil liečbu v rámci štúdie z dôvodu výskytu pneumotoraxu (ďalšie informácie o pediatrickej populácii nájdete aj v súhrne charakteristických vlastností lieku Lenvima, časť 4.8).

V fáze 1 (skupina na zistenie dávkovania kombináciou liečiv) štúdie 216 boli najčastejšie (≥ 40 %) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek hypertenzia, hypotyreóza, hypertriglyceridémia, bolesť brucha a hnačka a vo fáze 2 (rozšírená skupina pacientov liečených kombináciou liečiv) boli najčastejšie hlásenými (≥ 35 %) nežiaducimi reakciami hypertriglyceridémia, proteinúria, hnačka, zníženie počtu lymfocytov, zníženie počtu bielych krviniek, zvýšenie cholesterolu v krvi, únava a zníženie počtu krvných doštičiek.

V štúdii 231 boli najčastejšie hlásenými (≥ 15 %) nežiaducimi účinkami hypotyreóza, hypertenzia, proteinúria, znížená chuť do jedla, hnačka a znížený počet krvných doštičiek.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

V štúdiu CLEAR bola incidencia proteinúrie vyššia (≥ 10 % rozdiel) u starších pacientov (≥ 75 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi (< 65 rokov).

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bol u starších pacientov (≥ 75 rokov) vyšší (≥ 10 % rozdiel) výskyt zníženia počtu krvných doštičiek, úbytku telesnej hmotnosti, proteinúrie a hypertenzie v porovnaní s mladšími pacientmi (< 65 rokov).

Pohlavie

V štúdiu CLEAR bola incidencia hnačky vyššia (≥ 10 % rozdiel) u mužov v porovnaní so ženami.

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bol u žien vyšší (≥ 10 % rozdiel) výskyt nauzey, vracania, asténie a hypertenzie v porovnaní s mužmi.

Etnický pôvod

V štúdiu CLEAR bola u ázijských pacientov vyššia (≥ 10 % rozdiel) incidencia syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, proteinúrie a hypotyreózy (vrátane zvýšenia tyreotropného hormónu v krvi) v porovnaní s pacientmi kaukazského pôvodu, zatiaľ čo pacienti kaukazského pôvodu mali vyššiu incidencia únavy, nauzey, artralgie, vracania a asténie.

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bol u ázijských pacientov vyšší (≥ 10 % rozdiel) výskyt hypotyreózy, stomatitídy, zníženia počtu krvných doštičiek, proteinúrie, dysfónie, PPE a hypertenzie v porovnaní s pacientmi kaukazského pôvodu, zatiaľ čo u pacientov kaukazského pôvodu bol vyšší výskyt nauzey, asténie, únavy a hypercholesterolémie.

Hypertenzia pri vstupe do štúdie

V štúdiu CLEAR mali pacienti s hypertenziou pri vstupe do štúdie vyššiu incidencia proteinúrie v porovnaní s pacientmi bez hypertenzie pri vstupe do štúdie.

Diabetes pri vstupe do štúdie

V súhrnnej populácii pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bol u pacientov s diabetom pri vstupe do štúdie vyšší výskyt (≥ 10 % rozdiel) proteinúrie oproti pacientom bez diabetu pri vstupe do štúdie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s RCC a poruchou funkcie pečene sú len obmedzené údaje.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bol v prípade pacientov s poruchou funkcie obličiek pri vstupe do štúdie vyšší výskyt trombocytopenie alebo zníženia počtu krvných doštičiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

U pacientov s RCC liečených lenvatinibom a everolimom bol v prípade pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg) vyšší výskyt (≥ 10 % rozdiel) zníženia počtu krvných doštičiek a hypertenzie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Najvyššie dávky lenvatinibu, ktoré sa klinicky testovali, boli 32 mg a 40 mg denne. V skúšaníach sa vyskytli aj prípady náhodných medikačných chýb, čo viedlo k jednotlivým dávkam 40 až 48 mg. Najčastejšie pozorované nežiaduce liekové reakcie pri týchto dávkach boli hypertenzia, nauzea, hnačka, únava, stomatitída, proteinúria, bolesť hlavy a zhoršenie PPE. Tiež boli hlásené prípady predávkovania lenvatinibom zahŕňajúce jednotlivé podania dávky 6-10 násobne vyššej ako je odporúčaná denná dávka. V týchto prípadoch sa vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré sú konzistentné so známym bezpečnostným profilom lenvatinibu (napr. renálne alebo kardiálne zlyhanie) alebo neboli prítomné žiadne nežiaduce reakcie.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX08

Mechanizmus účinku

Lenvatinib je inhibítor receptora tyrozínkinázy, ktorý selektívne inhibuje aktivity kinázy receptorov cievneho endoteliálneho rastového faktoru (VEGF) VEGF1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), spolu s ďalšími RTK súvisiacich s proangiogénnymi a onkogénnymi dráhami, vrátane receptorov rastového faktora fibroblastov (FGF) FGFR1, 2, 3 a 4, receptorov rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGF) PDGFR α , KIT a RET. V prípade syngénnych myšacích modelov nádoru lenvatinib znížil makrofágy súvisiace s nádorom, zvýšil aktivované cytotoxické T-bunky a preukázal vyššiu mieru protinádorovej aktivity v kombinácii s monoklonálnymi protilátkami proti PD-1 v porovnaní so samotnou liečbou.

Kombinácia lenvatinibu a everolimu preukázala zvýšenú antiangiogénnu a protinádorovú aktivitu, čo sa prejavilo väčším znížením proliferácie buniek endotelu, formácie kanálov a signalizácie VEGF *in vitro* a objemu nádoru ľudského karcinómu renálnych buniek na xenograftových modeloch na myšiach ako u každého liečiva samostatne.

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

Mechanizmus účinku pre hypotyreózu nie je úplne objasnený.

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba prvej línie u pacientov s RCC (v kombinácii s pembrolizumabom)

Účinnosť lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom sa skúmala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdii 307 (CLEAR), do ktorej bolo zaradených 1 069 pacientov s pokročilým RCC s komponentom čírych buniek vrátane iných histologických vlastností, ako je sarkomatoidný a papilárny karcinóm, pri liečbe prvej línie. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore. Zo štúdie boli vyradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom vyžadujúcim imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografického regiónu (Severná Amerika a západná Európa oproti „zvyšku sveta“) a prognostických skupín (priaznivé, stredné a nepriaznivé riziko) na základe kritérií centra Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).

Pacienti boli randomizovaní na podávanie lenvatinibu 20 mg perorálne jedenkrát denne v kombinácii s 200 mg pembrolizumabu intravenózne každé 3 týždne (n = 355) alebo lenvatinibu 18 mg perorálne jedenkrát denne v kombinácii s everolimom 5 mg perorálne jedenkrát denne (n = 357), prípadne sunitinibu 50 mg perorálne jedenkrát denne počas 4 týždňov s následným vysadením liečby na 2 týždne (n = 357). Všetci pacienti v skupine s lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom začali s dávkou lenvatinibu 20 mg perorálne jedenkrát denne. Medián času do prvého zníženia dávky pre lenvatinib bol 1,9 mesiaca. Medián priemernej dennej dávky pre lenvatinib bol 14 mg. Liečba pokračovala do výskytu neprijateľnej toxicity alebo progresie ochorenia podľa posúdenia skúšajúcim a potvrdenia nezávislou rádiologickou hodnotiacou komisiou (*independent radiologic review committee* – IRC) s použitím kritérií hodnotenia odpovede solidných tumorov verzie 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1* – RECIST 1.1). Podávanie lenvatinibu s pembrolizumabom bolo schválené nad rámec progresie ochorenia definovanej podľa RECIST, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos. Liečba pembrolizumabom pokračovala maximálne 24 mesiacov, avšak liečba lenvatinibom mohla pokračovať nad rámec 24 mesiacov. Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v počiatočnej fáze a potom každých 8 týždňov.

