

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lentulil 4 mg
Lentulil 10 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lentulil 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lenvatiníbiu-benzylát zodpovedajúci 4 mg lenvatinibu.

Lentulil 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje lenvatiníbiu-benzylát zodpovedajúci 10 mg lenvatinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Lentulil 4 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 4 (približne 14,3 mm) s nepriehľadným karamelovým telom a nepriehľadným karamelovým viečkom, s označením „L7VB“ nad „4“.

Lentulil 10 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 4 (približne 14,3 mm) s nepriehľadným sýtožltým telom a nepriehľadným karamelovým viečkom, s označením „L7VB“ nad „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

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

Hepatocelulárny karcinóm (HCC)

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

Endometriálny karcinóm (EC)

Lentulil v kombinácii s pembrolizumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientok s pokročilým alebo rekurentným endometriálnym karcinómom (*endometrial carcinoma*, 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.

Karcinómom renálnych buniek (RCC)

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

- v kombinácii s pembrolizumabom ako liečba prvej línie (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s everolimom po jednej predchádzajúcej terapii cielenej na vaskulárny endoteliálny rastový faktor (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pred akýmkoľvek prerušením liečby alebo znížením dávky lenvatinibu treba začať s optimálnou liečbou nauzey, vracania a hnačky; gastrointestinálnu toxicitu treba aktívne liečiť, aby sa znížilo riziko rozvoja poruchy funkcie obličiek alebo zlyhania obličiek (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Ak pacient vynechá dávku lenvatinibu a nemôže ju užiť v priebehu nasledujúcich 12 hodín, túto dávku má vynechať a ďalšiu dávku užiť v zvyčajnom čase podania.

Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pozorovateľný klinický prínos alebo pokiaľ sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 24 mg (dve 10 mg kapsuly a jedna 4 mg kapsula) jedenkrát denne. Denná dávka sa má podľa potreby upraviť v súlade s plánom manažmentu dávky/toxicity.

Úprava dávky a ukončenie podávania pri DTC

Zvládnutie niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie liečby, úpravu dávky alebo ukončenie liečby lenvatinibom (pozri časť 4.4). Mierne až stredne závažné nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) si vo všeobecnosti nevyžadujú prerušenie liečby lenvatinibom, pokiaľ nie sú účinky 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 súvisiacej s lenvatinibom (pozri tabuľku 4) sa má po odoznení/zmiernení reakcie na stupeň 0 až 1 alebo úroveň pred začatím liečby pokračovať so zníženou 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 jedenkrát denne	Dve 10 mg kapsuly plus jedna 4 mg kapsula

Prvé zníženie dávky	20 mg perorálne jedenkrát denne	Dve 10 mg kapsuly
Druhé zníženie dávky	14 mg perorálne jedenkrát denne	Jedna 10 mg kapsula plus jedna 4 mg kapsula
Tretie zníženie dávky	10 mg perorálne jedenkrát denne ^a	Jedna 10 mg kapsula
^a Ďalšie zníženia dávky sa majú zvážiť u každého pacienta jednotlivo, 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 posúdených ako život neohrozujúce a pri nich sa má postupovať ako pri závažných reakciách (napr. stupeň 3).

Hepatocelulárny karcinóm (HC)

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 8 mg (dve 4 mg kapsuly) jedenkrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou < 60 kg a 12 mg (tri 4 mg kapsuly) jedenkrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg. Úprava dávkovania vychádza len z pozorovanej toxicity a nie zo zmien telesnej hmotnosti počas liečby. Denná dávka sa má podľa potreby upraviť v súlade s plánom manažmentu dávky/toxicity.

