

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lenvatinib Pharmevid 4 mg
Lenvatinib Pharmevid 10 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lenvatinib Pharmevid 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lenvatiníbium-bezylát zodpovedajúci 4 mg lenvatinibu.

Lenvatinib Pharmevid 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lenvatiníbium-bezylát zodpovedajúci 10 mg lenvatinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Lenvatinib Pharmevid 4 mg tvrdé kapsuly

Tvrdé kapsuly veľkosti 4 (približne 14,3 mm) s karamelovým nepriehľadným telom a karamelovým nepriehľadným viečkom, s potlačou „L7VB“ nad „4“.

Lenvatinib Pharmevid 10 mg tvrdé kapsuly

Tvrdé kapsuly veľkosti 4 (približne 14,3 mm) so sýtožltým nepriehľadným telom a karamelovým nepriehľadným viečkom, s potlačou „L7VB“ nad „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

Lenvatinib Pharmevid ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým, diferencovaným (papilárnym/folikulárnym/z Hürthleho buniek) karcinómom štítnej žľazy (DTC), refraktérnym na liečbu rádioaktívnym jódom (RAI).

Hepatocelulárny karcinóm (HCC)

Lenvatinib Pharmevid ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom (HCC), ktorí predtým nedostávali žiadnu systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

Endometriálny karcinóm (EC)

Lenvatinib Pharmevid v kombinácii s pembrolizumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientok s pokročilým alebo rekurentným endometriálnym karcinómom (EC), ktoré majú progresiu ochorenia

alebo sú po predchádzajúcej liečbe na báze platiny v akomkoľvek režime a nie sú kandidátkami na kuratívnu operáciu alebo ožarovanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pred akýmkoľvek prerušením liečby lenvatinibom alebo znížením dávky lenvatinibu má byť začatá optimálna lekárska starostlivosť (t. j. liečba alebo terapia) nauzey, vracania a hnačky; gastrointestinálnu toxicitu treba aktívne liečiť, aby sa znížilo riziko rozvoja poruchy funkcie obličiek alebo renálneho zlyhania (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Ak pacient neužije dávku a následne ju nemôže užiť v priebehu 12 hodín, dávka sa má vynechať. Ďalšia dávka sa má užiť v zvyčajnom čase podania. Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pozorovateľný klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (differentiated thyroid sarcinoma, DTC)

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 24 mg (dve 10 mg kapsuly a jedna 4 mg kapsula) raz denne. Podľa potreby sa má denná dávka modifikovať podľa plánu pre riadenie pomeru dávky a toxicity.

Úprava dávkovania a vysadenie pri DTC

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 liečby lenvatinibom, 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 na úroveň pred začatím liečby.

V prípade toxicity spojenej s lenvatinibom (pozri tabuľku 4) sa má po odznení/zmiernení reakcie na stupeň 0 až 1 alebo úroveň pred začatím liečby pokračovať s redukovanou dávkou lenvatinibu podľa tabuľky 1.

Tabuľka 1 Úprava dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientov s DTC ^a		
Úroveň dávky	Denná dávka	Počet kapsúl
Odporúčaná denná dávka	24 mg perorálne raz denne	dve 10 mg kapsuly plus jedna 4 mg kapsula
Prvé zníženie dávky	20 mg perorálne raz denne	dve 10 mg kapsuly
Druhé zníženie dávky	14 mg perorálne raz denne	jedna 10 mg kapsula plus jedna 4 mg kapsula
Tretie zníženie dávky	10 mg perorálne raz denne ^a	jedna 10 mg kapsula
^a . Ďalšie zníženie dávky sa má zvážiť u každého pacienta individuálne, pretože pre nižšiu dávku ako 10 mg nie je k dispozícii dostatok údajov.		

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

Hepatocelulárny karcinóm (hepatothocellular carcinoma, HCC)

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 8 mg (dve 4 mg kapsuly) raz denne u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg a 12 mg (tri 4 mg kapsuly) raz denne u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg. Úpravy dávkovania vychádzajú len z pozorovanej toxicity a nie zo zmien telesnej hmotnosti počas liečby. Denná dávka sa upravuje podľa potreby, v závislosti od plánu riadenia dávok/toxicity.

Úprava dávkovania a vysadenie pri HCC

Zvládnutie niektorých nežiaducich účinkov si môže vyžadovať prerušenie dávok, úpravu alebo ukončenie liečby lenvatinibom. Mierne až stredne ťažké nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) si vo všeobecnosti nevyžadujú prerušenie užívania lenvatinibu, pokiaľ nie sú účinky pre pacienta netolerovateľné napriek optimálnemu nastaveniu liečby. Toxicity súvisiace s lenvatinibom sú uvedené v tabuľke 4. Podrobnosti o monitorovaní, úprave dávkovania a vysadení sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Úprava dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientov s HCC			
Začiatková dávka		≥ 60 kg TH 12 mg (tri 4 mg kapsuly perorálne raz denne)	< 60 kg TH 8 mg (dve 4 mg kapsuly perorálne raz denne)
Pretrvávajúce a neznesiteľné toxicity stupňa 2 alebo stupňa 3^a			
Nežiaduca reakcia	Modifikácia	Upravená dávka^b (≥ 60 kg TH)	Upravená dávka^b (< 60 kg TH)
Prvý výskyt ^c	prerušit' až do zmiernenia na stupeň 0-1 alebo na úroveň pred začatím ^d	8 mg (dve 4 mg kapsuly) perorálne raz denne	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne raz denne
Druhý výskyt (rovnaká reakcia alebo nová reakcia)	prerušit' až do zmiernenia na stupeň 0-1 alebo na úroveň pred začatím ^d	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne raz denne	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne každý druhý deň
Tretí výskyt (rovnaká reakcia alebo nová reakcia)	prerušit' až do zmiernenia na stupeň 0-1 alebo na úroveň pred začatím ^d	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne každý druhý deň	Ukončiť podávanie
Život ohrozujúce toxicity (stupeň 4): ukončiť podávanie			
a. Skôr ako prerušíte alebo znížite dávku, naordinujte medikamentóznú liečbu nevoľnosti, zvracania alebo hnačky. b. Znížte dávku postupne podľa predchádzajúcej dávky (12 mg, 8 mg, 4 mg alebo 4 mg každý druhý deň). c. Hematologická toxicita alebo proteinúria: pri prvom výskyte nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. d. Pri hematologickej toxicite sa môže znovu začať s pôvodným dávkovaním, keď reakcie odznejú na stupeň 2; pri proteinúrii sa vráťte k dávkovaniu, keď prejdete na menej ako 2 g/24 hodín. e. Okrem laboratórnych abnormalít, ktoré sa určia ako život neohrozujúce a riadia sa ako 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).

Endometriálny karcinóm (endometrial carcinoma, EC)

Odporúčané dávkovanie Lenvatinibu Pharmevid je 20 mg perorálne raz denne v kombinácii s pembrolizumabom buď v dávke 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov, podávané

ako intravenózna infúzia počas 30 minút, až do neprijateľnej toxicity alebo progresie ochorenia (pozri časť 5.1).

Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) pre pembrolizumab.

Úpravy dávky a ukončenie liečby z dôvodu EC

Toxicity súvisiace s lenvatinibom sú uvedené v tabuľke 4. Pri podávaní Lenvatinibu Pharveid v kombinácii s pembrolizumabom podľa potreby prerušte podávanie lieku, znížte dávku alebo ukočíte liečbu Lenvatinibom Pharveid (pozri tabuľku 3).

Podávanie pembrolizumabu prerušte alebo ukončíte v súlade s pokynmi uvedenými v SmPC pre pembrolizumab. Pre pembrolizumab sa neodporúča zníženie dávky.

Tabuľka 3 Úprava dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientok s EC^a		
Začiatková dávka v kombinácii s pembrolizumabom		20 mg perorálne raz denne (dve 10 mg kapsuly)
Pretrvávajúce a nezniesiteľné toxicity stupňa 2 alebo 3		
Nežiaduca reakcia	Úprava	Upravená dávka
Prvý výskyt ^c	prerušit' až do zmiernenia na stupeň 0 - 1 alebo na úroveň pred začatím	14 mg perorálne raz denne (jedna 10 mg kapsula + jedna 4 mg kapsula)
Druhý výskyt (rovnaká reakcia alebo nová reakcia)	prerušit' až do zmiernenia na stupeň 0 - 1 alebo na úroveň pred začatím	10 mg perorálne raz denne (jedna 10 mg kapsula)
Tretí výskyt (rovnaká reakcia alebo nová reakcia)	prerušit' až do zmiernenia na stupeň 0 - 1 alebo na úroveň pred začatím	8 mg perorálne raz denne (dve 4 mg kapsuly)
Život ohrozujúce toxicity (stupeň 4): Ukončenie podávania^b		
a. Pre dávky nižšie ako 8 mg sú k dispozícii obmedzené údaje. b. V prípade život ohrozujúcich reakcií (napr. stupeň 4) je potrebné liečbu ukončiť s výnimkou laboratórnych abnormalít posúdených ako neohrozujúce život a v tomto prípade je potrebné ich liečiť ako závažné reakcie (napr. stupeň 3).		

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie vyžadujúce úpravu dávky lenvatinibu			
Nežiaduce reakcie	Závažnosť	Akcia	Redukcia dávky a obnovenie liečby lenvatinibom
Hypertenzia	3. stupeň (napriek optimálnej antihypertenznej liečbe)	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0, 1 alebo 2. Pozri detailný návod v tabuľke 5 v časti 4.4.
	4. stupeň	Ukončenie	Nepokračovať
Proteinúria	≥ 2 g/24 hod	Prerušenie	Odznenie na menej ako 2 g/24 hod
Nefrotický syndróm	-----	Ukončenie	Nepokračovať
Porucha funkcie obličiek alebo renálne zlyhanie	3. stupeň	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0-1 alebo na stav pred začatím liečby
	4. stupeň *	Ukončenie	Nepokračovať
Srdcová dysfunkcia	3. stupeň	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0-1 alebo na stav pred začatím liečby
	4. stupeň	Ukončenie	Nepokračovať

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)/syndróm reverzibilnej zadnej leukoencefalopatie (RPLS)	Akýkoľvek stupeň	Prerušenie	Zváženie opätovného nasadenia pri zníženej dávke, ak sa zmierni na stupeň 0 - 1
Hepatotoxicita	3. stupeň	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0-1 alebo na stav pred začatím liečby
	4. stupeň*	Ukončenie	Nepokračovať
Artériová trombembólia	Akýkoľvek stupeň	Ukončenie	Nepokračovať
Krvácanie	3. stupeň	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 - 1
	4. stupeň	Ukončenie	Nepokračovať
Gastrointestinálna perforácia alebo fistula	3. stupeň	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 - 1 alebo na stav pred začatím liečby
	4. stupeň	Ukončenie	Nepokračovať
Non-gastrointestinálna fistula	4. stupeň	Ukončenie	Nepokračovať
Predĺženie QT intervalu	> 500 ms	Prerušenie	Odznenie na < 480 ms alebo na stav pred začatím liečby
Hnačka	3. stupeň	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 - 1 alebo na stav pred začatím liečby
	4. stupeň (napriek liečbe)	Ukončenie	Nepokračovať
*Stupeň 4 laboratórnych abnormalít, ktoré sa nepovažujú za život ohrozujúce, sa môže liečiť ako závažné reakcie (napr. stupeň 3)			

Osobitné skupiny pacientov*DTC*

Zdá sa, že pacienti vo veku ≥ 75 rokov, ázijskej rasy, so sprievodnými ochoreniami (ako je hypertenzia a porucha funkcie pečene alebo obličiek), alebo s telesnou hmotnosťou pod 60 kg majú nižšiu znášanlivosť lenvatinibu (pozri časť 4.8). Všetci pacienti okrem pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri nižšie) majú začať liečbu s odporúčanou dávkou 24 mg a tá sa má následne upravovať podľa individuálnej znášanlivosti.

HCC

Zdá sa, že pacienti vo veku ≥ 75 rokov, bielej rasy alebo ženského pohlavia, prípadne u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby horšie poškodenie funkcie pečene (skóre 6 triedy A podľa Childa-Pugha v porovnaní so skóre 5) majú nižšiu znášanlivosť lenvatinibu.

Pacienti s HCC, okrem pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek majú začať liečbu odporúčanou začiatočnou dávkou 8 mg (dve 4 mg kapsuly) pri telesnej hmotnosti < 60 kg a 12 mg (tri 4 mg kapsuly) pri telesnej hmotnosti ≥ 60 kg. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky 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*DTC*

U pacientov s miernou poruchou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne ťažkou poruchou (trieda B podľa Childa-Pugha) funkcie pečene nie je úprava začiatkovej dávky potrebná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa odporúča začiatková dávka 14 mg jedenkrát denne. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. Pozri tiež časť 4.8.

HCC

U pacientov zaradených do štúdie HCC neboli potrebné žiadne úpravy dávkovania u tých pacientov, ktorí mali miernu poruchu funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha). Dostupné veľmi obmedzené údaje nie sú dostatočné na vypracovanie odporúčania na dávkovanie u pacientov s HCC s miernou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha). U týchto pacientov sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 5.2). Lenvatinib nebol skúšaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a u týchto pacientov sa užívanie neodporúča.

EC

Pre kombináciu lenvatinibu s pembrolizumabom u pacientok s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje. U pacientok s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky kombinácie na základe funkcie pečene. U pacientok so závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene je odporúčaná začiatková dávka lenvatinibu 10 mg užívaná raz denne. Dávkovanie u pacientok s poruchou funkcie pečene je uvedené v SPC pre pembrolizumab. Ďalšie úpravy dávky môžu byť potrebné na základe individuálnej znášanlivosti.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

DTC

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je úprava začiatkovej dávky potrebná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka 14 mg jedenkrát denne. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek neboli vykonané klinické štúdie s lenvatinibom, preto sa podávanie lenvatinibu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.8).