Charakteristiky populácie tejto štúdie (355 pacientov v skupine s lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 357 pacientov v skupine so sunitinibom) boli nasledovné: medián veku 62 rokov (rozsah: 29 až 88 rokov); 41 % vo veku 65 alebo viac rokov, 74 % mužov; 75 % bielej, 21 % ázijskej, 1 % čiernej a 2 % inej rasy; 17 % a 83 % pacientov malo KPS v počiatočnej fáze na úrovni 70 až 80 a 90 až 100 v danom poradí; rozdelenie pacientov na základe kategórie rizikových skupín podľa konzorcia medzinárodnej databázy metastázujúceho karcinómu renálnych buniek (*International Metastatic RCC Database Consortium* – IMDC) bolo 33 % priaznivých, 56 % stredných a 10 % nepriaznivých, a prognostických podskupín podľa MSKCC bolo 27 % priaznivých, 64 % stredných a 9 % nepriaznivých. Metastatické ochorenie bolo prítomné u 99 % pacientov a lokálne pokročilé ochorenie bolo prítomné u 1 %. Bežnými oblastami výskytu metastáz u pacientov boli pľúca (69 %), lymfatické uzliny (46 %) a kosti (26 %).

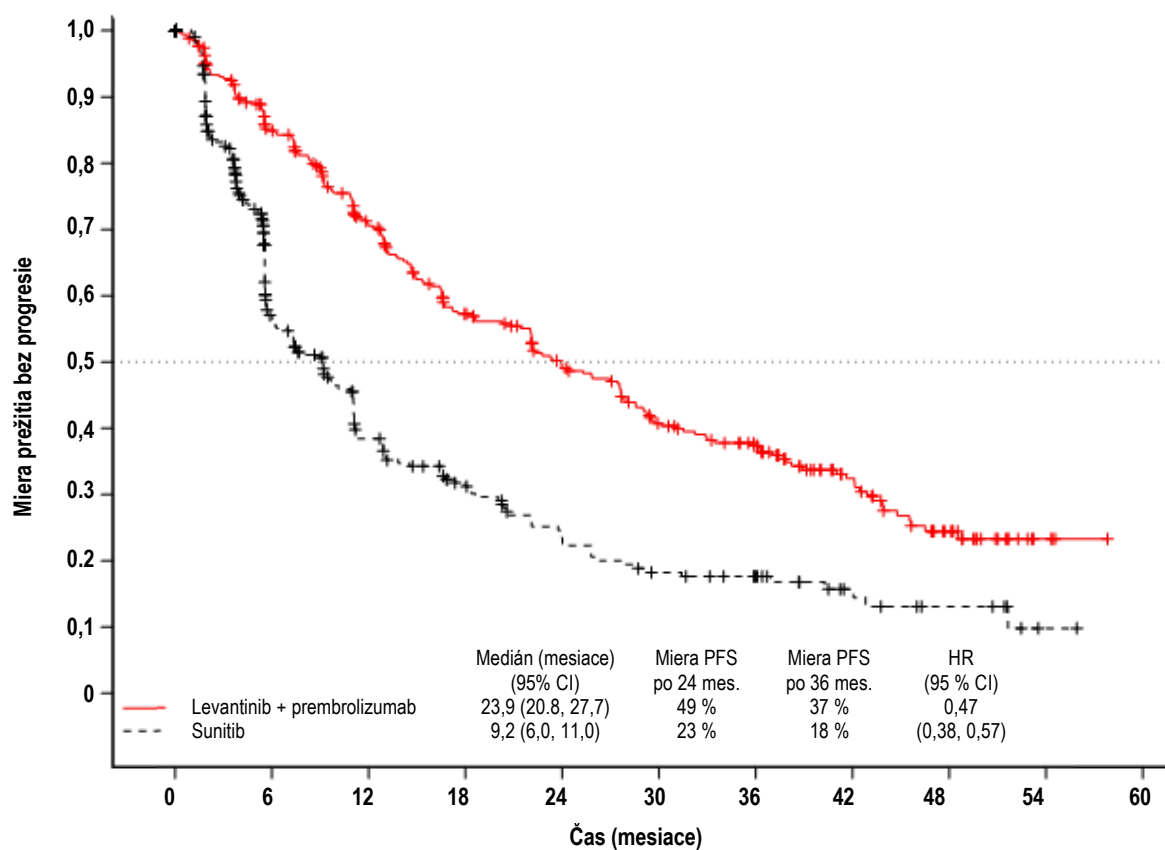
Primárnym meradlom výsledku účinnosti bolo prežitie bez progresie (*progression free survival* – PFS) na základe RECIST 1.1 podľa IRC. Kľúčové sekundárne meradlá účinnosti zahŕňali celkové prežitie (*overall survival* – OS) a objektívnu mieru odpovede (*objective response rate* – ORR). Lenvatinib v kombinácii s pembrolizumabom preukázali štatisticky významné zlepšenie PFS, OS a ORR v porovnaní so sunitinibom vo vopred špecifikovanej analýze vykonávania (finálna analýza pre PFS). Medián PFS pre lenvatinib bol v kombinácii s pembrolizumabom 23,9 mesiaca (95 % CI: 20,8, 27,7) v porovnaní s 9,2 mesiaca (95 % CI: 6,0, 11,0) pre sunitinib, s HR 0,39 (95 % CI: 0,32, 0,49; s hodnotou $P < 0,0001$). Pre OS bol HR 0,66 (95 % CI: 0,49, 0,88; hodnota $P = 0,0049$) s mediánom sledovania OS 26,5 mesiaca a mediánom trvania liečby pre lenvatinib v kombinácii s pembrolizumabom 17,0 mesiaca. ORR pre lenvatinib bola v kombinácii s pembrolizumabom 71 % (95 % CI: 66, 76) verzus 36 % (95 % CI: 31, 41) s hodnotou $P < 0,0001$ pre sunitinib. Výsledky účinnosti pre PFS, OS a ORR pri protokole špecifikovanej finálnej analýze (s mediánom sledovania 49,4 mesiaca) sú zhrnuté v tabuľke 5, obrázku 1 a obrázku 2. Výsledky PFS boli konzistentné naprieč

vopred špecifikovanými podskupinami, prognostickými skupinami podľa MSKCC a stavom expresie PD-L1 v nádore. Výsledky účinnosti na základe prognostických podskupín podľa MSKCC sú zhrnuté v tabuľke 6.

Finálna OS analýza nebola upravená tak, aby brala do úvahy nasledovné liečby, pričom 195/357 (54,6 %) pacientov v ramene sunitinibu a 56/355 (15,8 %) pacientov v ramene lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom dostalo nasledovnú liečbu proti PD-1/PD-L1.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti pre karcinóm renálnych buniek podľa IRC v štúdiu CLEAR		
	Lenvatinib 20 mg v kombinácii s pembrolizumabom 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Prežitie bez progresie (<i>Progression-Free Survival</i> – PFS)*		
Počet udalostí, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Pomer rizík (95 % CI) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
Hodnota <i>P</i> ^c	< 0,0001	
Celkové prežitie (<i>Overall Survival</i> – OS)		
Počet úmrtí, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI) ^a	53,7 (48,7, NE)	54,3 (40,9, NE)
Pomer rizík (95 % CI) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
Hodnota <i>P</i> ^c	0,0424	
Objektívna miera odpovede (potvrdená)		
Objektívna miera odpovede, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95 % CI)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Počet úplných odpovedí (<i>complete responses</i> – CR), n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Počet čiastočných odpovedí (<i>partial responses</i> – PR), n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
Hodnota <i>P</i> ^d	< 0,0001	
Trvanie odpovede ^a		
Medián v mesiacoch (rozsaľ)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
Nádor sa posudzoval podľa RECIST 1.1; pre ORR sú zahrnuté len potvrdené odpovede. Dátum ukončenia zhromažďovania údajov (DCO) = 31. júla 2022 CI = interval spoľahlivosti; NE = nemožno určiť		
* Primárna analýza PFS zahŕňala cenzurovanie novej protirakovinovej liečby. Výsledky pre PFS s cenzurovaním novej protirakovinovej liečby a bez neho boli konzistentné.		
a Kvartily sú odhadované pomocou Kaplan-Meierovej metódy.		
b Pomer rizík vychádza z Coxovho modelu proporcionálneho rizika zahŕňajúceho liečebnú skupinu ako faktor. Na väzby bola použitá Efronova metóda.		
c Stratifikované podľa geografického regiónu (Región 1: západná Európa a Severná Amerika; Región 2: zvyšok sveta) a prognostických skupín podľa MSKCC (priaznivé, stredné a nepriaznivé riziko) v IxRS. Nominálna hodnota <i>P</i> je pri obojstrannom teste založená na stratifikovanom log-rank teste.		
d Menovitá hodnota <i>P</i> je pri obojstrannom teste založená na stratifikovanom Cochran-Mantel-Haenszelovom (CMH) teste. Pri skorej vopred špecifikovanej finálnej analýze ORR (medián času sledovania 17,3 mesiaca) sa dosiahla štatisticky významná prevaha ORR porovnaním lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom oproti sunitinibu (miera pravdepodobnosti: 3,84 (95 % CI: 2,81; 5,26), hodnota <i>P</i> < 0,0001).		