Úprava dávky a ukončenie podávania pri HCC

Zvládnutie niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie liečby, úpravu dávky alebo ukončenie liečby lenvatinibom. Mierne až stredne závažné nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) si vo všeobecnosti nevyžadujú prerušenie liečby lenvatinibom, pokiaľ nie sú účinky pre pacienta netolerovateľné napriek optimálnemu nastaveniu liečby. Toxicity súvisiace s lenvatinibom sú uvedené v tabuľke 5. Podrobnosti o monitorovaní, úprave dávky a ukončení liečby sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Úprava dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientov s HCC			
Začiatková dávka		≥ 60 kg telesnej hmotnosti 12 mg (tri 4 mg kapsuly perorálne jedenkrát denne)	< 60 kg telesnej hmotnosti 8 mg (dve 4 mg kapsuly perorálne jedenkrát denne)
Pretrvávajúce a netolerovateľné toxicity stupňa 2 alebo stupňa 3^a			
Nežiaduca reakcia	Úprava	Upravená dávka^b (≥ 60 kg telesnej hmotnosti)	Upravená dávka^b (< 60 kg telesnej hmotnosti)
Prvý výskyt ^c	Prerušte liečbu až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím liečby ^d	8 mg (dve 4 mg kapsuly) perorálne jedenkrát denne	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne jedenkrát denne
Druhý výskyt (rovnaká alebo nová reakcia)	Prerušte liečbu až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím liečby ^d	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne jedenkrát denne	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne každý druhý deň
Tretí výskyt (rovnaká alebo nová reakcia)	Prerušte liečbu až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím liečby ^d	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne každý druhý deň	Ukončíte liečbu
Život ohrozujúce toxicity (stupeň 4): Ukončíte liečbu^e			

^a	Skôr ako prerušíte liečbu alebo znížite dávku, začnite s liečbou nevoľnosti, vracania 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 dávky.
^d	Pri hematologickej toxicite môžete obnoviť dávkovanie, keď sa reakcie zmiernia na stupeň 2; pri proteinúrii sa vráťte k dávkovaniu, pri úprave na menej ako 2 g/24 hodín.
^e	Okrem laboratórnych abnormalít posúdených ako život neohrozujúce a liečia sa ako stupeň 3.

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

Endometriálny karcinóm (EC)

Odporúčané dávkovanie Lentulilu je 20 mg perorálne jedenkrát denne v kombinácii s pembrolizumabom podávaným v dávke buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov 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 (*summary of product characteristics*, SPC) pre pembrolizumab.

Úpravy dávky a ukončenie podávania pri EC

Toxicity súvisiace s lenvatinibom sú uvedené v tabuľke 5. Pri podávaní Lentulilu v kombinácii s pembrolizumabom prerušte podávanie, znížte dávku alebo ukončíte liečbu Lentulilom podľa potreby (pozri tabuľku 3). Liečbu pembrolizumabom prerušte alebo ukončíte v súlade s pokynmi uvedenými v SPC pre pembrolizumab. Zníženie dávky pembrolizumabu sa neodporúča.

Tabuľka 3 Úpravy dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientok s EC^a		
Začiatková dávka v kombinácii s pembrolizumabom		20 mg perorálne jedenkrát denne (dve 10 mg kapsuly)
Pretrvávajúce a netolerovateľné toxicity stupňa 2 alebo stupňa 3		
Nežiaduca reakcia	Úprava	Upravená dávka
Prvý výskyt	Prerušte liečbu až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím liečby	14 mg perorálne jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula + jedna 4 mg kapsula)
Druhý výskyt (rovnaká alebo nová reakcia)	Prerušte liečbu až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím liečby	10 mg perorálne jedenkrát denne (jedna 10 mg kapsula)
Tretí výskyt (rovnaká alebo nová reakcia)	Prerušte liečbu až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím liečby	8 mg perorálne jedenkrát denne (dve 4 mg kapsuly)
Život ohrozujúce toxicity (stupeň 4): Ukončíte liečbu^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 život neohrozujúce, v tomto prípade sa liečia ako závažné reakcie (napr. stupeň 3).		