HCC

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Dostupné údaje nie sú dostatočné na vypracovanie odporúčania na dávkovania u pacientov s HCC a ťažkou poruchou funkcie obličiek.

EC

U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky na základe renálnej funkcie. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek je odporúčaná začiatková dávka 10 mg lenvatinibu užívaná raz denne. Dávkovanie u pacientok s poruchou funkcie obličiek je uvedené v SPC pre pembrolizumab. Môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky na základe individuálnej znášanlivosti. Pacientky s ochorením obličiek v konečnom štádiu neboli zahrnuté do štúdií, preto sa použitie lenvatinibu u týchto pacientok neodporúča.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lenvatinibu u detí vo veku 2 až < 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale nemožnú uviesť odporúčania na dávkovanie. Lenvatinib sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky vzhľadom na bezpečnostné riziká identifikované v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

Rasa

Nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky v závislosti od rasy (pozri časť 5.2). O použití lenvatinibu u pacientov iného etnického pôvodu ako kaukazského alebo ázijského sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 4.8).

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 obsahu kapsuly.

Kapsuly Lenvatinibu možno prehltnúť celé a zapiť vodou. U pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním a nedokážu prehltnúť tvrdé kapsuly, sa majú použiť iné lieky s obsahom lenvatinibu.

Použitie v kombinácii s pembrolizumabom je uvedené v SPC pre pembrolizumab.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Laktácia (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) má byť pred začatím liečby lenvatinibom dostatočne kontrolovaný a pacienti so známou hypertenziou majú 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 minimalizáciu potreby prerušiť alebo redukovať dávku lenvatinibu. Liečba antihypertenzívami sa má začať hneď, ako sa potvrdí zvýšený tlak krvi. TK sa má sledovať po jednom týždni liečby lenvatinibom, potom každé dva týždne prvé 2 mesiace a následne v mesačnom intervale. Výber antihypertenznej liečby má zohľadniť klinický stav každého pacienta a má byť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi. U pacientov s normálnym tlakom krvi sa pred liečbou lenvatinibom má po zistení zvýšeného tlaku krvi začať s monoterapiou liekom z jednej z tried antihypertenzív. U pacientov užívajúcich antihypertenzívum sa môže, ak je to vhodné, pristúpiť k zvýšeniu dávky aktuálnej medikácie alebo sa môže k liečbe pridať jedno alebo viac antihypertenzív z inej triedy. V prípade potreby hypertenziu liečte podľa odporúčania v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Odporúčané postupy pre manažment hypertenzie	
Hodnota tlaku krvi (TK)	Odporúčaný postup
Systolický TK od ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg alebo diastolický TK od ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg	Pokračovať s lenvatinibom a začať antihypertenznú liečbu, ak ešte nebola začatá ALEBO Pokračovať s lenvatinibom a zvýšiť dávku súbežnej antihypertenznej liečby alebo pridať ďalšie antihypertenzíva

Systolický TK od ≥ 160 mmHg alebo diastolický TK od ≥ 100 mmHg napriek optimálnej antihypertenznej 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.

Aneurizmy 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.

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 detegovaná testovacím prúžkom $\geq 2+$, môže byť potrebné prerušiť podávanie, upraviť dávku alebo liečbu ukončiť (pozri časť 4.2). Prípady nefrotického syndrómu sa hlásili u pacientov užívajúcich lenvatinib. V prípade nefrotického syndrómu sa má liečba lenvatinibom ukončiť.

Hepatotoxicita

Nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou, ktoré boli najčastejšie hlásené u pacientov s DTC, zahŕňali zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a sérového bilirubínu. U pacientov s DTC užívajúcich lenvatinib bolo hlásené zlyhanie pečene a akútna hepatitída ($< 1\%$; pozri časť 4.8). Prípady zlyhania pečene boli hlásené u pacientov s progresívnymi pečeňovými metastázami.

U pacientov s HCC liečených lenvatinibom v rámci skúšania REFLECT boli s vyššou frekvenciou hlásené nežiaduce reakcie spojené s pečeňou vrátane hepatálnej encefalopatie a hepatálneho zlyhania (vrátane fatálnych reakcií) (pozri časť 4.8) v porovnaní s pacientmi liečenými sorafenibom. Pacienti s ťažším poškodením funkcie pečene a/alebo silnejšou záťažou tumorov pečene na začiatku liečby mali vyššie riziko vzniku hepatálnej encefalopatie a hepatálneho zlyhania. Hepatálna encefalopatia sa tiež častejšie objavovala u pacientov vo veku 75 rokov a starších. Približne polovica prípadov zlyhania pečene a jedna tretina prípadov hepatálnej encefalopatie bola hlásená u pacientov s progresívnym ochorením.

Údaje pacientov s HCC so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sú veľmi obmedzené a v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Keďže sa lenvatinib eliminuje najmä hepatálnym metabolizmom, očakáva sa nárast vystavenia pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene.

Nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou, ktoré boli hlásené najčastejšie u pacientok s EC liečených lenvatinibom a pembrolizumabom, zahŕňali zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). U pacientok s EC liečených lenvatinibom a pembrolizumabom boli hlásené zlyhanie pečene a hepatitída ($< 1\%$; pozri časť 4.8).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri časti 4.2 a 5.2). Testy hepatálnych funkcií sa majú vyšetriť pred začatím liečby, potom každé dva týždne počas prvých 2 mesiacov a počas liečby v mesačnom intervale. Pacienti s HCC by sa mali monitorovať vo vzťahu k zhoršovaniu funkcie pečene, vrátane hepatálnej encefalopatie. V prípade hepatotoxicity môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Renálne zlyhanie alebo porucha funkcie obličiek

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovali prípady poruchy funkcie obličiek 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 rozvoja poruchy funkcie obličiek alebo renálneho zlyhania. Ďalej môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť začiatočnú dávku lenvatinibu (pozri časti 4.2. a 5.2).

Hnačka

U pacientov liečených lenvatinibom bola často hlásená hnačka, zvyčajne sa vyskytovala včasne v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Aby sa predišlo dehydratácii, je potrebné začať okamžitú liečbu hnačky. Liečba lenvatinibom sa má ukončiť v prípade perzistencie hnačky 4. stupňa napriek poskytnutej liečbe.

Srdcová dysfunkcia

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovali srdcové zlyhanie (< 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).

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) /reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (*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). U pacientov so známami alebo symptómami PRES môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Artériové trombembólie

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené prípady artériových trombembólií (náhle cievne mozgové príhody, tranzientné ischemické ataky a infarkt myokardu) (pozri časť 4.8). Používanie lenvatinibu sa nehodnotilo u pacientov s anamnézou artériovej trombembólie v predchádzajúcich 6 mesiacoch. Preto sa má lenvatinib používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Rozhodnutie o liečbe má byť na základe pomeru prínosu/rizika u jednotlivého pacienta. V prípade artériovej trombotickej príhody sa má liečba lenvatinibom ukončiť.

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.

Krvácanie

V klinických skúšaní sa vyskytli a po uvedení na trh boli hlásené závažné krvácania spojené s nádormi, vrátane fatálnych prípadov krvácania (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. tracheo-ezofageálnej 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). Bol hlásený jeden smrteľný prípad krvácania z nádoru pečene u pacienta s HCC.

V rámci štandardnej starostlivosti pred začatím liečby lenvatinibom sa má vykonať skríning a následná liečba ezofageálnych varixov u pacientov s cirhózou pečene.

V prípade krvácania môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2, tabuľka 4).

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 skúšaní 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 4. stupňa (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 liečených placebom (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa majú na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sledovať elektrokardiogramy, pričom mimoriadnu pozornosť treba venovať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami a pacientom užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, vrátane antiarytmík triedy Ia a III. Lenvatinib sa má vysadiť v prípade rozvoja predĺženia QT intervalu

> 500 ms. Lenvatinib sa má nasadiť v zníženej dávke, ak sa QTc predĺženie zmenší na < 480 ms alebo na hladinu rovnakú ako pred začiatkom liečby.

Poruchy elektrolytov, ako hypokaliémia, hypokalciémia a hypomagneziémia, zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu. Abnormality elektrolytov je preto potrebné sledovať a upraviť u všetkých pacientov pred začatím liečby. Počas liečby treba pravidelne monitorovať hladiny elektrolytov (magnézia, kália a kalcia). V priebehu liečby lenvatinibom sa má hladina kalcia v krvi monitorovať najmenej jedenkrát mesačne a ak je to potrebné, kalcium sa má dopĺňať. Dávka lenvatinibu sa má upraviť alebo prerušiť, ako je potrebné v závislosti na závažnosti, prítomnosti zmien na EKG a pretrvávajú hypokalciémie.

Porucha supresie tyreostimulačného hormónu (*thyroid stimulating hormone*, TSH) / Dysfunkcia štítnej žľazy

U pacientov liečených lenvatinibom bola hlásená hypotyreóza (pozri časť 4.8). Funkcia štítnej žľazy sa má monitorovať pred liečbou a pravidelne v priebehu liečby lenvatinibom. Hypotyreóza sa má liečiť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi na udržanie eutyreoidného stavu.

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.

Komplikácie pri hojení rán

Nevykonalí 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 súbežne, alebo následne 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, vyhnúť sa invazívnym stomatologickým zákrokom, ak je to možné (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 sú k dispozícii obmedzené údaje. Preto sa má u týchto pacientov lenvatinib používať s opatrnosťou, 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 nedostatočného vymývacieho obdobia medzi terapiami existuje potenciálne riziko prídavnej toxicity. Minimálna dĺžka vymývacieho obdobia v klinických skúšaníach bola 4 týždne.

Pacienti s PS ECOG ≥ 2 boli vylúčení z klinických štúdií (s výnimkou karcinómu štítnej žľazy).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na lenvatinib

Chemoterapeutiká

Súbežné podávanie lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemalo signifikantný vplyv na farmakokinetiku ktoréhokoľvek z týchto 3 liekov.

Účinok lenvatinibu na iné liečivá

Klinická štúdia liekových interakcií (*drug-drug interaction*, DDI) u pacientov s rakovinou preukázala, že plazmatické koncentrácie midazolamu (citlivý substrát CYP3A a Pgp) sa prítomnosťou lenvatinibu nezmenili. Medzi lenvatinibom a ostatnými CYP3A4/Pgp substrátmi sa preto neočakáva žiadna významná lieková interakcia.

Perorálna antikoncepcia

Zatiaľ nie je známe, či môže lenvatinib znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto majú ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu používať aj bariérovú metódu (pozri časť 4.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Počas liečby lenvatinibom a aspoň 1 mesiac po ukončení liečby sa majú ženy vo fertilnom veku vyhýbať otehotneniu a používať vysokoúčinnú antikoncepciu. Zatiaľ nie je známe, či môže lenvatinib znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto majú ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu používať 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 sa má používať počas gravidity, 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, lenvatinib je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

Účinky u ľudí nie sú známe. Avšak u potkanov, psov a opíc sa pozorovala testikulárna a ovariálna toxicita (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpłyvnenie 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 závraty. Pacienti, u ktorých sa vyskytli tieto symptómy, majú dbať na zvýšenú opatrnosť pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

DTC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u ≥ 30 % pacientov) sú hypertenzia (68,6 %), hnačka (62,8 %), znížená chuť do jedla (51,5 %), hmotnostný úbytok (49,1 %), únava (45,8 %), nauzea (44,5 %), proteinúria 36,9 %, stomatitída (35,8 %), vracanie (34,5 %), dysfónia (34,1 %), bolesť hlavy (34,1 %) a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPE) (32,7 %). Hypertenzia a proteinúria sa zvyčajne objavujú na začiatku liečby lenvatinibom (pozri časti 4.4 a 4.8). Väčšina nežiaducich reakcií 3. až 4. stupňa sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby s výnimkou hnačky, ktorá sa vyskytovala počas celej liečby, a hmotnostného úbytku, ktorý mal tendenciu v priebehu času narastať.

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli renálne zlyhanie a porucha funkcie obličiek (2,4 %), artériové trombembólie (3,9 %), zlyhanie srdca (0,7 %), krvácanie intrakraniálneho nádoru (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), zlyhanie pečene (0,2 %) a arteriálne trombembólie (náhla cievna mozgová príhoda (1,1 %), prechodné ischemické ataky (0,7 %) a infarkt myokardu (0,9 %).

U 452 pacientov s RAI-refraktérnym DTC bola kvôli nežiaducim reakciám znížená dávka u 63,1 % pacientov a u 19,5 % pacientov bola liečba ukončená. Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k redukcii dávky (u ≥ 5 % pacientov) boli najčastejšie hypertenzia, proteinúria, hnačka, únava, PPE, hmotnostný úbytok a zníženie chuti do jedla. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom boli proteinúria, asténia, hypertenzia, náhla cievna mozgová príhoda, hnačka a pľúcna embólia.

HCC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (s výskytom u ≥ 30 % pacientov) sú hypertenzia (44,0 %), hnačka (38,1 %), zníženie chuti do jedla (34,9 %), únava (30,6 %) a hmotnostný úbytok (30,4 %).