Obrázok 1 Kaplan-Meierova krivka prežitia bez progresie v štúdiu CLEAR*



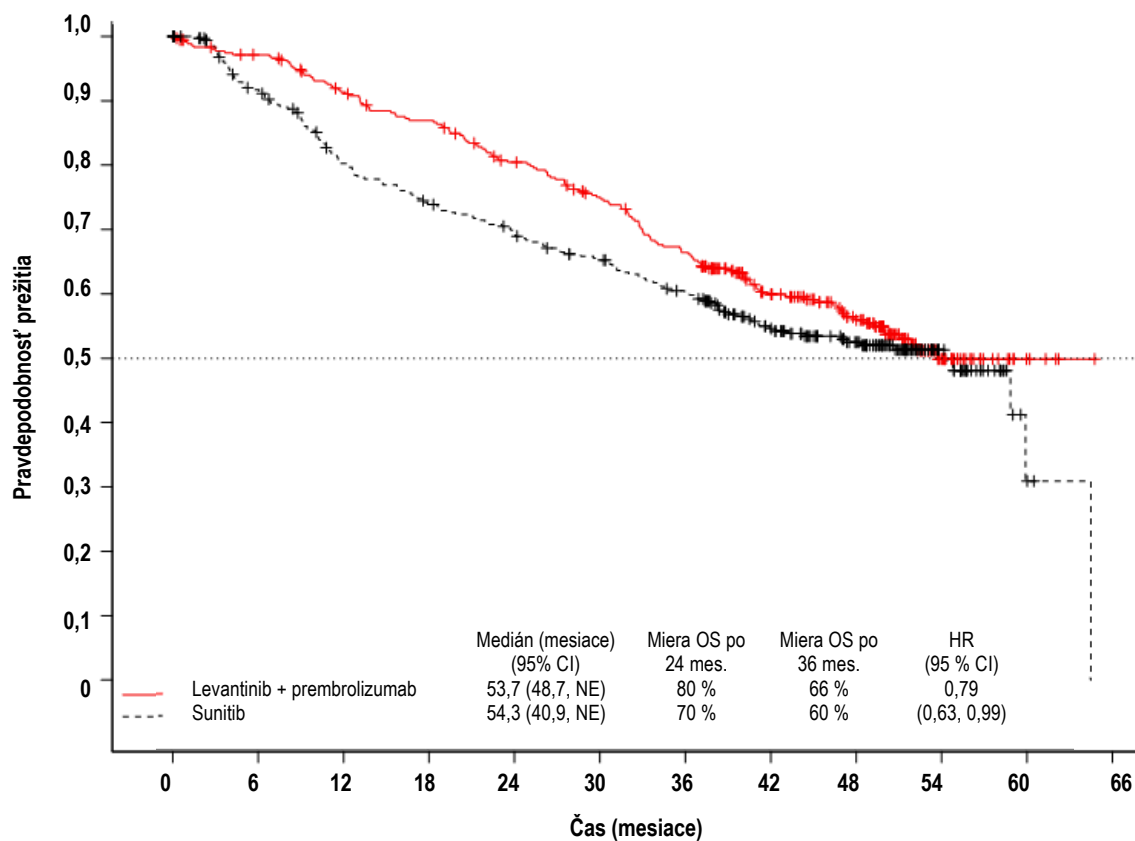
Počet pacientov v riziku:

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

(DCO)31.júla 2022

*Na základe aktualizovanej PFS analýzy vykonanej v čase protokolom špecifikovanej finálnej OS analýzy.

Obrázok 2 Kaplan-Meierove krivky pre celkové prežitie v štúdiu CLEAR*



Počet pacientov v riziku:

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

NE = nemožno určiť.

DCO: 31. júla 2022

*Na základe protokolom špecifikovanej konečnej OS analýzy

Štúdia CLEAR nemala za cieľ hodnotiť účinnosť jednotlivých podskupín. V tabuľke 6 je uvedený súhrn miery účinnosti na základe prognostických skupín podľa MSKCC na základe finálnej analýzy OS pri mediáne sledovania 49,4 mesiaca.

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti v štúdiu CLEAR na základe prognostických podskupín podľa MSKCC

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab oproti sunitinibu
	Počet pacientov	Počet udalostí	Počet pacientov	Počet udalostí	
Prežitie bez progresie (PFS) podľa IRC^a					PFS HR (95 % CI)
Priaznivé	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Stredné	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Nepriaznivé	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Celkové prežitie (OS)^a					OS HR (95 % CI)
Priaznivé	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Stredné	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Nepriaznivé	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

^a Medián sledovania 49,4mesiaca (dátum ukončenia zhromažďovania údajov –31. júla 2022)

Otvorená jednoramenná štúdia fázy 2

K_dispozícii sú ďalšie údaje z otvorenej jednoramennej štúdie fázy 2 KEYNOTE-B61 s lenvatinibom (20_mg jedenkrát denne) v kombinácii s pembrolizumabom (400_mg každých 6_týždňov) pre pacientov s pokročilým alebo metastázujúcim RCC v prvej línii liečby s histológiou iných ako svetlých buniek (n=158) vrátane 59_% papilárnych buniek, 18_% chromofóbných buniek, 4_% buniek s chromozonálnou translokáciou, 1_% medulárnych buniek, 13_% neklasifikovaných buniek a 6_% ostatných buniek. Hodnota ORR bola 50,6_% (95_% CI (42,6, 58,7)) a medián trvania odpovede bol 19,5_mesiaca (95_% CI 15,3, NR)

Liečba druhej línie u pacientov s RCC (v kombinácii s everolimom)

Bola uskutočnená multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia 205 na stanovenie bezpečnosti a účinnosti lenvatinibu podávaného samostatne alebo v kombinácii s everolimom u pacientov s neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým RCC. Štúdia sa skladá z fázy 1b hľadanie dávky a fázy 2. Fáza 1b zahŕňala 11 pacientov, ktorí dostávali kombináciu 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu. Fáza 2 zahŕňala celkom 153 pacientov s neresekovateľným pokročilým alebo metastatickým RCC po jednej predchádzajúcej liečbe cielenej na VEGF. Celkom 62 pacientov užívalo kombináciu lenvatinibu a everolimu v odporúčanej dávke. Bolo vyžadované, okrem iného, aby pacienti mali histologicky potvrdený prevládajúci svetlobunkový RCC, rádiologický dôkaz progresie s použitím RECIST 1.1, jednu predchádzajúcu liečbu cieleň na VEGF a performance status (PS) podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 alebo 1.

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

Zo 153 náhodne rozdelených pacientov bolo 73 % mužov, medián veku bol 61 rokov, 37 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších, 7 % vo veku 75 rokov alebo starších a 97 % bolo kaukazskej rasy. Metastázy boli prítomné u 95 % pacientov a neresekovateľná pokročilá choroba bola prítomná u 5 %. Všetci pacienti mali pri vstupe do štúdie ECOG PS 0 (55 %) alebo 1 (45 %) s podobnou distribúciou vo všetkých 3 liečebných skupinách. Vysoké riziko podľa kritérií Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) bolo pozorované u 39 % pacientov v skupine s lenvatinibom a everolimom, u 44 % v skupine s lenvatinibom a u 38 % v skupine s everolimom. Vysoké riziko

podľa kritérií *International mRCC Database Consortium* (IMDC) bolo pozorované u 20 % pacientov v liečebnej skupine s lenvatinibom a everolimom, 23 % v skupine s lenvatinibom a 24 % v skupine s everolimom. Medián doby od diagnózy do prvej dávky bol 32 mesiacov v skupine s lenvatinibom a everolimom, 33 mesiacov v skupine s lenvatinibom a 26 mesiacov v skupine s everolimom. Všetci pacienti už boli predtým liečení inhibítorom VEGF: 65 % sunitinibom, 23 % pazopanibom, 4 % tivozanibom, 3 % bevacizumabom a 2 % sorafenibom alebo axitinibom.