Karcinómom renálnych buniek (RCC)

Lentulil v kombinácii s pembrolizumabom ako liečba prvej línie

Odporúčaná dávka lenvatinibu je 20 mg (dve 10 mg kapsuly) perorálne jedenkrát denne v kombinácii s pembrolizumabom podávaným v dávke buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov ako intravenózna infúzia počas 30 minút. Podľa potreby sa má denná dávka lenvatinibu upraviť podľa plánu riadenia dávky/toxicity. Liečba lenvatinibom má pokračovať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Liečba pembrolizumabom má pokračovať do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo do maximálneho trvania liečby špecifikovaného pre pembrolizumab.

Úplné informácie týkajúce sa dávkovania pembrolizumabu sú uvedené v SPC pre pembrolizumab.

Lentulil v kombinácii s everolimom ako liečba druhej línie

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

Úplné informácie týkajúce sa dávkovania everolimu sú uvedené v SPC pre everolimus.

Úprava dávkovania a ukončenie podávania lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom alebo everolimom

Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie podávania, úpravu dávky alebo ukončenie liečby lenvatinibom (pozri časť 4.4). Mierne až stredne závažné nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) si vo všeobecnosti nevyžadujú prerušenie liečby lenvatinibom, pokiaľ nie sú účinky pre pacienta netolerovateľné napriek optimálnemu nastaveniu liečby. Závažné (napr. stupeň 3) alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie vyžadujú prerušenie liečby lenvatinibom do zmiernenia reakcie na stupeň 0 až 1 alebo do stavu pred začatím liečby.

Pri toxicitách súvisiacich s lenvatinibom (pozri tabuľku 5) sa má po odoznení/zlepšení nežiaducej reakcie na stupeň 0 až 1 alebo do stavu pred začatím liečby v liečbe pokračovať so zníženou dávkou podľa tabuľky 4.

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

Pri použití v kombinácii s pembrolizumabom sa má podľa potreby prerušiť liečba jedným alebo oboma liekmi. V prípade lenvatinibu sa má podľa potreby prerušiť podávanie, znížiť dávka alebo ukončiť liečba. Liečbu pembrolizumabom prerušte alebo ukončíte v súlade s pokynmi uvedenými v SPC pre pembrolizumab. Zníženie dávky pembrolizumabu sa neodporúča.

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

Pri toxicitách, ktoré sa považujú za spojené s lenvatinibom aj everolimom, sa má znížiť najprv dávka lenvatinibu (pozri tabuľku 4) a až potom everolimu.

V prípade život ohrozujúcich reakcií (napr. stupeň 4) je potrebné ukončiť všetky liečby s výnimkou laboratórnych abnormalít posúdených ako život neohrozujúce, v tomto prípade sa liečia ako závažné reakcie (napr. stupeň 3).

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

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie vyžadujúce úpravu dávky lenvatinibu			
Nežiaduca reakcia	Závažnosť	Akcia	Zníženie dávky a obnovenie podávania lenvatinibu
Hypertenzia	Stupeň 3 (napriek optimálnej antihypertenznej liečbe)	Prerušte	Odoznenie na stupeň 0, 1 alebo 2. Pozri detailný návod v tabuľke 6 v časti 4.4.
	Stupeň 4	Ukončite	Nepokračujte.
Proteinúria	≥ 2 g/24 hodín	Prerušte	Odoznenie na menej ako 2 g/24 hodín.
Nefrotický syndróm	-----	Ukončite	Nepokračujte.
Porucha funkcie obličiek alebo renálne zlyhanie	Stupeň 3	Prerušte	Odoznenie na stupeň 0 až 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4*	Ukončite	Nepokračujte.
Srdcová dysfunkcia	Stupeň 3	Prerušte	Odoznenie na stupeň 0 až 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4	Ukončite	Nepokračujte.
Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)/ Syndróm reverzibilnej zadnej leukoencefalopatie (RPLS)	Akýkoľvek stupeň	Prerušte	Zvážte opätovné podávanie pri zníženej dávke, ak sa zmierni na stupeň 0 – 1.
Hepatotoxicita	Stupeň 3	Prerušte	Odoznenie na stupeň 0 – 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4*	Ukončite	Nepokračujte.
Artéριοvá tromboembólia	Akýkoľvek stupeň	Ukončite	Nepokračujte.