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli zlyhanie pečene (2,8 %), hepatálna encefalopatia (4,6 %), krvácanie z varixov pažeráka (1,4 %), krvácanie do mozgu (0,6 %), arteriálne trombembolické príhody (2,0 %) vrátane infarktov myokardu (0,8 %), mozgový infarkt (0,4 %) a náhla cievna príhoda (0,4 %) a renálne zlyhanie/poruchy (1,4 %). U pacientov s HCC bol zaznamenaný vyšší výskyt zníženého počtu neutrofilov (8,7 % na lenvatinibe oproti iným typom tumoru než HCC (1,4 %)), ktorý nebol spojený s infekciou, sepsou alebo bakteriálnym zápalom pobrušnice.

U 496 pacientov s HCC bola kvôli nežiaducim reakciám upravená dávka (prerušenie alebo zníženie) u 62,3 % pacientov a u 20,2 % pacientov bola liečba ukončená. Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k redukcii dávky (u ≥ 5 % pacientov) boli najčastejšie zníženie chuti do jedla, hnačka, proteinúria, hypertenzia, únava, PPE a znížený počet krvných doštičiek. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie

viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom boli hepatálna encefalopatia, únava, zvýšenie bilirubínu v krvi, proteinúria, a zlyhanie pečene.

EC

Bezpečnosť lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom sa hodnotila u 530 pacientok s pokročilým EC užívajúcich 20 mg lenvatinibu raz denne a 200 mg pembrolizumabu každé 3 týždne. Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u ≥ 20 % pacientok) boli hypertenzia (63 %), hnačka (57 %), hypotyreóza (56 %), nauzea (51 %), znížená chuť do jedla (47 %), vracanie (39 %), únava (38 %), znížená hmotnosť (35 %), artralgia (33 %), proteinúria (29 %), zápcha (27 %), bolesť hlavy (27 %), infekcia močových ciest (27 %), dysfónia (25 %), bolesť brucha (23 %), asténia (23 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie (23 %), stomatitída (23 %), anémia (22 %) a hypomagneziémia (20 %).

Najčastejšie (vyskytujúce sa u ≥ 5 % pacientok) závažné (stupeň ≥ 3) nežiaduce reakcie boli hypertenzia (37,2 %), znížená hmotnosť (9,1 %), hnačka (8,1 %), zvýšená hladina lipázy (7,7 %), znížená chuť do jedla (6,4 %), asténia (6 %), únava (6 %), hypokaliémia (5,7 %), anémia (5,3 %) a proteinúria (5,1 %).

V dôsledku nežiaduceho účinku došlo k ukončeniu liečby lenvatinibom u 30,6 % pacientok a k ukončeniu liečby lenvatinibom aj pembrolizumabom u 15,3 % pacientok. Najčastejšie (vyskytujúce sa u ≥ 1 % pacientok) nežiaduce reakcie vedúce k vysadeniu lenvatinibu boli hypertenzia (1,9 %), hnačka (1,3 %), asténia (1,3 %), znížená chuť do jedla (1,3 %), proteinúria (1,3 %) a znížená hmotnosť (1,1 %).

K prerušeniu podávania lenvatinibu v dôsledku nežiaducej reakcie došlo u 63,2 % pacientok. K prerušeniu podávania lenvatinibu a pembrolizumabu v dôsledku nežiaducej reakcie došlo u 34,3 % pacientok. Najčastejšie (vyskytujúce sa u ≥ 5 % pacientok) nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu podávania lenvatinibu boli hypertenzia (12,6 %), hnačka (11,5 %), proteinúria (7,2 %), vracanie (7 %), únava (5,7 %) a znížená chuť do jedla (5,7 %).

K zníženiu dávky lenvatinibu v dôsledku nežiaducich reakcií došlo u 67,0 % pacientok. Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u ≥ 5 % pacientok) vedúce k zníženiu dávky lenvatinibu boli hypertenzia (16,2 %), hnačka (12,5 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie (9,1 %), únava (8,7 %), proteinúria (7,7 %), znížená chuť do jedla (6,6 %), nauzea (5,5 %), asténia (5,1 %) a znížená hmotnosť (5,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil lenvatinibu ako monoterapie je založený na údajoch od 452 pacientov s DTC a 496 pacientov s HCC; čo umožnilo charakterizáciu len častých nežiaducich reakcií na liek u pacientov s DTC a HCC. Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú založené na údajoch o bezpečnosti pacientov s DTC aj HCC (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil lenvatinibu ako kombinovanej liečby vychádza z údajov od 530 pacientok s EC liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách pri DTC, HCC a EC, a ktoré boli hlásené pri používaní lenvatinibu po uvedení na trh, sú uvedené v tabuľke 6. Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií predstavuje tie najkonzervatívnejšie odhady frekvencie samostatných skupín pacientov. Počas liečby týmito liekmi v kombinácii sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri lenvatinibe alebo zložkách kombinovanej liečby podávaných samostatne, dokonca aj keď tieto reakcie neboli hlásené v klinických štúdiách s kombinovanou liečbou.

Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti, keď sa lenvatinib podáva v kombinácii, sú uvedené v SmPC pre príslušnú zložku kombinovanej liečby (pembrolizumab).

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 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom [§]		
Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s pembrolizumabom
Infekcie a nákazy		
Veľmi časté	Infekcie močového traktu	Infekcie močového traktu
Menej časté	Perineálny absces	Perineálny absces
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté	Trombocytopénia ^{a,†} Lymfopénia ^{a,†} Leukopénia ^{a,†} Neutropénia ^{a,†}	Trombocytopénia ^{a,†} Lymfopénia ^{a,†} Leukopénia ^{a,†} Neutropénia ^{a,†} Anémia
Menej časté	Infarkt sleziny	
Poruchy endokrinného systému		
Veľmi časté	Hypotyreóza Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi ^{*,†}	Hypotyreóza Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi [*] Hypertyreóza
Časté		Adrenálna insuficiencia
Menej časté	Adrenálna insuficiencia	
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté	Hypokalcémia ^{*,†} Hypokaliémia [†] Hypercholesterolémia ^{b,†} Hypomagneziémia ^{b,†} Úbytok telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla	Hypokalcémia ^{*,†} Hypokaliémia [†] Hypercholesterolémia ^{b,†} Hypomagneziémia ^{b,†} Úbytok telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla
Časté	Dehydratácia	Dehydratácia
Zriedkavé	Syndróm z rozpadu nádoru [†]	Syndróm z rozpadu nádoru [†]
Psychické poruchy		
Veľmi časté	Nespavosť	
Časté		Nespavosť
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	Závraty Bolesť hlavy Dysgeúzia	Závraty Bolesť hlavy Dysgeúzia
Časté	Cievna mozgová príhoda [†]	
Menej časté	Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie Monoparéza Tranzitórny ischemický atak	Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie Cievna mozgová príhoda [†] Monoparéza Tranzitórny ischemický atak
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom[§]		
Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s pembrolizumabom
Časté	Infarkt myokardu ^{c,†} Srdcové zlyhanie Predĺženie QT intervalu na EKG Znížená ejekčná frakcia	Predĺženie QT intervalu na EKG
Menej časté		Infarkt myokardu ^{c,†} Srdcové zlyhanie Zníženie ejekčnej frakcie
Poruchy ciev		
Veľmi časté	Krvácanie ^{d,*,†} Hypertenzia ^{e,*} Hypotenzia	Krvácanie ^{d,*,†} Hypertenzia ^{e,*}
Časté		Hypotenzia
Neznáme	Aneurizmy a arteriálne disekcie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté	Dysfónia	Dysfónia
Časté	Pľúcna embólia [†]	Pľúcna embólia [†]
Menej časté	Pneumotorax	Pneumotorax
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	Hnačka Bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha ^f Vracanie Nauzea Zápal ústnej dutiny ^g Bolesť v ústnej dutine ^h Zápcha Dyspepsia Sucho v ústach Zvýšenie lipázy [‡] Zvýšenie amylázy [‡]	Hnačka Bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha ^f Vracanie Nauzea Zápal ústnej dutiny ^g Bolesť v ústnej dutine ^h Zápcha Sucho v ústach Zvýšenie lipázy [‡] Zvýšenie amylázy [‡]
Časté	Análna fistula Flatulencia Gastrointestinálna perforácia	Pankreatitída ⁱ Flatulencia Dyspepsia Kolitída Gastrointestinálna perforácia
Menej časté	Pankreatitída ⁱ Kolitída	Análna fistula
Poruchy pečene a žľazových ciest		
Veľmi časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi ^{j,*,‡} Hypoalbuminémia ^{k,*,‡} Zvýšenie alanínaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie aspartátaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi [‡] Zvýšenie gamaglutamyltransferázy [‡]	Zvýšenie bilirubínu v krvi ^{j,*,‡} Hypoalbuminémia ^{k,*,‡} Zvýšenie alanínaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie aspartátaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi [‡]
Časté	Zlyhanie pečene ^{k,*,†} Hepatálna encefalopatia ^{l,*,†} Abnormálne hepatálne funkcie Cholecystitída	Cholecystitída Abnormálna hepatálna funkcia Zvýšenie gamaglutamyltransferázy

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom[§]		
Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s pembrolizumabom
Menej časté	Hepatocelulárne poškodenie/hepatitída ^m	Zlyhanie pečene ^{k,*,†} Hepatálna encefalopatia ^{l,†} Hepatocelulárne poškodenie/hepatitída ^m
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Vyrážka Alopécia	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Vyrážka
Časté	Hyperkeratóza	Alopécia
Menej časté		Hyperkeratóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté	Bolesť chrbta Artralgia Myalgia Bolesť v končatine Muskuloskeletálna bolesť	Bolesť chrbta Artralgia Myalgia Bolesť v končatine
Časté		Muskuloskeletálna bolesť
Menej časté	Osteonekróza čeľuste	
Poruchy obličiek a močových ciest		
Veľmi časté	Proteinúria* Zvýšenie kreatinínu v krvi [‡]	Proteinúria* Zvýšenie kreatinínu v krvi [‡]
Časté	Renálne zlyhanie ^{n,*,†} Renálne poškodenie* Zvýšenie urey v krvi	Renálne zlyhanie ^{n,*,†}
Menej časté	Nefrotický syndróm	Renálne poškodenie* Zvýšenie urey v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté	Únava Asténia Periférny edém	Únava Asténia Periférny edém
Časté	Malátnosť	Malátnosť
Menej časté	Zhoršené hojenie rán	Zhoršené hojenie rán
Neznáme	Non-gastrointestinálna fistula ^o	

§: Frekvencie nežiaducich účinkov uvedené v tabuľke 6 sa nemusia úplne pripisovať lenvatinibu samotnému, ale môžu byť spôsobené základným ochorením alebo inými liekmi používanými v kombinácii.

*: Pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií na ďalšiu charakterizáciu.

†: Zahŕňa prípady s fatálnym následkom.

‡: Frekvencia je založená na laboratórnych údajoch.

Následné pojmy boli zlúčené:

- a: Trombocytopénia zahŕňa trombocytopéniu a znížený počet trombocytov. Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov. Leukopénia zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek. Lymfopénia zahŕňa lymfopéniu a znížený počet lymfocytov.
- b: Hypomagneziémia zahŕňa hypomagneziémiu a znížený obsah horčíka v krvi. Hypercholesterolémia zahŕňa hypercholesterolémiu a zvýšený cholesterol v krvi.
- c: Infarkt myokardu zahŕňa infarkt myokardu a akútny infarkt myokardu.
- d: Zahŕňa všetky termíny krvácania.
Krvácanie, ktoré sa vyskytlo u 5 alebo viacerých pacientov s DTC bolo: epistaxa, hemoptýza, hematória, kontúzia, hematochézia, krvácanie z ďasien, petéchie, pľúcne krvácanie, rektálne krvácanie, prítomnosť krvi v moči, hematómy a vaginálne krvácanie.

- Krvácanie, ktoré sa vyskytlo u 5 alebo viacerých pacientov s HCC bolo: epistaxa, hematória, krvácanie z ďasien, hemoptýza, krvácanie z varixov pažeráka, krvácanie z hemoroidov, krvácanie z ústnej dutiny, rektálne krvácanie a krvácanie z horného tráviaceho traktu.
- Krvácanie, ktoré sa vyskytlo u 5 alebo viacerých účastníčok s EC, bolo: vaginálne krvácanie.
- e: Hypertenzia zahŕňa: hypertenziu, hypertenznú krízu, zvýšený diastolický krvný tlak, ortostatickú hypertenziu a zvýšený krvný tlak.
- f: Bolesť gastrointestinálneho traktu a bolesť brucha zahŕňajú: abdominálny dyskomfort, abdominálna bolesť, bolesti v dolnej časti brucha, bolesti v hornej časti brucha, citlivosť brucha, diskomfort v epigastriu a bolesti gastrointestinálneho traktu.
- g: Zápal v ústnej dutine zahŕňa: aftózu stomatitídu, aftózne vredy, gingiválnu eróziu, gingiválne vredy, pľuzgierie ústnej sliznice, stomatitídu, glositídu, ulceráciu v ústnej dutine a zápal slizníc.
- h: Bolesť v ústnej dutine zahŕňa: bolesť v ústnej dutine, glosodýniu, bolesť ďasien, orofaryngálne ťažkosti, bolesť v ústnej dutine a diskomfort jazyka.
- i: Pankreatitída zahŕňa: pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.
- j: Hyperbilirubinémia v krvi zahŕňa: hyperbilirubinémiu, zvýšený bilirubín v krvi, žltáčku a zvýšený konjugovaný bilirubín. Hypoalbuminémia zahŕňa hypoalbuminémiu a znížený albumín v krvi.
- k: Zlyhanie pečene zahŕňa: zlyhanie pečene, akútne zlyhanie pečene a chronické zlyhanie pečene.
- l: Hepatálna encefalopatia zahŕňa: hepatálnu encefalopatiu, hepatálnu kómu, metabolickú encefalopatiu a encefalopatiu.
- m: Hepatocelulárne poškodenie a hepatitída zahŕňa: poškodenie pečene indukované liekom, steatózu pečene a cholestatické poškodenie pečene.
- n: Prípady zlyhania obličiek zahŕňajú: akútne prerenálne zlyhanie, zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, akútne poškodenie obličiek a renálnu tubulonekrózu.
- o: Non-gastrointestinálna fistula zahŕňa prípady fistuly vyskytujúcej sa mimo oblasť žalúdka a čriev, ako je tracheálna, tracheo-ezofageálna, ezofageálna fistula, fistula ženského pohlavného traktu a kožná fistula.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa zaznamenala hypertenzia (vrátane hypertenzie, hypertenznej krízy, zvýšenia diastolického krvného tlaku a zvýšenia krvného tlaku) u 72,8 % pacientov liečených lenvatinibom a 16,0 % pacientov liečených placebom. Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 16 dní. Reakcie 3. alebo vyššieho stupňa (vrátane 1 reakcie 4. stupňa) sa vyskytli u 44,4 % pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní s 3 % pacientov liečených placebom. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu (u 13 % pacientov) alebo zlepšeniu (u 13,4 % pacientov) po prerušení alebo znížení dávky. V dôsledku hypertenzie došlo k trvalému prerušeniu liečby u 1,1 % pacientov.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa zaznamenala hypertenzia (vrátane hypertenzie, zvýšenia krvného tlaku, zvýšenia diastolického krvného tlaku a ortostatickej hypertenzie) u 44,5 % pacientov liečených lenvatinibom a u 23,5 % pacientov sa zaznamenala hypertenzia 3. stupňa. Medián času do nástupu bol 26 dní. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu po prerušení (3,6 %) alebo znížení dávky (3,4 %). V dôsledku hypertenzie došlo k prerušeniu liečby lenvatinibom u jedného pacienta (0,2 %).