Primárny ukazovateľ účinnosti bolo, na základe odpovedi tumoru hodnotenej riešiteľom PFS v skupine lenvatinibu a everolimu verzus v skupine everolimu a v skupine lenvatinibu verzus everolimu. Ďalšie ukazovatele účinnosti zahŕňajú OS a riešiteľom hodnotenú ORR. Hodnotenie nádoru bolo založené na kritériách RECIST 1.1

Skupina s lenvatinibom a everolimom preukázala štatisticky a klinicky významné zlepšenie v PFS v porovnaní so skupinou s everolimom (pozri tabuľku 7 a schéma 3). Na základe výsledkov prieskumnej post-hoc analýzy v podskupinách s obmedzeným počtom pacientov bol pozorovaný pozitívny efekt na PFS bez ohľadu na to, ktorý inhibítor VEGF bol prvotne použitý: sunitinib (pomer rizík (*hazard ratio*– HR = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674])) alebo ostatné liečiva (HR = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). Skupina s lenvatinibom tiež ukázala zlepšenie v PFS v porovnaní so skupinou s everolimom. Celkové prežitie bolo dlhšie v skupine s lenvatinibom a everolimom (pozri tabuľku 7 a schéma 4). Štúdia nebola zameraná na analýzu OS.

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

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti po jednej predchádzajúcej cielej terapii VEGF v štúdii RCC 205

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Prežívanie bez progresie (PFS)^a podľa hodnotenia riešiteľa			
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Pomer rizík (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
Hodnota <i>P</i> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,0005	-	-
Prežívanie bez progresie (PFS)^a podľa post-hoc retrospektívneho nezávislého prehľadu			
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Pomer rizík (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
Hodnota <i>P</i> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-
Celkové prežívanie (OS)^c			
Počet prípadov úmrtí n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medián OS v mesiacoch (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Pomer rizík (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Miera objektívnych odpovedí n (%) podľa hodnotenia riešiteľa			
Kompletné odpovede	1 (2)	0	0
Čiastočné odpovede	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Miera objektívnych odpovedí	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilné ochorenie	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Medián doby trvania odpovede, v mesiacoch, (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

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

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

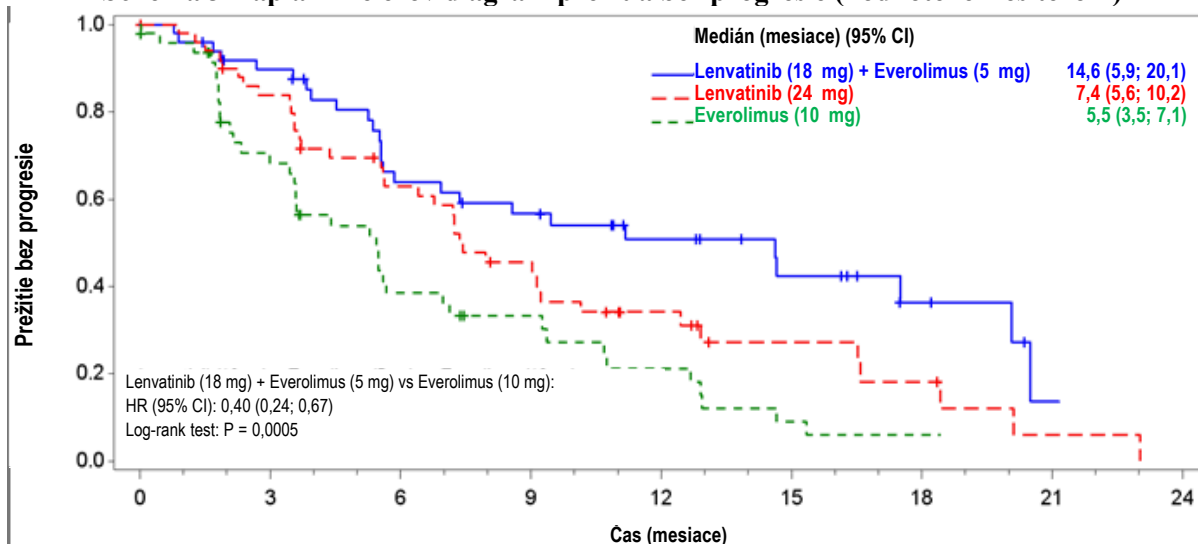
CI = interval spoľahlivosti; NE = neodhadnuteľné.

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

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

^cDátum uzávierky údajov: 31. júl 2015

Schéma 3 Kaplan-Meierov diagram prežitia bez progresie (hodnotený riešiteľom)



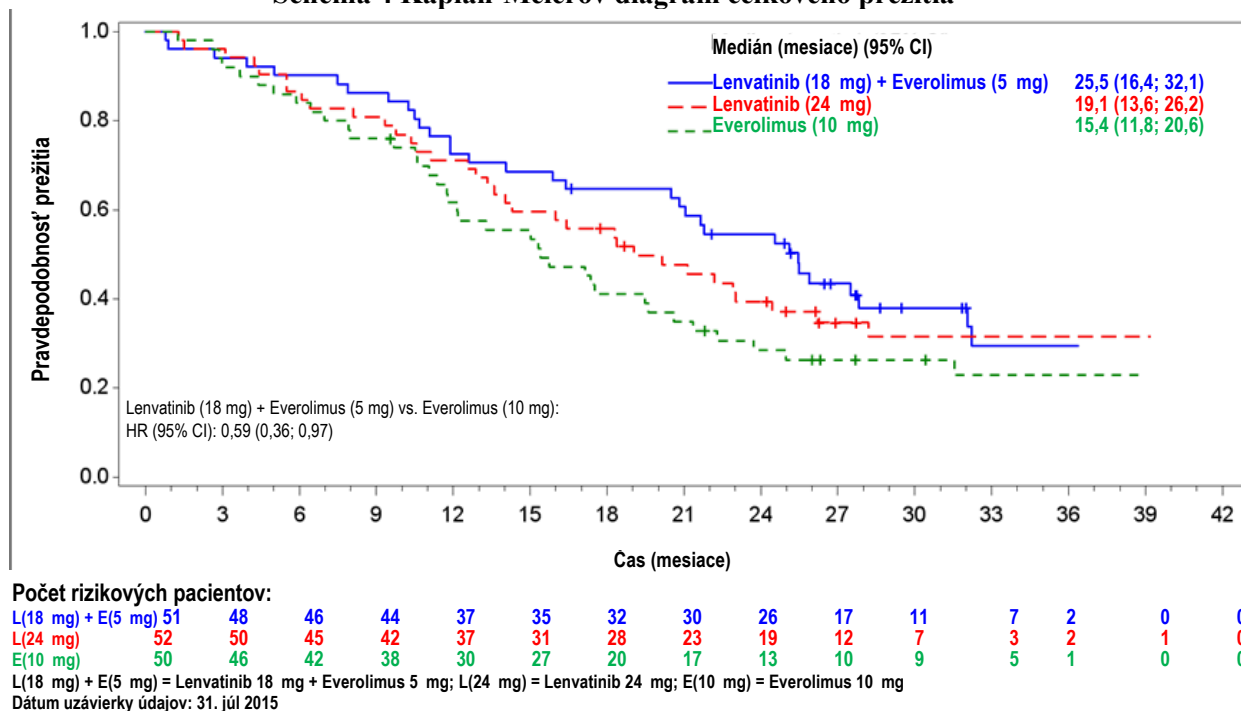
Počet rizikových pacientov:

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

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

Dátum uzávierky údajov: 13. jún 2014

Schéma 4 Kaplan-Meierov diagram celkového prežitia



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s lenvatinibom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v súvislosti s liečbou karcinómu renálnych buniek (RCC) (pre informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2).