Krvácanie	Stupeň 3	Prerušte	Odoznenie na stupeň 0 – 1.
	Stupeň 4	Ukončite	Nepokračujte.
Gastrointestinálna perforácia alebo fistula	Stupeň 3	Prerušte	Odoznenie na stupeň 0 – 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4	Ukončite	Nepokračujte.
Non-gastrointestinálna fistula	Stupeň 4	Ukončite	Nepokračujte.
Predĺženie QT intervalu	> 500 ms	Prerušte	Odoznenie na < 480 ms alebo na stav pred začatím liečby.
Hnačka	Stupeň 3	Prerušte	Odoznenie na stupeň 0 – 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4 (napriek liečbe)	Ukončite	Nepokračujte.
* Stupeň 4 laboratórnych abnormalít posúdených ako život neohrozujúce, môžu sa 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 toleranciu lenvatinibu (pozri časť 4.8). Všetci pacienti, okrem pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri nižšie), majú začať liečbu odporúčanou dávkou 24 mg a tá sa má následne upravovať podľa individuálnej tolerancie.

HCC

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

Pacienti s HCC, okrem tých so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene alebo závažnou 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 a tá sa má následne upravovať podľa individuálnej tolerancie.

RCC

Informácie o klinických skúsenostiach s kombinovanou liečbou lenvatinibom a pembrolizumabom sú v časti 4.8.

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov s hypertenziou na začiatku liečby alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa pozoruje nižšia tolerancia lenvatinibu (pozri časť 4.8).

Údaje o kombinácii lenvatinibu a everolimu pre väčšinu osobitných skupín pacientov nie sú dostupné. Nasledujúce informácie sú odvodené z klinických skúseností so samotným lenvatinibom u pacientov s DTC.

Všetci pacienti, okrem pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri nižšie), majú začať liečbu odporúčanou dávkou 20 mg lenvatinibu denne v kombinácii s pembrolizumabom alebo 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu jedenkrát denne podľa odporúčania a tá sa má následne upravovať podľa individuálnej tolerancie.

Pacienti s hypertenziou

Pred začatím liečby 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 (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene nie je úprava začiatkovej dávky potrebná. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa odporúča začiatková dávka 14 mg jedenkrát denne. Na základe individuálnej tolerancie môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky. Pozri tiež časť 4.8.

HCC

U pacientov zaradených do štúdie HCC, ktorí mali miernu poruchu funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) neboli potrebné žiadne úpravy dávky. Dostupné, veľmi obmedzené údaje nie sú dostatočné na vypracovanie odporúčania na dávkovanie u pacientov s HCC so stredne závažnou 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 sa neskúšal u pacientov so závažnou 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 len obmedzené údaje. U pacientok s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky kombinácie na základe funkcie pečene. U pacientok so závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka lenvatinibu 10 mg užívaná jedenkrát denne. Dávkovanie pembrolizumabu u pacientok s poruchou funkcie pečene je uvedené v SPC pre pembrolizumab. Na základe individuálnej tolerancie môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky.

RCC

Pre kombináciu lenvatinibu s pembrolizumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje. U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky kombinácie na základe funkcie pečene. U pacientov so závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatková dávka lenvatinibu 10 mg užívaná jedenkrát denne. Dávkovanie pembrolizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene je uvedené v SPC pre pembrolizumab. Na základe individuálnej tolerancie môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky. Túto kombináciu majú užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene iba v prípade, ak je očakávaný prínos vyšší ako riziko (pozri časť 4.8).