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hypertenzia u 65 % pacientok v skupine s lenvatinibom plus pembrolizumab. Reakcie 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 38,4 % pacientok v skupine s lenvatinibom plus pembrolizumab. Medián času do nástupu v skupine s lenvatinibom plus pembrolizumab bol 15 dní. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 11,6 %; 17,7 % a 2,0 % pacientok, v uvedenom poradí.

Proteinúria (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa proteinúria zaznamenala u 33,7 % pacientov liečených lenvatinibom a u 3,1 % pacientov na placebe. Medián času do nástupu bol 6,7 týždňa. Reakcie 3. stupňa sa vyskytli u 10,7 % pacientov liečených lenvatinibom a nevyskytli sa u žiadneho pacienta na placebe. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu alebo zlepšeniu po prerušení (16,9 %) alebo znížení (10,7 %) dávky. Kvôli proteinúrii došlo k trvalému prerušeniu liečby u 0,8 % pacientov.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa proteinúria zaznamenala u 26,3 % pacientov liečených lenvatinibom a reakcie 3. stupňa sa zaznamenali u 5,9 %. Medián času do nástupu bol 6,1 týždňa. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu po prerušení (6,9 %) alebo znížení (2,5 %) dávky. Kvôli proteinúrii došlo k trvalému prerušeniu liečby u 0,6 % pacientov.

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená proteinúria u 29,6 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 5,4 % pacientok. Medián času do nástupu bol 34,5 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 6,2 %; 7,9 % a 1,2 % pacientok, v uvedenom poradí.

Renálne zlyhanie a porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa u 5,0 % pacientov vyvinulo zlyhanie obličiek a u 1,9 % porucha funkcie obličiek (3,1 % pacientov malo ≥ 3 . stupeň renálneho zlyhania alebo poruchy funkcie obličiek). V skupine s placebom sa vyvinulo renálne zlyhanie alebo porucha funkcie obličiek u 0,8 % pacientov (0,8 % malo ≥ 3 . stupeň).

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1), sa u 7,1 % pacientov liečených lenvatinibom vyvinulo zlyhanie/porucha funkcie obličiek. Reakcie 3. alebo vyššieho stupňa sa zaznamenali u 1,9 % pacientov liečených lenvatinibom.

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bolo u 18,2 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab hlásené renálne zlyhanie/porucha funkcie obličiek. Reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 4,2 % pacientok. Medián času do nástupu bol 86,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 3,0 %; 1,7 % a 1,2 % pacientok v uvedenom poradí.

Srdcová dysfunkcia (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola hlásená znížená ejekčná frakcia/zlyhanie srdca u 6,5 % pacientov (1,5 % mali stupeň ≥ 3) v skupine s lenvatinibom a 2,3 % v skupine s placebom (nikto nemal stupeň ≥ 3).

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola v skupine liečenej lenvatinibom hlásená srdcová dysfunkcia (vrátane kongestívneho srdcového zlyhania, kardiogénneho šoku a kardiopulmonárneho zlyhania) u 0,6 % pacientov (0,4 % boli ≥ 3 . stupňa).

EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená srdcová dysfunkcia u 1,0 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 0,5 % pacientok. Medián času do nástupu bol 112,0 dňa. K zníženiu dávky a ukočeniu liečby lenvatinibom došlo u 0,2 % pacientok.

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / Syndróm reverzibilnej zadnej leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS) (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bol 1 prípad PRES (2. stupeň) v skupine s lenvatinibom a žiaden prípad v skupine s placebom.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bol 1 prípad PRES (2. stupeň) v skupine s lenvatinibom.

Medzi 1 823 pacientmi liečenými lenvatinibom v rámci monoterapie v klinických skúšaní bolo 5 prípadov (0,3 %) PRES (0,2 % boli 3. alebo 4. stupňa), všetky odznali po liečbe a/alebo prerušení dávky alebo po jej trvalom vysadení.

EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) došlo k jednej udalosti PRES (1. stupeň) v skupine liečenej lenvatinibom plus pembrolizumab, v ktorej bolo podávanie lenvatinibu prerušené.

Hepatotoxicita (pozri časť 4.4)

DTC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie spojené s pečeňou v pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) boli hypoalbuminémia (9,6 % pri lenvatinibe vs. 1,5 % pri placebe) a elevácia hepatálnych enzýmov, vrátane vzostupu hladiny alanínaminotransferázy (7,7 % pri lenvatinibe vs. 0 pri placebe), aspartátaminotransferázy (6,9 % pri lenvatinibe vs. 1,5 % pri placebe) a bilirubínu v krvi (1,9 % pri lenvatinibe vs. 0 pri placebe). Medián času do nástupu pečeňových reakcií u pacientov liečených lenvatinibom bol 12,1 týždňa. Nežiaduce reakcie spojené s pečeňou 3. stupňa alebo vyššie (vrátane jedného prípadu hepatálneho zlyhania – 5. stupeň) sa vyskytli v 5,4 % pacientov liečených lenvatinibom oproti 0,8 % pacientov na placebe. Nežiaduce reakcie spojené s pečeňou viedli k prerušeniu alebo zníženiu dávky v 4,6 % a 2,7 %, v tomto poradí a k trvalému prerušeniu v 0,4 %. Medzi 1 166 pacientmi liečenými lenvatinibom boli 3 prípady (0,3 %) hepatálneho zlyhania, ktoré viedli k úmrtiu. Jeden prípad bol u pacienta bez hepatálnych metastáz. Taktiež sa vyskytol prípad akútnej hepatitídy u pacienta bez hepatálnych metastáz.

HCC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie spojené s hepatotoxicitou vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) boli zvýšenie bilirubínu v krvi (14,9 %), zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (13,7 %), zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (11,1 %), hypoalbuminémia (9,2 %), hepatálna encefalopatia (8,0 %), zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy (7,8 %) a zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi (6,7 %). Medián času do nástupu nežiaducich reakcií hepatotoxicity bol 6,4 týždňa. Reakcie hepatotoxicity ≥ 3 . stupňa sa objavili u 26,1 % pacientov liečených lenvatinibom. Zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov u 12 pacientov) sa objavilo u 3,6 % pacientov (všetci mali ≥ 3 . stupeň). Hepatálna encefalopatia (vrátane fatálnych prípadov u 4 pacientov) sa objavila u 8,4 % pacientov (5,5 % bolo ≥ 3 . stupeň). Vyskytlo sa 17 úmrtí (3,6 %) v dôsledku prípadov hepatotoxicity v skupine pacientov liečených lenvatinibom a 4 úmrtia (0,8 %) v skupine liečenej sorafenibom.

Nežiaduce reakcie spojené s hepatotoxicitou viedli k prerušeniu dávky u 12,2 % alebo zníženiu dávky u 7,4 % pacientov liečených lenvatinibom a u 5,5 % k trvalému ukončeniu liečby.

V rámci klinických skúšaní, pri ktorých sa 1 327 pacientom podávala monoterapia lenvatinibom na iné indikácie ako HCC, bolo hlásené zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov) u 4 pacientov (0,3 %), poškodenie pečene u 2 pacientov (0,2 %), akútna hepatitída u 2 pacientov (0,2 %) a hepatocelulárne poškodenie u 1 pacienta (0,1 %).

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hepatotoxicita u 33,7 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 12,1 % pacientok. Medián času do nástupu bol 56,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 5,2 %, 3,0 % a 1,2 % pacientok, v uvedenom poradí.

Arteriová trombembólia (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady artériovej trombembólie u 5,4 % pacientov liečených lenvatinibom a u 2,3 % pacientov v skupine s placebom.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady artériovej trombembólie u 2,3 % pacientov liečených lenvatinibom.

Medzi 1 823 pacientmi liečenými lenvatinibom v rámci monoterapie v klinických skúšaniach bolo 10 prípadov (0,5 %) artériovej trombembólie (5 prípadov infarktu myokardu a 5 prípadov cerebrovaskulárnej príhody) s fatálnym výsledkom.

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená arteriová trombembólia u 3,7 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 2,2 % pacientok. Medián času do nástupu bol 59,0 dňa. K prerušeniu podávania a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 0,2 %, respektíve 2,0 % pacientok.

Krvácanie (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa krvácanie zaznamenalo u 34,9 % (1,9 % bolo ≥ 3 . stupňa) pacientov liečených lenvatinibom oproti 18,3 % (3,1 % bolo ≥ 3 . stupňa) pacientov na placebe. Reakcie, ktoré sa vyskytli s incidenciou $\geq 0,75$ % oproti placebo boli: epistaxa (11,9 %), hematória (6,5 %), kontúzia (4,6 %), krvácanie z ďasien (2,3 %), hematochézia (2,3 %), rektálne krvácanie (1,5 %), hematóm (1,1 %), krvácanie z hemoroidov (1,1 %), laryngeálne krvácanie (1,1 %), petéchie (1,1 %) a krvácanie z intrakraniálneho nádoru (0,8 %). V tejto štúdii bol 1 prípad fatálneho intrakraniálneho krvácania zo 16 pacientov, ktorí užívali lenvatinib a mali metastázy do CNS na začiatku liečby.

Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 10,1 týždňa. Medzi pacientmi na lenvatinibe a pacientmi na placebe sa nepozorovali žiadne rozdiely vo výskyte závažných reakcií (3,4 % vs. 3,8 %), reakcií vedúcich k predčasnému ukončeniu liečby (1,1 % vs. 1,5 %) alebo reakcií vedúcich k prerušeniu podávania (3,4 % vs. 3,8 %) alebo redukcii dávky (0,4 % vs. 0).

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa krvácanie zaznamenalo u 24,6 % pacientov (5,0 % mali ≥ 3 . stupeň. Reakcie 3. stupňa sa objavili u 3,4 %, reakcie 4. stupňa u 0,2 % a 7 pacientov (1,5 %) malo reakciu 5. stupňa vrátane krvácania do mozgu, krvácania horného tráviaceho traktu, krvácania v črevách a krvácania z nádoru. Medián času do prvého nástupu bol 11,9 týždňa. Krvácanie viedlo k prerušeniu dávky u 3,2 % a k zníženiu dávky u 0,8 % pacientov, pričom liečba bola ukončená u 1,7 % pacientov.

V rámci klinických skúšaní, pri ktorých bolo monoterapiou lenvatinibom liečených 1 327 pacientov s inou indikáciou ako HCC, boli u 2 % pacientov hlásené krvácanie 3. alebo vyššieho stupňa. U 3 pacientov (0,2 %) sa vyskytlo krvácanie 4. stupňa a u 8 pacientov (0,6 %) sa vyskytlo krvácanie 5. stupňa, zahŕňajúce arteriálne krvácanie, hemoragickú mozgovú príhodu, intrakraniálne krvácanie, krvácanie intrakraniálneho nádoru, hematému, melénu, hemoptýzu a krvácanie z nádoru.

EC

V štúdiu 309 vo fáze 3 (pozri časť 5.1) bolo hlásené krvácanie u 24,4 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 3,0 % pacientok. Medián času do nástupu bol 65,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 1,7 %; 1,2 % a 1,7 % pacientok v uvedenom poradí

Hypokalcémia (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa hypokalcémia zaznamenala u 12,6 % pacientov liečených lenvatinibom a u žiadneho pacienta na placebe. Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 11,1 týždňa. Reakcie 3. alebo 4. stupňa závažnosti sa vyskytli u 5,0 % pacientov liečených lenvatinibom a u žiadneho pacienta na placebe. Väčšina prípadov sa zlepšila po podpornej liečbe, bez prerušenia alebo zníženia dávky, čo sa vyskytlo u 1,5 % a 1,1 % pacientov, v tomto poradí. K trvalému ukončeniu liečby došlo u jedného pacienta.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa hypokalcémia zaznamenala u 1,1 % pacientov, pričom reakcie 3. stupňa sa objavili v 0,4 %. K prerušeniu dávkovania lenvatinibu v dôsledku hypokalcémie došlo u jedného pacienta (0,2 %) a nevyskytli sa žiadne prípady zníženia alebo ukončenie podávania.

EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hypokalcémia u 3,9 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 1,0 % pacientok. Medián času do nástupu bol 148,0 dňa. Neboli hlásené úpravy dávky lenvatinibu.

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie alebo fistuly u 1,9 % lenvatinibom liečených pacientov a u 0,8 % pacientov v skupine s placebom.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie alebo fistuly u 1,9 % pacientov liečených lenvatinibom.

EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady vytvorenia fistuly u 2,5 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 2,5 % pacientok. Medián času do nástupu bol 117,0 dňa. K vysadeniu lenvatinibu došlo u 1,0 % pacientok. Prípady gastrointestinálnej perforácie boli hlásené u 3,9 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 3,0 % pacientok. Medián času do nástupu bol 42 dní. K prerušeniu podávania a ukončeniu podávania lenvatinibu došlo u 0,5 %, respektíve 3,0 % pacientok.

Non-gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.4)

Používanie lenvatinibu bolo asociované s prípadmi fistúl vrátane reakcií vedúcich k úmrtiu. Prípady fistúl, ktoré postihujú iné oblasti tela 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)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bolo hlásené predĺženie QT/QTc intervalu u 8,8 % pacientov liečených lenvatinibom a u 1,5 % pacientov v skupine s placebom. Incidencia predĺženia QT intervalu viac ako 500 ms bola 2 % u pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní so žiadnym prípadom v skupine s placebom.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bolo hlásené predĺženie QT/QTc intervalu u 6,9 % pacientov liečených lenvatinibom. Incidencia predĺženia intervalu QTcF viac ako 500 ms bola 2,4 %.

EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bolo hlásené predĺženie QT intervalu u 3,9 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 0,5 % pacientok. Medián času do nástupu bol 115,5 dňa. K prerušeniu podávania a zníženiu dávky lenvatinibu došlo u 0,2 %, respektíve 0,5 % pacientok.

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

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) malo 88 % všetkých pacientov hodnotu TSH pri vstupe do štúdie menej ako alebo rovné 0,5 mU/l. U pacientov s normálnou hodnotou TSH pri vstupe do štúdie sa pozorovalo zvýšenie TSH hodnoty nad 0,5 mU/l v priebehu štúdie u 57 % pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní so 14 % pacientov na placebe.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) malo 89,6 % pacientov hodnotu TSH pri vstupe do štúdie menej ako alebo rovné hornému limitu normy. Zvýšenie hladiny TSH nad horný limit normy bolo pozorované po vstupe do štúdie u 69,6 % pacientov liečených lenvatinibom.

EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hypotyreóza u 68,2 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 1,2 % pacientok. Medián času do

nástupu bol 62,0 dňa. K prerušeniu podávania a zníženiu dávky lenvatinibu došlo u 2,2 %, respektíve 0,7 % pacientok.

Zvýšenie hladiny TSH v krvi bolo hlásené u 12,8 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumabom a u žiadnej pacientky neboli hlásené reakcie ≥ 3 . stupňa. K prerušeniu podávania došlo u 0,2 % pacientok.

Hnačka (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola hnačka hlásená u 67,4 % pacientov liečených lenvatinibom (9,2 % malo stupeň ≥ 3) a u 16,8 % pacientov v skupine s placebom (nikto nemal stupeň ≥ 3).

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola hnačka hlásená u 38,7 % pacientov liečených lenvatinibom (4,2 % malo ≥ 3 . stupeň).

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hnačka u 54,2 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab (7,6 % bolo ≥ 3 . stupňa). K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 10,6 %; 11,1 % a 1,2 % pacientok, v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

V štúdiách 207, 216, 230 a 231 s pediatrickými pacientmi (pozri časť 5.1) bol celkový bezpečnostný profil lenvatinibu v monoterapii alebo v kombinácii buď s ifosfamidom a etopozidom, alebo everolimom konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých liečených lenvatinibom.

U pacientov s relapsujúcim/refraktérnym osteosarkómom bol hlásený pneumotorax s vyššou frekvenciou výskytu, než bola pozorovaná u dospelých s DTC, HCC, RCC (*renal cell carcinoma*, karcinóm obličky) a EC. V štúdií 207 sa pneumotorax vyskytol u 6 pacientov (10,9 %) liečených lenvatinibom v monoterapii a u 7 pacientov (16,7 %) liečených lenvatinibom v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom. Z dôvodu výskytu pneumotoraxu ukončili liečbu v rámci štúdie celkovo 2 pacienti. V štúdií 230 bol pneumotorax hlásený celkovo u 14 pacientov (11 pacientov [28,2 %] liečených lenvatinibom s ifosfamidom a etopozidom a 3 pacienti [7,7 %] liečení ifosfamidom a etopozidom). V štúdií 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 štúdií 231 bol pneumotorax hlásený u 7 pacientov (5,5 %) s vretenobunkovým sarkómom, nediferencovaným sarkómom, RMS, 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. Výskyt pneumotoraxu sa javil ako spojený prevažne s metastázami na pľúcach a základným ochorením.

V štúdií 207 v kohorte na stanovenie dávky pre monoterapiu boli najčastejšie (≥ 40 %) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek znížená chuť do jedla, hnačka, hypotyreóza, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, hypertenzia a úbytok telesnej hmotnosti a v rozšírenej kohorte pacientov v monoterapii s relapsujúcim alebo refraktérnym osteosarkómom boli najčastejšie (≥ 40 %) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, vracanie, hypotyreóza a proteinúria.

V štúdiu 207 v kohorte na stanovenie dávky kombinácie liečiv boli najčastejšie (≥ 50 %) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek vracanie, anémia, nauzea, hnačka, hypotyreóza, bolesť brucha, artralgia, epistaxa, neutropénia, zápcha, bolesť hlavy a bolesť končatín a v rozšírenej kohorte s kombináciou liečiv boli najčastejšie (≥ 50 %) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek anémia, nauzea, znížený počet bielych krviniek, hnačka, vracanie a znížený počet krvných doštičiek.

Vo 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 štúdiu OLIE (štúdia 230) boli najčastejšie (≥ 35 %) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek hypotyreóza, anémia, nauzea, znížený počet krvných doštičiek, proteinúria, vracanie, bolesť chrbta, febrilná neutropénia, hypertenzia, zápcha, hnačka, znížený počet neutrofilov a pyrexia.

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

Ostatné osobitné skupiny

Starší pacienti

DTC

Pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali väčšiu pravdepodobnosť rozvoja hypertenzie 3. alebo 4. stupňa, proteinúrie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie.

HCC

Pacienti vo veku ≥ 75 rokov mali vyššiu pravdepodobnosť rozvoja hypertenzie, proteinúrie, zníženej chuti do jedla, asténie, dehydratácie, závratu, malátnosti, periférneho edému, svrbenia a hepatálnej encefalopatie. Hepatálna encefalopatia sa objavila viac ako dvojnásobne u pacientov nad ≥ 75 rokov (17,2 %) oproti pacientom do < 75 rokov (7,1 %). Hepatálna encefalopatia zvyklo byť spojená s nežiaducou charakteristikou ochorenia pri vstupe do štúdie alebo pri použití súbežných liekov. V tejto vekovej skupine sa tak isto objavili častejšie arteriálne tromboembolické príhody.

EC

U pacientok vo veku ≥ 75 rokov sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytovali infekcie močových ciest a hypertenzia ≥ 3 . stupňa (≥ 10 % zvýšenie v porovnaní s pacientkami vo veku < 65 rokov).

Pohlavie

DTC

Ženy mali vyšší výskyt hypertenzie (vrátane hypertenzie 3. až 4. stupňa), proteinúrie a PPE, zatiaľ čo u mužov sa častejšie vyskytla znížená ejakčná frakcia, perforácia gastrointestinálneho traktu a tvorba fistúl.

HCC

Ženy mali vyšší výskyt hypertenzie, únavy, predĺženia ECG QT a alopecie. U mužov bol vyšší výskyt (26,5 %) dysfónie ako u žien (12,3 %), úbytok telesnej hmotnosti a znížený počet krvných doštičiek. Zlyhanie funkcie pečene bolo pozorované výlučne u mužov.

Etnický pôvod

DTC

U ázijských pacientov bol oproti pacientom kaukazského pôvodu vyšší (≥ 10 % rozdiel) výskyt periférneho edému, hypertenzie, únavy, PPE, proteinúrie, stomatitídy, trombocytopénie a myalgie, pričom u pacientov kaukazského pôvodu bol vyšší výskyt hnačky, úbytku na hmotnosti, nauzey, vracania, zápchy, asténie, bolesti brucha, bolesti končatín a sucha v ústach. U väčšieho podielu ázijských pacientov sa v porovnaní s pacientmi kaukazského pôvodu dávka lenvatinibu znížila. Medián času do prvého zníženia dávky a priemerná denná dávka boli u ázijských pacientov nižšie než u pacientov kaukazského pôvodu.

HCC

U ázijských pacientov bol oproti pacientom kaukazského pôvodu vyšší výskyt proteinúrie, zníženého počtu neutrofilov, zníženého počtu krvných doštičiek, zníženého počtu bielych krviniek a PPE, pričom u pacientov kaukazského pôvodu bol vyšší výskyt únavy, hepatálnej encefalopatie, akútneho poškodenia obličiek, úzkosti, asténie, nevoľnosti, trombocytopénie a vracania.

EC

U ázijských pacientok sa pozoroval vyšší (≥ 10 % rozdiel) výskyt anémie, nevoľnosti, zníženia počtu neutrofilov, stomatitídy, zníženia počtu krvných doštičiek, proteinúrie a PPE ako u pacientok kaukazskej rasy, zatiaľ čo pacientky kaukazskej rasy mali vyšší výskyt zápalu slizníc, bolesti brucha, hnačky, infekcie močových ciest, zníženia hmotnosti, hypomagneziémie, závratov, asténie a únavy.

Hypertenzia pri vstupe do štúdie

DTC

Pacienti s hypertenziou pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie, proteinúrie, hnačky a dehydratácie 3. alebo 4. stupňa a tiež mali závažnejšie prípady dehydratácie, hypotenzie, pľúcnej embólie, malígneho pleurálneho výpotku, atriálnej fibrilácie a GI príznakov (bolesť brucha, hnačka, vracanie).

Porucha funkcie pečene

DTC

Pacienti s poruchou funkcie pečene pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie a PPE a vyšší výskyt hypertenzie, asténie, únavy a hypokalcémie 3. alebo 4. stupňa, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

HCC

Pacienti so skóre 6 podľa Childa-Pugha (CP) pri vstupe do štúdie (približne 20 % pacientov v štúdiu REFLECT) mali vyšší výskyt zníženej chuti do jedla, únavy, proteinúrie, hepálnej encefalopatie a zlyhania pečene v porovnaní s pacientmi, ktorí mali pri vstupe do štúdie skóre CP 5. Prípady hepatotoxicity a krvácania sa tak isto objavovali častejšie u pacientov so skóre CP 6 oproti pacientom so skóre CP 5.

Porucha funkcie obličiek

DTC

Pacienti s poruchou funkcie obličiek pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie, proteinúrie, únavy, stomatitídy, periférneho edému, trombocytopénie, dehydratácie, predĺženého QT intervalu,

hypotyreózy, hyponatriémie, zvýšenej hodnoty tyreotropného hormónu v krvi a pneumónie 3. alebo 4. stupňa, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Títo pacienti mali tiež vyšší výskyt renálnych nežiaducich reakcií a sklon k vyššiemu výskytu hepatálnych nežiaducich reakcií.

HCC

Pacienti s poruchou funkcie obličiek pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt únavy, hypotyreózy, dehydratácie, hnačky, zníženej chuti do jedla, proteinúrie a hepatálnej encefalopatie. U týchto pacientov sa tak isto vo vyššej miere vyskytli renálne reakcie a arteriálne tromboembolické príhody.

Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

DTC

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg) mali vyšší výskyt PPE, proteinúrie, hypokalcémie a hyponatriémie 3. alebo 4. stupňa a mali tendenciu k zvýšenému výskytu zníženej chuti do jedla 3. alebo 4. stupňa.

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 skúšaní 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 srdcové zlyhanie) alebo neboli prítomné žiadne nežiaduce reakcie.

Príznaky a manažment

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: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX08

Lenvatinib je multikinázový inhibítor, u ktorého sa *in vitro* a *in vivo* preukázali najmä antiangiogénne vlastnosti a tiež sa pozorovala priama inhibícia rastu tumoru v *in vitro* modeloch.

Mechanizmus účinku

Lenvatinib je inhibítor receptora tyrozínkinázy (RTK), 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.

Okrem toho, lenvatinib pôsobí selektívne a priamo antiproliferatívne na hepatocelulárne bunkové línie v závislosti od aktivovanej signalizácie FGFR, čo sa pripisuje inhibícii signalizácie FGFR pôsobením lenvatinibu.

V modeloch syngénnych myších nádorov lenvatinib znižoval počet makrofágov súvisiacich s nádorom, zvyšoval počet aktivovaných cytotoxických T-buniek a vykazoval vyššiu protinádorovú aktivitu v kombinácii s monoklonálnou protilátkou anti-PD-1 v porovnaní s jednou z liečob samotnou.

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

Mechanizmus vzniku hypotyreózy nie je úplne objasnený.