Pediatrické štúdie

Účinnosť lenvatinibu bola hodnotená, nebola však stanovená v dvoch otvorených štúdiách (ďalšie informácie o pediatrickej populácii nájdete aj v súhrne charakteristických vlastností lieku Lenvima, časť 5.1):

Štúdia 216 bola multicentrická, otvorená jednoramenná štúdia fázy 1/2 s jednou skupinou k určeniu bezpečnosti, znášanlivosti a protinádorovej aktivity lenvatinibu podávaného v kombinácii s everolimom u pediatrických pacientov (a mladých dospelých vo veku ≤ 21 rokov) s relabujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane nádorov CNS. Celkovo bolo zaradených a liečených 64 pacientov. Vo fáze 1 (stanovenie dávkovania kombinácie liečiv) bolo zaradených a liečených 23 pacientov: 5 pacientov na úrovni dávky -1 (lenvatinib 8 mg/m² a everolimus 3 mg/m²) a 18 pacientov na úrovni dávky 1 (lenvatinib 11 mg/m² a everolimus 3 mg/m²). Odporúčaná dávka kombinácie bola lenvatinib 11 mg/m² a everolimus 3 mg/m², užívaná raz denne. Vo fáze 2 (rozšírená kohorta pacientov liečená kombináciou liečiv) bolo zaradených 41 pacientov, ktorí boli liečení odporúčanou dávkou v nasledujúcich skupinách: Ewingov sarkóm (EWS, n = 10), rabdomyosarkóm (RSM, n = 20) a glióm vysokého stupňa (HGG, n = 11). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera objektívnej odpovede (ORR) v 16. týždni u hodnotiteľných pacientov na základe hodnotenia skúšajúceho lekára pomocou RECIST v1.1 alebo RANO (pre pacientov s HGG). V skupinách EWS a HGG sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede; v skupine RSM sa pozorovali 2 čiastočné odpovede (PR) pre ORR v 16. týždni 10 % (95 % CI: 1,2, 31,7).

Štúdia 231 je multicentrická, otvorená štúdia fázy 2 typu „basket“ na hodnotenie protinádorovej aktivity a bezpečnosti lenvatinibu u detí, dospievajúcich a mladých dospelých vo veku od 2 do ≤ 21 rokov s relabovanými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane EWS, RMS a HGG. Celkovo bolo zaradených 127 pacientov, ktorí boli liečení lenvatinibom odporúčanou dávkou (14 mg/m²) v nasledujúcich skupinách: EWS (n = 9), RSM (n = 17), HGG (n = 8) a iné solídne nádory (po n = 9 pre difúzny glióm strednej línie, meduloblastóm a ependymóm; všetky ostatné solídne

nádory $n = 66$). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola ORR v 16. týždni u hodnotiteľných pacientov na základe hodnotenia skúšajúceho lekára pomocou RECIST v1.1 alebo RANO (pre pacientov s HGG). U pacientov s HGG, difúznym gliómom strednej línie, meduloblastómom alebo ependymómom neboli pozorované žiadne objektívne odpovede. V oboch skupinách EWS a RSM sa pozorovali dve PR pre ORR v 16. týždni 22,2 % (95 % CI: 2,8, 60,0) a 11,8 % (95 % CI: 1,5, 36,4) v uvedenom poradí. Päť PR (u pacientov so synoviálnym sarkómom [$n = 2$], kaposiformným hemangioendoteliómom [$n = 1$], Wilmsovým nefroblastómom [$n = 1$] a svetlobunkovým karcinómom [$n = 1$]) sa pozorovalo medzi všetkými ostatnými solídnymi nádormi pre ORR v 16. týždni 7,7 % (95 % CI: 2,5, 17,0).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Väzba lenvatinibu na plazmatické bielkoviny *in vitro* je vysoká a pohybovala sa v rozmedzí od 98 % do 99 % (0,3 - 30 µg/ml, mesilát). Viazal sa hlavne na albumín a v malej miere na kyslý α 1-glykoproteín a γ -globulín. Podobná väzba plazmatických bielkovín (97 % až 99 %) bez závislosti od koncentrácií lenvatinibu (0,2 až 1,2 µg/ml) bola pozorovaná v plazme osôb s poruchou funkcie pečene, poruchou funkcie obličiek a u zdravých osôb.

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

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

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

Biotransformácia

V *in vitro* sledovaní sa cytochróm P450 3A4 ukazoval ako prevládajúca (> 80 %) izoforma, ktorá je zapojená do P450-mediovaného metabolizmu lenvatinibu. Ale *in vivo* údaje naznačujú, že významný podiel metabolizmu lenvatinibu prebieha aj mimo P450-mediovej cesty. V dôsledku tohto mali induktory a inhibítory CYP 3A4 minimálny efekt na expozíciu lenvatinibu (pozri časť 4.5).

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

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

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

Transportné in vitro štúdie

Pozri časť Distribúcia.

Eliminácia

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

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

Linearita/nelinearita

Proporcionalita dávky a akumulácia

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

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

Osobitné skupiny

Porucha funkcie pečene

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

Expozícia lenvatinibu na základe údajov dávkovo-upravených $AUC_{(0-t)}$, a $AUC_{(0-\infty)}$, bola 119 %, 107 % a 180 % normálu u jedincov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, v tomto poradí. Bolo stanovené, že u pacientov s poruchou funkcie pečene bola väzba na plazmatické proteíny podobná ako u zdravých jedincov a nebola pozorovaná žiadna závislosť na koncentrácii. Pozri časť 4.2 pre odporúčané dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

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

Expozícia lenvatinibu na základe údajov $AUC_{(0-inf)}$ u jedincov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek bola 101 %, 90 % a 122 % normálu, v tomto poradí. Bolo stanovené, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bola väzba na plazmatické proteíny podobná ako u zdravých jedincov a nebola pozorovaná žiadna závislosť na koncentrácii. Pozri časť 4.2 o odporúčanom dávkovaní.

Vek, pohlavie, hmotnosť, etnický pôvod

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

Pediatrická populácia

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky u pediatrických, pacientov vo veku 2 až 12 rokov, ktorá zahŕňala údaje od 3 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 3 roky, 28 pediatrických pacientov vo veku ≥ 3 až < 6 rokov a 89 pediatrických pacientov vo veku 6 až ≤ 12 rokov v rámci programu s lenvatinibom pre pediatrických pacientov, bol perorálny klírens lenvatinibu (CL/F) ovplyvnený telesnou hmotnosťou, ale nie vekom. Predpokladané úrovne expozície z hľadiska plochy pod krivkou v rovnovážnom stave (*area under the curve at steady-state*, AUC_{ss}) u pediatrických pacientov, ktorí dostávali 14 mg/m², boli porovnateľné s úrovňami expozície u dospelých pacientov, ktorí dostávali fixnú dávku 24 mg. V týchto štúdiách sa nevyskytli žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike účinnej látky lenvatinibu medzi deťmi (2 – 12 rokov), dospievajúcimi a mladými dospelými pacientmi so študovanými typmi tumorov, ale údaje u detí sú relatívne obmedzené na vyvodenie definitívnych záverov (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Genotoxicita

Lenvatinib nebol genotoxický.

Štúdie karcinogenicity s lenvatinibom sa nerealizovali.

Reprodukčná a vývojová toxicita

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

Podanie lenvatinibu počas organogenézy spôsobilo úmrtia embrií a teratogenicitu u potkanov (vonkajšie a kostrové anomálie plodu) pri nižšej ako klinickej expozícii (na základe AUC), pri maximálnej tolerovanej dávke u ľudí a u králikov (vonkajšie, viscerálne a kostrové anomálie plodu) na základe plochy povrchu tela; mg/m² v maximálnej tolerovanej dávke u ľudí. Tieto nálezy poukazujú na to, že lenvatinib má teratogénny potenciál, pravdepodobne vzhľadom k farmakologickej aktivite ako anti-angiogénny činiteľ.

Lenvatinib a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov.