Údaje pre kombináciu lenvatinibu s everolimom u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné. U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky tejto kombinácie na základe funkcie pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C

podľa Childa-Pugha) sa odporúča začiatková dávka lenvatinibu 10 mg užívaná jedenkrát denne v kombinácii s dávkou everolimu, ktorá sa odporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene v SPC pre everolimus. Na základe individuálnej tolerancie môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky. Túto kombináciu majú užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene iba v prípade, ak je očakávaný prínos vyšší ako riziko (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

DTC

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky na základe funkcie obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka 14 mg užívaná jedenkrát denne. Na základe individuálnej tolerancie môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek neboli vykonané štúdie, preto sa užívanie lenvatinibu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.8).

HCC

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky na základe funkcie obličiek. Dostupné údaje nie sú dostatočné na vypracovanie odporúčania na dávkovanie u pacientov s HCC a závažnou poruchou funkcie obličiek.

EC

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky na základe funkcie obličiek. U pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka 10 mg lenvatinibu užívaná jedenkrát denne. Dávkovanie pembrolizumabu u pacientok s poruchou funkcie obličiek je uvedené v SPC pre pembrolizumab. Na základe individuálnej tolerancie môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky. Pacientky v konečnom štádiu ochorenia obličiek neboli zahrnuté do štúdií, preto sa užívanie lenvatinibu u týchto pacientok neodporúča.

RCC

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky na základe funkcie obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka 10 mg lenvatinibu užívaná jedenkrát denne. Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek je uvedené v SPC pre pembrolizumab alebo everolimus. Na základe individuálnej tolerancie môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky. Pacienti v konečnom štádiu ochorenia obličiek neboli zahrnutí do štúdií, preto sa užívanie lenvatinibu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

V súvislosti s vekom sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky. O použití lenvatinibu u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len 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 častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Lenvatinib sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky vzhľadom na bezpečnostné riziká, ktoré sa zistili v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

Etnický pôvod

V súvislosti s etnickým pôvodom sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky (pozri časť 5.2). O použití lenvatinibu u pacientov iných rás ako kaukazskej alebo ázijskej sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 4.8).

Telesná hmotnosť pod 60 kg

RCC

V súvislosti s telesnou hmotnosťou sa nevyžaduje žiadna úprava začiatkovej dávky. O použití lenvatinibu v kombinácii s everolimom u pacientov s RCC a s telesnou hmotnosťou pod 60 kg sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 4.8).

Stav výkonnosti

RCC

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

Spôsob podávania

Lenvatinib je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú užívať každý deň približne v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Opatrovatelia nemajú kapsuly otvárať, aby nedošlo k opakovanej expozícii obsahu kapsuly.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia

U pacientov liečených lenvatinibom sa zvyčajne krátko po začatí liečby pozorovala hypertenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak (TK) 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 predchádzanie potreby prerušiť liečbu alebo znížiť dávku lenvatinibu. Liečba antihypertenzívami sa má začať hneď, ako sa potvrdí zvýšený TK. TK sa má sledovať po 1 týždni liečby lenvatinibom, potom každé 2 týždne prvé 2 mesiace a následne v mesačnom intervale. Výber antihypertenznej liečby má zohľadňovať klinický stav každého pacienta a má byť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi. U pacientov s normálnym tlakom krvi pred liečbou sa má po zistení zvýšeného tlaku krvi začať 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 6.