Klinická účinnosť

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy refraktérny na rádiojódu

Štúdia SELECT bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá sa uskutočnila u 392 pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy refraktérnym na rádiojódu s nezávislým, centrálnou kontrolovaným rádiografickým dôkazom progresie ochorenia v priebehu 12 mesiacov (+1 mesiac) pred zaradením do štúdie. Refraktérnosť na rádiojódu bola definovaná ako nález jednej alebo viacerých merateľných lézií buď s nedostatočným vychytávaním jódu, alebo s progresiou napriek liečbe rádioaktívnym jódom (RAI), alebo s kumulatívnou aktivitou RAI > 600 mCi alebo 22 GBq po poslednej dávke najmenej 6 mesiacov pred zaradením do štúdie. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografických oblastí (Európa, Severná Amerika a ostatné), podľa predchádzajúcej liečby cielenej na VEGF/VEGFR (pacienti nepodstúpili žiadnu alebo podstúpili 1 liečbu cieleňú na VEGF/VEGFR) a veku (≤ 65 rokov alebo > 65 rokov). Hlavné kritérium miery účinnosti bol interval dĺžky prežitia bez progresie (*progression-free survival*, PFS), určený zaslepeným nezávislým rádiologickým hodnotením s použitím kritérií na hodnotenie odpovede u solídnych tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. Druhotné kritérium miery účinnosti zahŕňalo celkovú mieru odpovede a celkové prežívanie. Pacienti v placebovom ramene mali možnosť si zvoliť liečbu lenvatinibom po potvrdení progresie ochorenia.

Vhodní pacienti s merateľným ochorením podľa RECIST 1.1 boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu lenvatinibom 24 mg jedenkrát denne ($n = 261$) alebo placebom ($n = 131$). Demografické údaje a charakteristiky ochorenia pri vstupe do štúdie boli vyhovujúco vyvážené medzi oboma skupinami. Z 392 randomizovaných pacientov 76,3 % nedostalo predchádzajúcu liečbu cieleňú na VEGF/VEGFR, 49,0 % boli ženy, 49,7 % boli Európania a medián veku bol 63 rokov. Histologicky malo 66,1 % potvrdený nález papilárneho karcinómu štítnej žľazy a 33,9 % malo nález folikulárneho karcinómu štítnej žľazy, čo zahŕňalo variantu z Hürthleho buniek u 14,8 % a svetlobunkovú variantu u 3,8 %. Metastázy boli prítomné u 99 % pacientov: v pľúcach u 89,3 %, v lymfatických uzlinách u 51,5 %, v kostiach u 38,8 %, v pečeni u 18,1 %, v pleure u 16,3 %, a v mozgu u 4,1 %. Väčšina pacientov mala výsledok stavu výkonnosti hodnotený pomocou ECOG v hodnote 0; 42,1 % pacientov malo výsledok 1; 3,9 % malo výsledok viac ako 1. Medián kumulatívnej aktivity rádiojódu, ktorý bol podaný pred vstupom do štúdie bol 350 mCi (12,95 GBq).

Štatisticky významné predĺženie PFS sa preukázalo u pacientov liečených lenvatinibom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$) (pozri schému 1). Bol pozorovaný pozitívny účinok na PFS vo všetkých podskupinách podľa veku (nad a pod 65 rokov), pohlavia, rasy, histologického subtypu, geografickej oblasti a u pacientov, ktorí nedostávali žiadnu alebo dostávali 1 terapiu cieleňú na VEGF/VEGFR (pozri tabuľku 4). Následne po potvrdení progresie ochorenia nezávislým hodnotením prešlo 109 (83,2 %) pacientov zaradených do ramena s placebom v čase primárnej analýzy účinnosti na otvorenú liečbu lenvatinibom.

Objektívna miera odpovede (kompletná odpoveď [CR] plus čiastočná odpoveď [PR]) na základe nezávislého rádiologického hodnotenia bola významne ($p < 0,0001$) vyššia u skupiny liečenej lenvatinibom ako u skupiny placeba (1,5 %). Štyria (1,5 %) pacienti liečení lenvatinibom dosiahli kompletnú odpoveď a 165 pacientov (63,2 %) čiastočnú odpoveď. V skupine placeba nedosiahol kompletnú odpoveď žiaden pacient a 2 (1,5 %) pacienti dosiahli čiastočnú odpoveď.

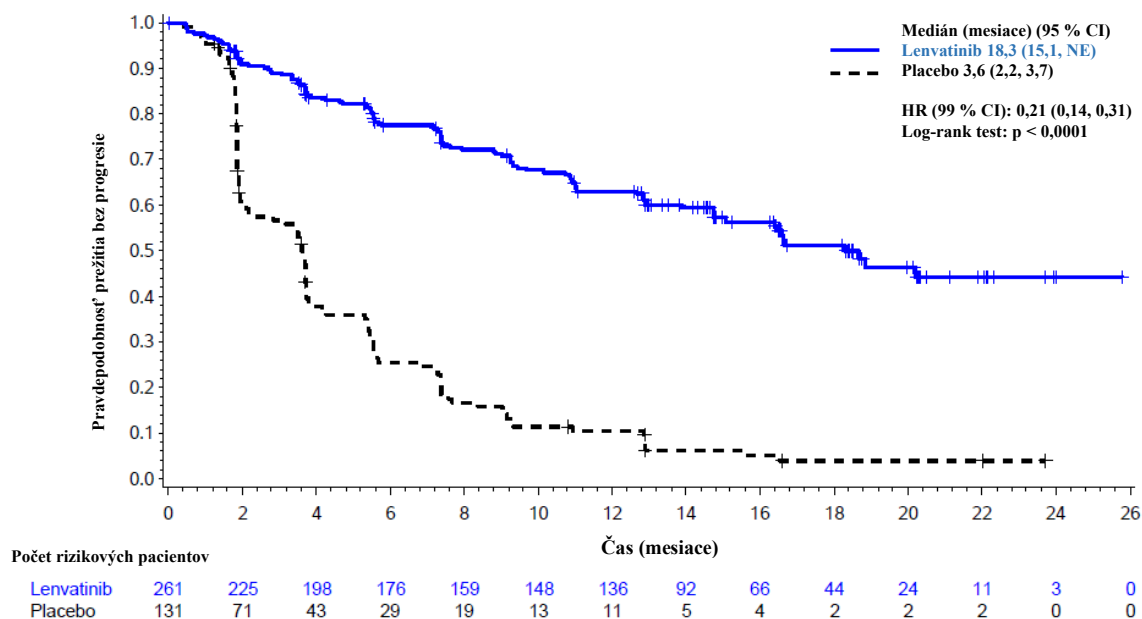
Medián času do prvej redukcie dávky bol 2,8 mesiaca. Medián doby do objektívnej odpovede bol 2,0 (95 % CI: 1,9; 3,5) mesiace, ale u pacientov, ktorí dosiahli kompletnú alebo čiastočnú odpoveď na lenvatinibe, sa u 70,4 % pozorovalo dosiahnutie odpovede v 30. deň alebo v priebehu 30 dní od začiatku užívania dávky 24 mg.

Fakt, že pacienti na placebe mohli po potvrdení progresie ochorenia prejsť na otvorenú liečbu lenvatinibom, neumožnil uskutočniť celkovú analýzu prežívania. V čase primárnej analýzy nebol žiaden štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi liečebnými skupinami (HR = 0,73; 95 % CI: 0,50; 1,07; $p = 0,1032$). Medián celkového prežívania (OS) sa nedosiahol ani u skupiny na lenvatinibe, ani u prekríženej placebovej skupiny.

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti u pacientov s DTC		
	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Dĺžka prežitia bez progresie (<i>Progression-Free Survival</i> , PFS) ^a		
Počet prípadov progresie alebo úmrtia (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Miera rizika (99 % CI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Pacienti, ktorí nedostávali žiadnu predchádzajúcu liečbu cieleň na VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Počet prípadov progresie alebo úmrtia	76	88
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Miera rizika (95% CI) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Pacienti, ktorí dostali 1 predchádzajúcu liečbu cieleň na VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Počet prípadov progresie alebo úmrtia	31	25
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Miera rizika (95% CI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektívna miera odpovede ^a		
Počet pacientov s objektívnou odpoveďou (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Počet pacientov s kompletnou odpoveďou	4	0
Počet pacientov s čiastočnou odpoveďou	165	2
Medián času do objektívnej odpovede, ^d v mesiacoch (95% CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Trvanie odpovede, ^d v mesiacoch, medián (95% CI)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Celkové prežívanie		
Počet prípadov úmrtia (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Medián OS v mesiacoch (95% CI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti u pacientov s DTC		
	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Miera rizika (95% CI) ^{b, e}	0,73 (0,50; 1,07)	
p-hodnota ^{b, e}	0,1032	
CI (<i>confidence interval</i>), interval spoľahlivosti; NE, nie je možné odhadnúť; OS (<i>overall survival</i>), celkové prežívanie; PFS, prežitie bez progresie; RPSFT (<i>rank preserving structural failure time model</i>), model zachovania poradia štruktúrného času zlyhania; VEGF/VEGFR, cievny endoteliálny rastový faktor / receptor cievneho endoteliálneho rastového faktora. a: Nezávislé rádiologické hodnotenie. b: Stratifikované podľa regiónov (Európa vs. Severná Amerika vs. Ostatné), vekové skupiny (≤ 65 rokov vs. > 65 rokov) a predchádzajúca liečba proti VEGF/VEGFR (0 vs. 1). c: Odhadované pomocou Coxovho modelu proporcionálneho rizika. d: Odhadované pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy; 95 % CI bola vytvorená pomocou generalizovanej Brookmeyerovej a Crowleyho metódy u pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou kompletnej alebo čiastočnej odpovede. e: Bez zohľadnenia efektu prekríženia		

Schéma 1 Kaplanova-Meierova krivka prežitia bez progresie - DTC



CI, interval spoľahlivosti; NE, neodhadnuteľné.

Hepatocelulárny karcinóm

Klinická účinnosť a bezpečnosť lenvatinibu sa vyhodnocovala v medzinárodnej, multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdii fázy 3 (REFLECT) u pacientov s neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom (HCC).

Celkovo bolo 954 pacientov randomizovaných 1:1 na podávanie buď lenvatinibu (12 mg [telesná hmotnosť pri vstupe ≥ 60 kg] alebo 8 mg [telesná hmotnosť pri vstupe < 60 kg]), podávanom perorálne raz denne, alebo sorafenibu 400 mg podávaného perorálne dvakrát denne.

Pacienti boli spôsobilí na účasť, ak mali stav funkčnosti pečene triedy A podľa Childa-Pugha a status Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOG PS) 0 alebo 1. Boli vylúčení pacienti, ktorí predtým užívali systémovú protirakovinovú liečbu pokročilého/neresekovateľného HCC alebo akúkoľvek predchádzajúcu liečbu anti-VEGF. Cieľové lézie, ktoré sa predtým liečili rádioterapiou

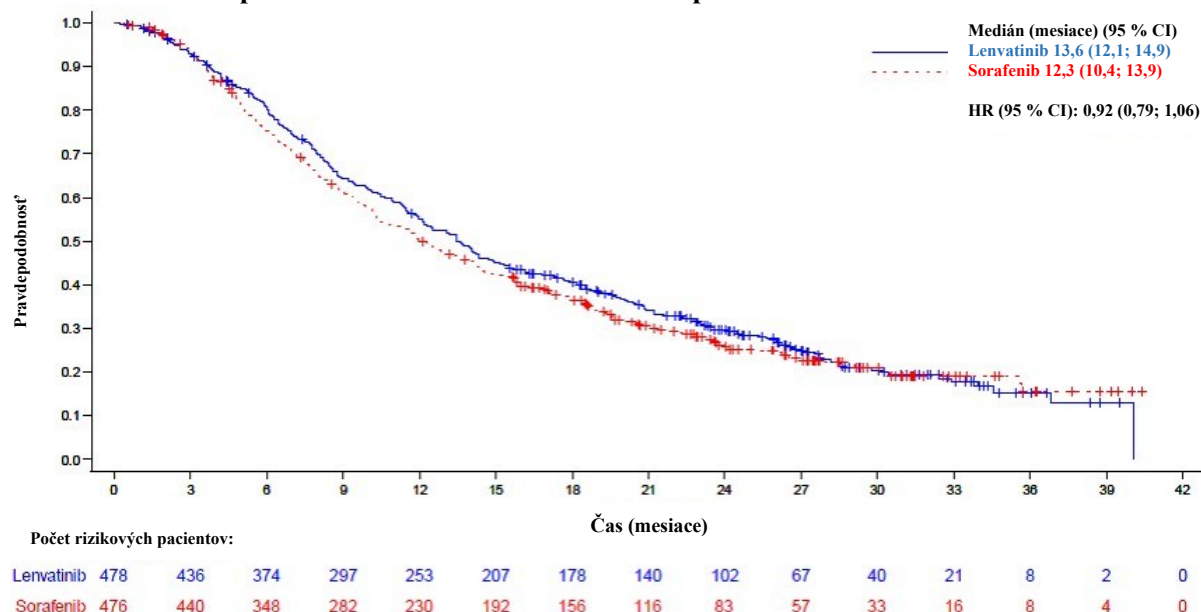
alebo lokoregionálnou terapiou, museli vykazovať rádiografický dôkaz o progresii ochorenia. Pacienti s postihnutím pečene $\geq 50\%$, jasnou inváziou do žlčového alebo hlavnej vetvy vrátnice (Vp4) pri zobrazení boli tak isto vylúčení.