Juvenilné toxikologické štúdie na zvieratách

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Uhličitan vápenatý
Manitol
Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza
Nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza
Mastenec

Puzdro kapsuly

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Potlačová farba

Šelak
Čierny oxid železitý (E172)
Hydroxid draselný
Propylén glykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyamidové/hliníkové/PVC/hliníkové blistre obsahujúce 10 kapsúl. Každá škatuľa obsahuje 30, 60 alebo 90 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Príprava a podanie suspenzie:

- Suspenzia sa môže pripraviť s použitím vody, jablkového džúsu alebo mlieka. V prípade podania prostredníctvom výživovej sondy sa má suspenzia pripraviť pomocou vody.
- Kapsuly zodpovedajúce predpísanej dávke (max. 5 kapsúl) vložte do malej nádoby (s objemom približne 20 ml (4 čajové lyžičky)) alebo perorálnej injekčnej striekačky (20 ml). Kapsuly nelámate ani nedrvte.
- Do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky pridajte 3 ml tekutiny. Počkajte 10 minút, kým sa obal kapsuly (vonkajší povrch) nerozpustí, potom zmes 3 minúty zmiešavajte alebo pretrepávajte, kým sa kapsuly úplne nerozpustia.
 - V prípade použitia perorálnej injekčnej striekačky uzavrite injekčnú striekačku krytom, odstráňte piest a pomocou druhej injekčnej striekačky alebo kalibrovaného kvapkadla pridajte do prvej injekčnej striekačky tekutinu. Následne pred zmiešaním znova nasadíte piest.
- Podajte celý obsah nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky. Suspenziu môžete podať z nádoby priamo do úst alebo z perorálnej injekčnej striekačky priamo do úst či prostredníctvom výživovej sondy.
- Potom pridajte do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky s použitím druhej injekčnej striekačky alebo kvapkadla ďalšie 2 ml tekutiny, rozviete alebo pretrepte a podajte. Tento krok opakujte minimálne dvakrát a dovedy, kým nebudete vidieť žiadne zvyšky, čím sa zaistí podanie celého lieku.

Poznámka: Kompatibilita bola overená pre polypropylénové injekčné striekačky a výživové sondy s priemerom najmenej 5 French (sonda z polyvinylchloridu alebo polyuretánu), s priemerom najmenej 6 French (sonda zo silikónu) a s priemerom max. 16 French v prípade sondy z polyvinylchloridu, polyuretánu alebo silikónu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Kispplx 4 mg tvrdé kapsuly

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/003

EU/1/16/1128/004

Kispplx 10 mg tvrdé kapsuly

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic Safety Update Reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1128/001 (veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl)
EU/1/16/1128/003 (veľkosť balenia: 60 tvrdých kapsúl)
EU/1/16/1128/004 (veľkosť balenia: 90 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kisplyx 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eisai

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1128/002 (veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl)
EU/1/16/1128/005 (veľkosť balenia: 60 tvrdých kapsúl)
EU/1/16/1128/006 (veľkosť balenia: 90 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kispilyx 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly
lenvatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eisai

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kisplyx 4 mg tvrdé kapsuly Kisplyx 10 mg tvrdé kapsuly

lenvatinib

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Kisplyx a na čo sa používa

Čo je Kisplyx

Kisplyx je liek, ktorý obsahuje liečivo lenvatinib. Používa sa v kombinácii s pembrolizumabom v rámci prvej liečby dospelých pacientov s pokročilým nádorovým ochorením obličiek (pokročilý karcinóm renálnych buniek). Používa sa taktiež v kombinácii s everolimom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nádorovým ochorením obličky, keď iná liečba (takzvaná „VEGF cieľená terapia) nepomohla zastaviť ochorenie.

Ako Kisplyx účinkuje

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kisplyx

Neužívajte Kisplyx

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

Upozornenia a opatrenia

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

- máte vysoký tlak krvi
- ste žena, ktorá môže otehotnieť (pozri nižšie v časti Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie)
- ste mali v minulosti problémy so srdcom alebo mozgovú porážku

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- ste nedávno prekonali operáciu alebo rádioterapiu
- potrebujete podstúpiť chirurgický zákrok. Váš lekár môže zvážiť ukončenie podávania lieku Kisplyx, ak budete podstupovať veľký chirurgický zákrok, pretože Kisplyx môže ovplyvniť hojenie rán. Kisplyx sa môže začať znova podávať po adekvátnom zahojení rán.
- máte viac ako 75 rokov
- ak patríte k inej etnickej skupine ako bielej alebo ázijskej
- vážite menej ako 60 kg
- v minulosti sa u vás vyskytlo abnormálne spojenie (známe ako fistula) medzi rôznymi orgánmi v tele alebo z orgánu do kože
- máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.
- máte alebo ste mali bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo rany v ústach, trpnutie alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu vám odporučiť, aby ste pred začiatkom užívania lieku Kisplyx absolvovali stomatologickú prehliadku, pretože u pacientov liečených liekom Kisplyx sa hlásilo poškodenie kosti v čeľusti (osteonekróza). Ak bude potrebné, aby ste podstúpili nejakú invazívnu stomatologickú liečbu alebo stomatologický chirurgický zákrok, informujte svojho zubného lekára, že sa liečite liekom Kisplyx, a to najmä v prípade, keď zároveň dostávate alebo ste dostávali injekcie bisfosfonátov (používaných na liečbu alebo prevenciu ochorení kostí)
- užívate alebo ste užívali niektoré lieky používané na liečbu osteoporózy (antiresorpčné lieky) alebo lieky proti nádorovým ochoreniam, ktoré ovplyvňujú tvorbu krvných ciev (takzvané inhibítory angiogenézy), pretože sa môže zvýšiť riziko poškodenia kosti v čeľusti.

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

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

Zdravotné stavy, na ktoré si musíte dávať pozor

Počas liečby rakoviny môžu do krvi preniknúť látky z rozpadu nádorových buniek, čo môže viesť ku skupine komplikácií nazývaných syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS). To môže spôsobiť zmeny v obličkách a byť životnebezpečné. Lekár vás bude preto sledovať a môže vám poskytnúť liečbu na zníženie rizika. Ak sa u vás vyskytnú príznaky TLS, ihneď sa obráťte na svojho lekára (pozri časť 4: Možné vedľajšie účinky).

Deti a dospelávajúci

Kisplyx sa v súčasnosti neodporúča užívať deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Kisplyx

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

Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Používajte počas užívania tohto lieku a aspoň jeden mesiac po ukončení liečby vysokoúčinnú antikoncepciu.
- Ak plánujete počas liečby otehotnieť, neužívajte Kisplyx. To preto, že to môže vážne poškodiť vaše dieťa.
- Ak ste počas liečby Kisplyxom otehotneli, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Váš lekár vám

- pomôže rozhodnúť sa, či sa má v liečbe pokračovať.
- Ak užívate Kisplyx, nedojčíte. To preto, že liek prechádza do materského mlieka a môže vážne poškodiť vaše dojčené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako užívať Kisplyx

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

Akú dávku užívať

- Odporúčaná denná dávka Kisplyxu je 20 mg jedenkrát denne (dve 10 mg kapsuly) v kombinácii s pembrolizumabom podávaným v dávke buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút.
- Odporúčaná denná dávka Kisplyxu je 18 mg jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula a dve 4 mg kapsuly) v kombinácii s jednou 5 mg tabletou everolimu jedenkrát denne.
- Ak máte závažné problémy s pečeňou alebo obličkami, odporúčaná denná dávka Kisplyx je 10 mg jedenkrát denne (1 kapsula po 10 mg) v kombinácii s jednou 5 mg tabletou everolimu jedenkrát denne. Ak dostávate lenvatinib v kombinácii s pembrolizumabom, váš lekár alebo lekárnik overia, koľko pembrolizumabu máte dostať.
- Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, váš lekár vám môže dávku znížiť.