- Demografická a úvodná charakteristika ochorenia bola podobná medzi skupinami s lenvatinibom a sorafenibom a je uvedená nižšie pre všetkých 954 randomizovaných pacientov:
- Priemerný vek: 62 rokov
- Muži: 84 %
- Belosi: 29 %, Ázijčania: 69 %, černosi alebo Afroameričania: 1,4 %
- Telesná hmotnosť: < 60 kg - 31 %, 60 - 80 kg - 50 %, > 80 kg - 19 %
- Status Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOG PS) 0: 63 %, ECOG PS 1: 37 %
- Trieda A podľa Childa-Pugha: 99%, trieda B podľa Childa-Pugha: 1%
- Etiológia: hepatitída B (50 %), hepatitída C (23 %), alkohol (6 %)
- Absencia makroskopického zasiahnutia portálnej žily (MPVI): 79 %
- Neprítomnosť MPVI, rozšírenie tumoru mimo pečene (EHS) alebo obidvoje: 30 %
- Základná cirhóza (podľa nezávislého zobrazenia): 75 %
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stupňa B: 20 %; BCLC stupňa C: 80 %
- Predchádzajúca liečba: hepatektómia (28 %), rádioterapia (11 %), lokoregionálne terapie vrátane transarteriálnej (chemo)embolizácie (52 %), rádiovlnová ablácia (21 %) a perkutánná etanolová injekcia (4 %)

Primárnym koncovým bodom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). Lenvatinib nebol nižší vo vzťahu k OS oproti sorafenibu s HR = 0,92 [95 % CI z (0,79, 1,06)] a priemerným OS 13,6 mesiaci oproti 12,3 mesiacom (pozri tabuľku 8 a obrázok 2). Výsledky pre náhradné koncové body (PFS a ORR) sú uvedené v tabuľke 8 nižšie.

Tabuľka 8 Výsledky účinnosti zo štúdie REFLECT u pacientov s HCC				
	Miera rizika^{a, b}		Medián (95% CI)^c	
Parameter účinnosti	(95% CI)	p-hodnota^d	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	nedostupné	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS^e (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Percentá (95 % CI)	
ORR^{c, f, g} (mRECIST)	nedostupné	< 0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)
Dátum uzavretia údajov: 13. november 2016. a: Pomer rizík (Hazard ratio, HR) je pre lenvatinib vs. sorafenib, za základe Coxovho modelu vrátane liečebnej skupiny ako faktora. b: Stratifikované podľa regiónov (Región 1: Ázia-Tichomorie; Región 2: Západný), makroskopické zasiahnutie portálnej žily alebo rozšírenie mimo pečene alebo obidvoje (áno, nie), ECOG PS (0, 1) a telesná hmotnosť (< 60 kg, $\geq$ 60 kg). c: Výsledky sú založené na potvrdených aj nepotvrdených reakciách. d: p-hodnota pre test superiority lenvatinibu versus sorafenibu. e: Kvartily sa odhadujú použitím Kaplanovej-Meierovej metódy; 95 % CI bola vytvorená pomocou generalizovanej metódy Brookmeyer a Crowley f: Miera reakcií (úplných alebo čiastočných reakcií) g: Podľa nezávislej retrospektívnej rádiologickej analýzy. Medián trvania objektívnej reakcie bol 7,3 (95 %CI 5,6; 7,4) mesiaca pre skupinu lenvatinibu a 6,2 (95 %CI 3,7; 11,2) mesiaca pre skupinu sorafenibu.				

Schéma 2 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežitia - HCC



1. Dátum uzavretia údajov: 13. november 2016.
2. Krajná hodnota pre nepodradenosť miery rizika (HR: lenvatinib vs sorafenib = 1,08).
3. Medián bol odhadovaný použitím Kaplanova-Meierovej metódy; 95 % CI bola vytvorená pomocou generalizovanej metódy Brookmeyer a Crowley
4. HR bol odhadovaný podľa Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečbou ako nezávislou premennou a stratifikované podľa stratifikačných faktorov IxRS. Na väzby bola použitá Efronova metóda.
5. + = cenzurované pozorovania.

V analýzach podskupín podľa stratifikačných faktorov (prítomnosť alebo absencia MPVI alebo EHS alebo obidvoch, ECOG PS 0 alebo 1, telesná hmotnosť < 60 kg alebo ≥ 60 kg a región) HR výsledky súhlasne hovorili v prospech lenvatinibu pred sorafenibom, s výnimkou západného regiónu [HR 1,08 (95 % CI 0,82, 1,42], pacientov bez EHS [HR 1,01 (95 % CI 0,78, 1,30)] a pacientov bez MPVI, EHS alebo obidve [HR 1,05 (0,79, 1,40)]. Výsledky analýz podskupín by sa mali interpretovať opatrne.

Priemerné trvanie liečby bolo 5,7 mesiacov (Q1: 2,9, Q3: 11,1) pre rameno s lenvatinibom a 3,7 mesiacov (Q1: 1,8, Q3: 7,4) pre rameno so sorafenibom.

V obidvoch častiach štúdie REFLECT bolo priemerné OS približne o 9 mesiacov dlhšie u pacientov, ktorí dostávali následnú protirakovinovú terapiu oproti pacientom bez nej. V ramene s lenvatinibom bolo priemerné OS 19,5 mesiaca (95 % CI: 15,7; 23,0) u pacientov, ktorí dostávali následnú protirakovinovú terapiu (43 %) a 10,5 mesiaca (95 % CI: 8,6; 12,2) u pacientov bez nej. V ramene so sorafenibom bolo priemerné OS 17,0 mesiaca (95 % CI: 14,2; 18,8) u pacientov, ktorí dostávali následnú protirakovinovú terapiu (51 %) a 7,9 mesiaca (95 % CI: 6,6; 9,7) u pacientov bez nej. Priemerné OS bolo dlhšie približne o 2,5 mesiaca v skupine lenvatinibu v porovnaní so sorafenibom u obidvoch podskupín pacientov (s následnou protirakovinovou terapiou alebo bez nej).

Endometriálny karcinóm

Účinnosť lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom sa skúmala v štúdií 309, randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdií uskutočnenej u pacientok s pokročilým EC, ktoré boli predtým liečené aspoň jedným chemoterapeutickým režimom na báze platiny v akomkoľvek režime, vrátane neoadjuvantného a adjuvantného. Účastníčky mohli dostať celkovo maximálne 2 liečby obsahujúce platinu, ak bola jedna liečba podaná v podmienkach neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby. Zo štúdie boli vylúčené pacientky s endometriálnym sarkómom (vrátane karcinosarkómu) alebo pacientky, ktoré mali aktívne autoimunitné ochorenie alebo stav vyžadujúci imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu opravy chybné spárovaných báz (*mismatch repair*, MMR) (dMMR alebo pMMR [nie dMMR]) s použitím validovaného testu IHC.

Vrstva pMMR bola ďalej stratifikovaná podľa stavu výkonnosti ECOG, geografickej oblasti a anamnézy ožarovania panvy. Pacientky boli randomizované (v pomere 1 : 1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- lenvatinib 20 mg perorálne raz denne v kombinácii s pembrolizumabom 200 mg intravenózne každé 3 týždne,
- voľba skúšajúceho lekára pozostávajúca buď z doxorubicínu 60 mg/m² každé 3 týždne, alebo z paklitaxelu 80 mg/m² podávaného týždenne, 3 týždne liečby/1 týždeň prestávky.

Liečba lenvatinibom a pembrolizumabom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1 s verifikáciou zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (*Blinded Independent Central Review*, BICR), neprijateľnej toxicity alebo v prípade pembrolizumabu maximálne 24 mesiacov. Podávanie skúšanej liečby bolo povolené mimo progresie definovanej podľa RECIST, ak ošetrojúci skúšajúci lekár usúdil, že to bude pre pacientku klinickým prínosom, a ak bola liečba znášaná. Celkovo 121/411 (29 %) pacientok liečených lenvatinibom a pembrolizumabom naďalej dostávalo skúšanú liečbu po progresii ochorenia definovanej podľa RECIST. Medián trvania liečby po progresii bol 2,8 mesiaca. Posúdenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 8 týždňov.

Celkovo bolo zaradených 827 pacientok a boli randomizované na podávanie lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom (n = 411) alebo doxorubicínu ako voľby skúšajúceho lekára (n = 306) alebo paklitaxelu (n = 110). Východiskové charakteristiky týchto pacientok boli: medián veku 65 rokov (rozsah 30 až 86 rokov), 50 % vo veku 65 rokov alebo starších; 61 % belošky, 21 % Ázijčanky a 4 % černošky; PS ECOG 0 (59 %) alebo 1 (41 %) a 84 % so stavom nádoru pMMR a 16 % so stavom nádoru dMMR. Histologickými podtypmi boli endometrioidný karcinóm (60 %), serózný karcinóm (26 %), karcinóm z jasných buniek (6 %), zmiešaný (5 %) a iný (3 %). Všetkých 827 týchto pacientok predtým dostávalo systémovú liečbu na EC: 69 % absolvovalo jednu, 28 % absolvovalo dve a 3 % absolvovali tri alebo viac predchádzajúcich systémových terapií. Tridsaťsedem percent pacientok dostávalo len jednu predchádzajúcu neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu.

Medián trvania skúšanej liečby bol 7,6 mesiaca (rozsah 1 deň až 26,8 mesiaca). Medián trvania expozície lenvatinibu bol 6,9 mesiaca (rozsah 1 deň až 26,8 mesiaca).

Primárnym meradlom výsledku účinnosti boli OS a PFS (na základe BICR s použitím RECIST 1.1). Sekundárnym meradlom výsledku účinnosti boli ORR na základe BICR s použitím RECIST 1.1. Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze s mediánom času sledovania 11,4 mesiaca (rozsah: 0,3 až 26,9 mesiaca) štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS a PFS v rámci populácie všetkých prichádzajúcich.

Výsledky účinnosti podľa podskupín MMR boli konzistentné s celkovými výsledkami štúdie.

Vopred špecifikovaná finálna analýza OS s ďalším sledovaním trvajúcim približne 16 mesiacov od priebežnej analýzy (celkový medián času sledovania 14,7 mesiaca [rozsah: 0,3 až 43,0 mesiaca]) sa uskutočnila bez úpravy multiplicity. Výsledky účinnosti v rámci populácie všetkých prichádzajúcich sú zhrnuté v tabuľke 9. Kaplanove-Meierove krivky pre finálnu analýzu OS a priebežnú analýzu PFS sú znázornené na obrázkoch 3 a 4.

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti pri endometriálnom karcinóme v štúdii 309		
Koncový ukazovateľ	Lenvatinib s pembrolizumabom N = 411	Doxorubicín alebo paklitaxel N = 416
Celkové prežitie (<i>overall survival, OS</i>)		
Počet (%) pacientok s udalosťou	276 (67%)	329 (79%)
Medián v mesiacoch (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Pomer pravdepodobnosti ^a (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-hodnota ^b	<0,0001	
Prežitie bez progresie ^d (<i>progression-free survival, PFS</i>)		

Počet (%) pacientok s udalosťou	281 (68%)	286 (69%)
Medián v mesiacoch (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Pomer pravdepodobnosti ^a (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Objektívna miera odpovede - ORR^d		
Objektívna miera odpovede - ORR ^e (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Kompletná odpoveď	7%	3%
Čiastočná odpoveď	25%	12%
p-hodnota ^f	< 0,0001	
Trvanie odpovede^d		
Medián v mesiacoch ^g (rozsah)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

a: Na základe stratifikovaného Coxovho regresného modelu

b: Jednostranná menovitá p-hodnota na základe stratifikovaného log-rank testu (finálna analýza).
Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze OS s mediánom času sledovania 11,4 mesiaca (rozsah: 0,3 až 26,9 mesiaca) sa dosiahla štatisticky významná superiorita OS pri porovnaní kombinácie lenvatinib a pembrolizumab s doxorubicínom alebo paklitaxelom (HR: 0,62 [95 % CI: 0,51; 0,75] p-hodnota < 0,0001).

c: Jednostranná p-hodnota na základe stratifikovaného log-rank testu

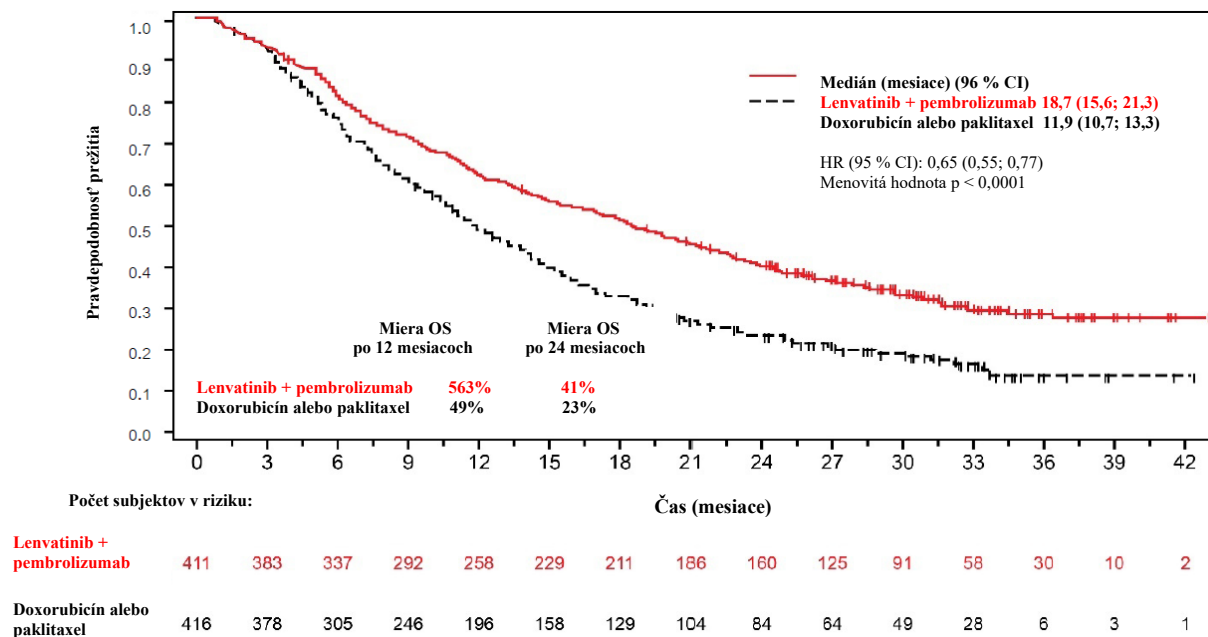
d: Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze

e: Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená kompletná odpoveď alebo čiastočná odpoveď

f: Na základe Miettinenovej a Nurminenovej metódy stratifikovanej podľa stavu výkonnosti ECOG, geografickej oblasti a anamnézy ožarovania panvy

g: Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu.