Ako liek užívať

- Kapsuly môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Neotvárajte kapsuly, aby ste sa vyhli expozícii obsahu kapsuly.
- Prehltajte kapsulu vcelku a zapite vodou. Ak nedokážete kapsulu prehltnúť vcelku, môžete si pripraviť tekutú zmes s vodou, jablkovým džúsom alebo mliekom. Tekutá zmes sa môže podať ústami alebo prostredníctvom výživovej sondy. V prípade podania prostredníctvom výživovej sondy sa má tekutá zmes pripraviť s použitím vody. Ak sa tekutá zmes nepoužije v čase prípravy, možno ju uchovávať v zatvorenej nádobe v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne počas 24 hodín. Po vybratí z chladničky treba tekutú zmes približne 30 sekúnd pretrepávať. Ak sa tekutá zmes nepodá v priebehu 24 hodín od prípravy, je nutné ju zlikvidovať. Príprava a podanie tekutej zmesi:
 - Celé kapsuly zodpovedajúce predpísanej dávke (max. 5 kapsúl) vložte do malej nádoby (s objemom približne 20 ml (4 čajové lyžičky)) alebo perorálnej injekčnej striekačky (20 ml). Kapsuly nelámate ani nedrvte.
 - Do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky pridajte 3 ml tekutiny. Počkajte 10 minút, kým sa obal kapsuly (vonkajší povrch) nerozpustí, potom zmes 3 minúty zmiešavajte alebo pretrepávajte, kým sa kapsuly úplne nerozpustia.
 - V prípade prípravy tekutej zmesi v perorálnej injekčnej striekačke uzavrite injekčnú striekačku krytom, odstráňte piest a pomocou druhej injekčnej striekačky alebo lekárskeho kvapkadla pridajte do prvej injekčnej striekačky tekutinu. Následne pred zmiešaním znova nasadíte piest.
 - Vypite tekutú zmes z nádoby alebo použite perorálnu injekčnú striekačku a podajte tekutú zmes priamo do úst alebo prostredníctvom výživovej sondy.
 - Potom pridajte do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky s použitím druhej injekčnej striekačky alebo kvapkadla ďalšie 2 ml tekutiny, rozviete alebo pretrepte a podajte tekutú zmes. Tento krok opakujte minimálne dvakrát a dovtedy, kým nebudete vidieť žiadne zvyšky zmesi, čím sa zaistí podanie celého lieku.
- Kapsuly užívajte vždy v približne rovnakom čase.

Ako dlho Kisplyx užívať

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

Ak užijete viac Kisplyxu, ako máte

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

Ak zabudnete užít Kisplyx

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

- Pocit zníženej citlivosti alebo slabosti jednej strany tela, silná bolesť hlavy, záchvat, zmätenosť, sťažená reč, zmeny videnia alebo pocit závratu – toto môžu byť príznaky mŕtvice, krvácania do mozgu alebo dôsledok závažne zvýšeného krvného tlaku na mozog.
- Bolesť na hrudníku alebo tlak, bolesť v ramenách, chrbte, krku alebo čeľusti, dýchavičnosť, rýchly alebo nepravidelný tep, kašeľ, modrasté pery alebo prsty, pocit veľkej únavy – toto môžu byť príznaky problému so srdcom, krvnej zrazeniny v pľúcach alebo úniku vzduchu z pľúc do hrudníka, čím sa znemožní ich nafúknutie.
- Silná bolesť brucha – môže to spôsobiť prederavenie čreva alebo fistula (prederavenie čreva, ktoré je spojené kanálikom s inou časťou tela alebo s kožou).
- Čierne, dechtové alebo krvavé stolice alebo vykašľavanie krvi – toto môžu byť príznaky vnútorného krvácania.
- Hnačka, pocit na vracanie alebo vracanie – toto sú veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu stať vážnymi, ak u vás spôsobia to, že budete dehydratovaný, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek. Váš lekár vám môže predpísať lieky, ktoré zmiernujú tieto vedľajšie účinky.
- Bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo rany v ústach, trpnutie alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba – môžu to byť prejavy poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy).
- Nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvat, zakalenie moču a únava. Tieto príznaky môžu byť komplikáciami, ktoré spôsobujú produkty rozpadu odumierajúcich rakovinových buniek, známe ako syndróm z rozpadu nádoru (TLS).

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

Pri podávaní samotného tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky:

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

- nízke hodnoty krvných doštičiek v krvi, čo môže viesť k tvorbe podliatin a zhoršenému hojeniu rán;
- znížený počet bielych krviniek;
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (únava, nárast telesnej hmotnosti, zápcha, pocit chladu, suchá koža) a zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách tyreotropného hormónu (vysoká hladina);
- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách draslíka (nízka hladina) a vápnika (nízka hladina);

- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách horčíka (nízka hladina) a cholesterolu (vysoká hladina);
- strata chuti do jedla alebo úbytok telesnej hmotnosti;
- zhoršený spánok;
- pocit závratu;
- bolesť hlavy;
- krvácanie (najčastejšie krvácanie z nosa, ale aj iné typy krvácania ako krv v moči, tvorba podliatin, krvácanie z ďasien alebo črevnej steny);
- vysoký alebo nízky krvný tlak;
- zachrípnutý hlas;
- pocit na vracanie (nauzea) a vracanie, zápcha, hnačka, bolesti brucha, zlé trávenie;
- suchô, bolesť alebo zápal v ústach, zlá chuť v ústach;
- vysoká hladina lipázy a amylázy (enzýmy podieľajúce sa na trávení);
- zmeny vo výsledkoch krvného testu zameraného na funkčnosť pečene;
- začervenanie, bolestivosť alebo opuch kože na rukách a nohách (palmárno-plantárna erytrodyzestézia);
- vyrážka;
- vypadávanie vlasov;
- bolesť chrbta;
- bolesť kĺbov alebo svalov;
- zmeny v testoch moču zameraných na bielkoviny (vysoká hladina) a močové infekcie (zvýšená častosť močenia a bolestivé močenie);
- zmeny vo výsledkoch krvného testu zameraného na funkčnosť obličiek a zlyhanie obličiek;
- pocit veľkej únavy alebo slabosti;
- opuchy nôh.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- strata telesných tekutín (dehydratácia);
- príznaky cievnej mozgovej príhody vrátane pocitu zníženej citlivosti alebo slabosti na jednej strane tela, silnej bolesti hlavy, záchvatu, zmätenosti, sťaženej reči, zmien videnia alebo pocitu závratu;
- búšenie srdca;
- problémy so srdcom alebo krvné zrazeniny v pľúcach (sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku) alebo v iných orgánoch, ktoré môžu zahŕňať bolesť alebo tlak na hrudníku, bolesť v ramenách, chrbte, krku alebo čeľusti, dýchavičnosť, rýchly alebo nepravidelný tep, kašeľ, modrasté pery alebo prsty a pocit veľkej únavy;
- análna fistula (malý kanálik medzi konečníkom a okolitou kožou);
- pocit nafúknutia alebo plynatosť;
- zlyhanie pečene;
- ospalosť, zmätenosť, slabá koncentrácia, strata vedomia, čo môžu byť príznaky zlyhania pečene;
- zápal žľáz;
- suchá koža, zhrubnutie a svrbenie kože;
- pocit choroby ;
- prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- bolestivá infekcia alebo podráždenie v okolí konečníka;
- prudké bolesti v ľavej hornej časti brucha, ktoré môžu byť spojené s horúčkou, zimnicou, pocitom na vracanie a vracaním (infarkt sleziny);
- menšia cievna mozgová príhoda;
- závažné problémy s dýchaním a bolesť na hrudníku spôsobené únikom vzduchu z pľúc do hrudníka, takže sa pľúca nemôžu nafúknuť;
- zápal pankreasu;
- zápal hrubého čreva (kolitída);

- poškodenie pečene;
- poškodenie kosti v čeľusti (osteonekróza);
- problémy s hojením rán;
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 osobu z 1 000)

- Syndróm z rozpadu nádoru (TLS)

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

- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie);
- ďalšie typy fistúl (abnormálne spojenie medzi rôznymi orgánmi v tele alebo medzi kožou a nižšie uloženými štruktúrami, ako je hrdlo a priedušnica). Príznaky budú závisieť od toho, kde sa fistula nachádza. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek nové alebo neobvyklé príznaky, ako je kašeľ pri prehĺtaní.

Pri podávaní tohto lieku v kombinácii s everolimom sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky:

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

- nízke hodnoty krvných doštičiek v krvi, čo môže viesť k tvorbe podliatin a zhoršenému hojeniu rán;
- znížený počet bielych krviniek;
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (únava, nárast telesnej hmotnosti, zápcha, pocit chladu, suchá koža) a zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách tyreotropného hormónu (vysoká hladina);
- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách draslíka (nízka hladina) a vápnika (nízka hladina);
- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách horčíka (nízka hladina) a cholesterolu (vysoká hladina);
- strata chuti do jedla alebo úbytok telesnej hmotnosti;
- zhoršený spánok;
- bolesť hlavy;
- krvácanie (najčastejšie krvácanie z nosa, ale aj iné typy krvácania ako krv v moči, tvorba podliatin, krvácanie z ďasien alebo črevnej steny);
- vysoký krvný tlak;
- zachrípnutý hlas;
- pocit na vracanie (nauzea) a vracanie, zápcha, hnačka, bolesti brucha, zlé trávenie;
- bolesť alebo zápal v ústach, zlá chuť v ústach;
- vysoká hladina lipázy a amylázy (enzýmy podieľajúce sa na trávení);
- zmeny vo výsledkoch krvného testu zameraného na funkčnosť pečene;
- začervenanie, bolestivosť alebo opuch kože na rukách a nohách (palmárno-plantárna erytrodyzestézia);
- vyrážka;
- bolesť chrbta;
- bolesť kĺbov alebo svalov;
- zmeny v testoch moču zameraných na bielkoviny (vysoká hladina);
- zmeny vo výsledkoch krvného testu zameraného na funkčnosť obličiek a zlyhanie obličiek;
- pocit veľkej únavy alebo slabosti;
- opuchy nôh.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- močové infekcie (zvýšená častota močenia a bolestivé močenie);
- strata telesných tekutín (dehydratácia);
- pocit závratu;

- búšenie srdca;
- problémy so srdcom alebo krvné zrazeniny v pľúcach (sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku) alebo v iných orgánoch, ktoré môžu zahŕňať bolesť alebo tlak na hrudníku, bolesť v ramenách, chrbte, krku alebo čeľusti, dýchavičnosť, rýchly alebo nepravidelný tep, kašeľ, modrasté pery alebo prsty a pocit veľkej únavy;
- nízky krvný tlak;
- závažné problémy s dýchaním a bolesť na hrudníku spôsobené únikom vzduchu z pľúc do hrudníka, takže sa pľúca nemôžu nafúknúť;
- sucho v ústach;
- pocit nafúknutia alebo plynatosť;
- zápal žľazy;
- vypadávanie vlasov;
- pocit choroby;
- prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- bolestivá infekcia alebo podráždenie v okolí konečníka;
- príznaky cievnej mozgovej príhody vrátane pocitu zníženej citlivosti alebo slabosti na jednej strane tela, silnej bolesti hlavy, záchvatu, zmätenosti, sťaženej reči, zmien videnia alebo pocitu závratu;
- menšia cievna mozgová príhoda;
- zápal pankreasu;
- análna fistula (malý kanálik medzi konečníkom a okolitou kožou);
- zápal hrubého čreva (kolitída);
- zlyhanie pečene alebo známky poškodenia pečene vrátane žltej kože alebo žltnutia očných bielok (žltáčka) alebo ospalosti, zmätenosti, slabšej koncentrácie;
- poškodenie kosti v čeľusti (osteonekróza);
- suchá koža, zhrubnutie a svrbenie kože;
- problémy s hojením rán;
- ďalšie typy fistúl (abnormálne spojenie medzi rôznymi orgánmi v tele alebo medzi kožou a nižšie uloženými štruktúrami, ako je hrdlo a priedušnica). Príznaky budú závisieť od toho, kde sa fistula nachádza. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek nové alebo neobvyklé príznaky, ako je kašeľ pri prehltaní;
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 osobu z 1 000)

- Syndróm z rozpadu nádoru (TLS)

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

- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

Pri podávaní tohto lieku v kombinácii s pembrolizumabom sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky:

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

- nízke hodnoty krvných doštičiek v krvi, čo môže viesť k tvorbe podliatin a zhoršenému hojeniu rán;
- znížený počet bielych krviniek;
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (únava, nárast telesnej hmotnosti, zápcha, pocit chladu, suchá koža) a zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách tyreotropného hormónu (vysoká hladina);
- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách draslíka (nízka hladina) a vápnika (nízka hladina);

- zmeny výsledkov krvných testov v hodnotách horčíka (nízka hladina) a cholesterolu (vysoká hladina);
- strata chuti do jedla alebo úbytok telesnej hmotnosti;
- zhoršený spánok;
- pocit závratu;
- bolesť hlavy;
- krvácanie (najčastejšie krvácanie z nosa, ale aj iné typy krvácania ako krv v moči, tvorba podliatin, krvácanie z ďasien alebo črevnej steny);
- vysoký krvný tlak;
- zachrípnutý hlas;
- pocit na vracanie (nauzea) alebo vracanie, zápcha, hnačka, bolesti brucha, zlé trávenie;
- sucho, bolesť alebo zápal v ústach, zlá chuť v ústach;
- vysoká hladina lipázy a amylázy (enzýmy podieľajúce sa na trávení);
- zmeny vo výsledkoch krvného testu zameraného na funkčnosť pečene;
- začervenanie, bolestivosť alebo opuch kože na rukách a nohách (palmárno-plantárna erytrodyzestézia);
- vyrážka;
- bolesť chrbta;
- bolesť svalov alebo kĺbov;
- zmeny v testoch moču zameraných na bielkoviny (vysoká hladina);
- zmeny vo výsledkoch krvného testu zameraného na funkčnosť obličiek a zlyhanie obličiek;
- pocit veľkej únavy alebo slabosti;
- opuchy nôh.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- močové infekcie (zvýšená častosť močenia a bolestivé močenie);
- strata telesných tekutín (dehydratácia);
- búšenie srdca;
- problémy so srdcom alebo krvné zrazeniny v pľúcach (sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku) alebo v iných orgánoch, ktoré môžu zahŕňať bolesť alebo tlak na hrudníku, bolesť v ramenách, chrbte, krku alebo čeľusti, dýchavičnosť, rýchly alebo nepravidelný tep, kašeľ, modrasté pery alebo prsty a pocit veľkej únavy;
- nízky krvný tlak;
- zápal pankreasu;
- zápal hrubého čreva (kolitída);
- pocit nafúknutia alebo plynatosť;
- zápal žľáz;
- suchá koža, zhrubnutie a svrbenie kože;
- vypadávanie vlasov;
- pocit choroby;
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami;
- prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- bolestivá infekcia alebo podráždenie v okolí konečníka;
- príznaky cievnej mozgovej príhody vrátane pocitu zníženej citlivosti alebo slabosti na jednej strane tela, silnej bolesti hlavy, záchvatu, zmätenosti, sťaženej reči, zmien videnia alebo pocitu závratu;
- menšia cievna mozgová príhoda;
- závažné problémy s dýchaním a bolesť na hrudníku spôsobené únikom vzduchu z pľúc do hrudníka, takže sa pľúca nemôžu nafúknuť;

- análna fistula (malý kanálik medzi konečníkom a okolitou kožou);
- zlyhanie pečene alebo známky poškodenia pečene vrátane žltej kože alebo žltnutia očných bielok (žltacka) alebo ospalosti, zmätenosti, slabej koncentrácie;
- problémy s hojením rán;
- ďalšie typy fistúl (abnormálne spojenie medzi rôznymi orgánmi v tele alebo medzi kožou a nižšie uloženými štruktúrami, ako je hrdlo a priedušnica). Príznaky budú závisieť od toho, kde sa fistula nachádza. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek nové alebo neobvyklé príznaky, ako je kašeľ pri prehltaní.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 osobu z 1 000)

- Syndróm z rozpadu nádoru (TLS)

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

- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Kisplyx

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kisplyx obsahuje

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

Ako vyzerá Kisplyx a obsah balenia

- Kisplyx 4 mg tvrdá kapsula: žltočervené telo a žltáčervené viečko, s dĺžkou približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečku a „LENV 4 mg“ na tele.
- Kisplyx 10 mg tvrdá kapsula: žlté telo a žltáčervené viečko, s dĺžkou približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečku a „LENV 10 mg“ na tele.
- Kapsuly sú dostupné v blistroch uzavretých pretlačovacou hliníkovou fóliou v škatuli po 30, 60 alebo 90 tvrdých kapsulách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

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