Schéma 3 Kaplanove-Meierove krivky pre celkové prežitie v štúdiu 309*

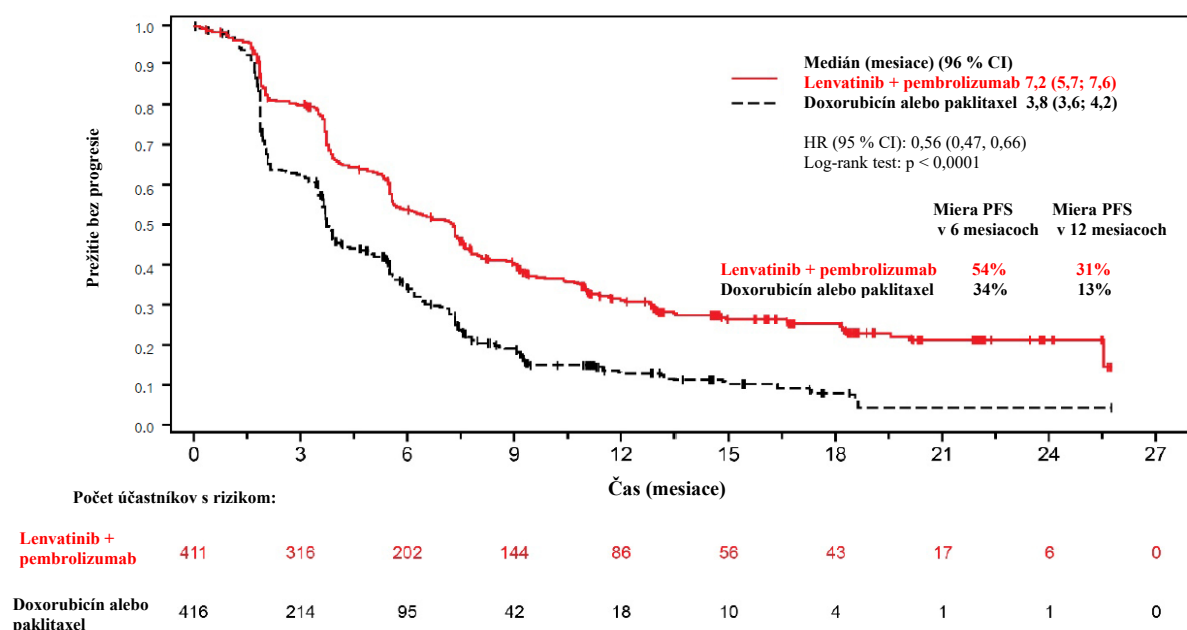


Miera OS – miera celkového prežitia

HR – pomer rizík

*Na základe protokolom špecifikovanej finálnej analýzy

Schéma 4 Kaplanove-Meierove krivky pre prežitie bez progresie v štúdiu 309



Miera PFS – miera prežitia bez progresie

Predĺženie QT intervalu

Podľa výsledkov podrobných QT štúdií u zdravých dobrovoľníkov jednotlivá dávka lenvatinibu 32 mg nepredlžovala QT/QTc interval. Avšak, u pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovala zvýšená incidencia predĺženia QT/QTc intervalu oproti pacientom na placebe (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim lenvatinib v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe hepatocelulárneho karcinómu (HCC) a endometriálneho karcinómu (EC) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Štúdie s pediatrickými pacientmi

Účinnosť lenvatinibu bola hodnotená, nebola však stanovená v štyroch otvorených štúdiách:

Štúdia 207 predstavovala otvorenú, multicentrickú štúdiu fázy 1/2 na zistenie dávky a odhadnutie aktivity lenvatinibu v monoterapii a v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom u pediatrických pacientov (vo veku 2 až < 18 rokov; vo veku 2 až ≤ 25 rokov v prípade osteosarkómu) s relapsujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi tumormi. Zaradených bolo celkovo 97 pacientov. Do kohorty na stanovenie dávky lenvatinibu v monoterapii bolo zaradených 23 pacientov, ktorí dostali lenvatinib perorálne jedenkrát denne na všetkých 3 úrovniach dávky (11, 14 alebo 17 mg/m²). Do kohorty na stanovenie dávky lenvatinibu v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom bolo zaradených celkom 22 pacientov, ktorí dostali lenvatinib na 2 úrovniach dávky (11 alebo 14 mg/m²). Odporúčaná dávka (*recommended dose*, RD) lenvatinibu v monoterapii a v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom sa stanovila na 14 mg/m² perorálne jedenkrát denne.

V rozšírenej kohorte lenvatinibu v monoterapii v prípade relapsujúceho alebo refraktérneho DTC bola výsledným kritériom primárnej účinnosti objektívna miera odpovede (*objective response rate*, ORR; úplná odpoveď (*complete response* [CR]) + čiastočná odpoveď (*partial response* [PR])). Zaradený bol jeden pacient, v prípade ktorého sa dosiahla PR. V oboch rozšírených kohortách lenvatinibu ako jednej látky a v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom v prípade relapsujúceho alebo refraktérneho osteosarkómu bola výsledným kritériom primárnej účinnosti miera prežívania bez progresie po 4 mesiacoch (*progression-free survival at 4 months*, PFS-4). PFS-4 podľa binomického odhadu zahŕňajúceho všetkých 31 pacientov liečených lenvatinibom ako jednou látkou predstavovalo 29 %

(95 % CI: 14,2; 48,0). PFS-4 podľa binomického odhadu u všetkých 20 pacientov liečených v rozšírenej kohorte lenvatinibu v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom predstavovalo 50 % (95 % CI: 27,2; 72,8).

Štúdia 216 bola multicentrická, otvorená jednoramenná štúdia fázy 1/2 s dvomi skupinami k určení 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 (RMS, 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 RMS sa pozorovali 2 čiastočné odpovede (PR) pre ORR v 16. týždni 10 % (95 % CI: 1,2; 31,7).

Štúdia OLIE (štúdia 230) bolo otvorené, multicentrické, randomizované, kontrolované skúšanie fázy 2 u pacientov (vo veku 2 až ≤ 25 rokov) s relapsujúcim alebo refraktérnym osteosarkómom. Celkovo bolo randomizovaných 81 pacientov v pomere 1 : 1 (78 liečených; 39 v každom ramene) na liečbu lenvatinibom 14 mg/m² v kombinácii s ifosfamidom 3 000 mg/m² a etopozidom 100 mg/m² (rameno A) alebo ifosfamidom 3 000 mg/m² a etopozidom 100 mg/m² (rameno B). Ifosfamid a etopozid sa podávali intravenózne v deň 1 až 3 každého 21-dňového cyklu počas maximálne 5 cyklov. Liečba lenvatinibom bola povolená až do progresie ochorenia definovaného podľa RECIST v1.1 na základe overenia zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alebo do neprijateľnej toxicity. Výsledným kritériom primárnej účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) podľa RECIST 1.1 na základe BICR. Skúšanie nepreukázalo štatisticky významný rozdiel v mediáne PFS: 6,5 mesiaca (95 % CI: 5,7; 8,2) pre lenvatinib v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom oproti 5,5 mesiaca (95 % CI: 2,9; 6,5) pre ifosfamid a etopozid (HR = 0,54 [95 % CI: 0,27; 1,08]). Štúdia 230 nemala dostatočnú kapacitu na zistenie štatisticky významného rozdielu v OS. Na konci analýzy štúdie bol HR 0,93 (95 % CI: 0,53; 1,62) pre porovnanie lenvatinibu v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom oproti ifosfamidu a etopozidu, s mediánom OS 12,4 mesiaca (95 % CI 10,4; 19,8) oproti 17,2 mesiaca (95 % CI 11,1; 22,3) a mediánom času sledovania 24,1 mesiaca, resp. 29,5 mesiaca.

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), RMS (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 RMS 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 solidnými nádormi.

Absorpcia

Lenvatinib sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní s typicky pozorovaným $t_{\max}$ od 1 do 4 hodín po podaní dávky. Jedlo neovplyvňuje rozsah absorpcie, ale spomaľuje rýchlosť absorpcie. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pri podaní zdravým osobám s jedlom oneskorila o 2 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť sa u ľudí nehodnotila, ale údaje zo štúdie hmotnostnej bilancie naznačujú, že je to rádovo 85 %. Lenvatinib vykazoval dobrú perorálnu biologickú dostupnosť u psov (70,4 %) a opíc (78,4 %).

Distribúcia

Väzba lenvatinibu na plazmatické bielkoviny *in vitro* je vysoká a pohybovala sa v rozmedzí od 98 % do 99 % (0,3 – 30 µg/ml, mezlát). Viazal sa hlavne na albumín a v malej miere na kyslý α 1-glykoproteín a γ -globulín.

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

Lenvatinib je substrát pre P-gp a BCRP. Lenvatinib nie je substrát pre OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K alebo pre exportnú pumpu žľových solí (*bile salt export pump*, BSEP).

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. Analogický 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 inou cestou ako P450. Z toho vyplýva, že induktory a inhibítory CYP 3A4 *in vivo* mali 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 rádioaktive 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

Na základe hraničnej hodnoty $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{unbound}}$ sa vylúčila klinicky relevantná inhibícia nasledovných prenášačov, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 a BSEP.

Lenvatinib vykazoval minimálnu alebo žiadnu inhibičnú aktivitu voči transportným aktivitám sprostredkovaným P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Podobne sa nepozorovala žiadna indukcia P-gp mRNA.

Lenvatinib vykazoval minimálny alebo žiadny inhibičný účinok na OATP1B3 a MATE2-K. Lenvatinib slabo inhibuje MATE1. V cytozóle ľudských hepatálnych buniek neinhiboval lenvatinib aktivitu aldehydoxidázy.

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 solídnymi 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 solídnymi 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). Rac u pacientov s HCC s miernym až stredne závažným poškodením funkcie pečene bol podobný, ako sa pozoruje u iných solídnych tumorov.

Osobitné skupiny

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika lenvatinibu po podaní jednotlivkej dávky 10 mg sa hodnotila u 6 jedincov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha a trieda B podľa Childa-Pugha, v tomto poradí). Dávka 5 mg sa hodnotila u 6 jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Osem zdravých, demograficky porovnateľných jedincov, ktorí boli priradení ako kontrola, dostávalo dávku 10 mg. Expozícia lenvatinibu na základe údajov AUC_{0-t} , a AUC_{0-inf} upravených podľa dávky, bola 119 %, 107 % a 180 % normálu u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom 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 o odporúčanom dávkovaní.

Neexistujú dostatočné údaje pre pacientov s HCC v triede B podľa Childa-Pugha (mierne poškodenie pečene, 3 pacienti liečení v pívotnej štúdii lenvatinibom) a neexistujú žiadne údaje pre pacientov s triedou C podľa Childa-Pugha s HCC (ťažké poškodenie funkcie pečene). Lenvatinib sa eliminuje najmä v pečeni a u týchto skupín pacientov sa expozícia môže zvyšovať.

Medián polčasu bol porovnateľný u jedincov s miernou, stredne ťažkou aj ťažkou 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).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lenvatinibu po podaní jednorazovej dávky 24 mg sa hodnotila u 6 jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou 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 ťažkou alebo ťažkou 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, rasa

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 klinicky relevantný 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 liečiva 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 toxikologické 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 média alebo krvácanie) u potkanov, psov a opíc *cynomolgus* (makak). 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 špecifické štúdie na zhodnotenie vplyvu na fertilitu u zvierat. Napriek tomu sa u zvierat pozorovali testikulárne (hypocelularita semenotvorného epitelu) a ovariálne (folikulárna atrezia) 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/m^2 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

hydrogenuhličitan sodný
manitol
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
čiasťočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
mastenec

Obal kapsuly

hypromelóza
čierny oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý

Potlačový atrament

šlak
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje 30, 60 alebo 90 tvrdých kapsúl v oPA/Al/PVC/Al blistroch alebo 30 x 1, 60 x 1 alebo 90 x 1 tvrdú kapsulu v oPA/Al/PVC/Al blistroch s jednotlivými dávkami.

Každá škatuľka obsahuje 30, 60 alebo 90 tvrdých kapsúl v oPA/Al/PVC/PE/Al blistroch s vysúšadlom alebo 30 x 1, 60 x 1 alebo 90 x 1 tvrdú kapsulu v oPA/Al/PVC/PE/Al blistroch s jednotlivými dávkami s vysúšadlom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmevid s.r.o.
Kremnická 26
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lenvatinib Pharmevid 4 mg: 44/0392/25-S
Lenvatinib Pharmevid 10 mg: 44/0393/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025