Tabuľka 6 Odporúčané postupy pre zvládnutie hypertenzie	
Hodnota tlaku krvi (TK)	Odporúčaný postup
Systolický TK ≥ 140 mmHg až < 160 mmHg alebo diastolický TK ≥ 90 mmHg až < 100 mmHg	Pokračujte v liečbe lenvatinibom a začnite antihypertenznú liečbu, ak ešte nebola začatá ALEBO Pokračujte v liečbe lenvatinibom a zvýšte dávku súbežnej antihypertenznej liečby alebo pridajte ďalšie antihypertenzíva
Systolický TK ≥ 160 mmHg alebo diastolický TK ≥ 100 mmHg napriek optimálnej antihypertenznej liečbe	1. Prerušte liečbu lenvatinibom 2. Keď systolický TK klesne ≤ 150 mmHg, diastolický TK ≤ 95 mmHg a pacient je nastavený na stabilnú dávku antihypertenzív najmenej 48 hodín, opäť podajte lenvatinib v zníženej dávke (pozri časť 4.2)
Život ohrozujúce následky (malígna hypertenzia, neurologické poruchy alebo hypertenzná kríza)	Je nutná urgentná intervencia. Ukončíte liečbu lenvatinibom a začnite primeranú liečbu.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy VEGF u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. U pacientov s rizikovými faktormi ako hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť pred začatím liečby lenvatinibom.

Proteinúria

U pacientov liečených lenvatinibom sa hlásila proteinúria, ktorá sa zvyčajne objavila na začiatku liečby (pozri časť 4.8). Bielkoviny v moči treba pravidelne sledovať. Ak sa testovacím prúžkom zistí proteinúria ≥ 2+, môže byť potrebné prerušiť podávanie, upraviť dávku alebo ukončiť liečbu (pozri časť 4.2). U pacientov užívajúcich lenvatinib boli hlásené prípady nefrotického syndrómu. V prípade nefrotického syndrómu sa má liečba lenvatinibom ukončiť.

Hepatotoxicita

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou u pacientov s DTC liečených lenvatinibom zahŕňali zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu v krvi. U pacientov s DTC liečených lenvatinibom boli hlásené zlyhanie pečene a akútna hepatitída (< 1 %; pozri časť 4.8). Prípady zlyhania pečene boli zvyčajne hlásené u pacientov s progresívnymi pečenevými metastázami.

U pacientov s HCC liečených lenvatinibom v skúšaní REFLECT boli nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou, vrátane hepatálnej encefalopatie a zlyhania pečene (vrátane fatálnych reakcií) (pozri časť 4.8) hlásené s vyššou frekvenciou v porovnaní s pacientmi liečenými sorafenibom. Pacienti so závažnejšou poruchou funkcie pečene a/alebo silnejšou záťažou tumorov pečene na začiatku liečby mali vyššie riziko rozvoja hepatálnej encefalopatie a zlyhania pečene. Hepatálna encefalopatia sa takisto objavovala častejšie u pacientov vo veku nad 75 rokov. Približne polovica prípadov zlyhania pečene a jedna tretina prípadov hepatálnej encefalopatie bola hlásená u pacientov s progresívnym ochorením.

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

Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou hlásené 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 alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri časti 4.2 a 5.2). Testy hepatálnych funkcií sa majú vyhodnotiť pred začatím liečby, potom každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov a následne v mesačnom intervale. Pacientov s HCC treba 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).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou u pacientov s RCC liečených lenvatinibom zahŕňali zvýšenie alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a bilirubínu v krvi. U pacientov užívajúcich lenvatinib boli hlásené zlyhanie pečene a akútna hepatitída (< 1 %; pozri časť 4.8). Prípady zlyhania pečene boli zvyčajne hlásené u pacientov s progresívnymi pečenejovými metastázami. Testy hepatálnych funkcií sa majú vyhodnotiť pred začatím liečby, potom každé dva týždne počas prvých 2 mesiacov a počas liečby v mesačnom intervale. V prípade hepatotoxicity môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné upraviť začiatočnú dávku lenvatinibu (pozri časti 4.2. a 5.2).

Zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek

U pacientov liečených lenvatinibom sa hlásili prípady poruchy funkcie obličiek a zlyhanie obličiek (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 zlyhania obličiek. Opatrnosť je nutná u pacientov užívajúcich liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém kvôli potenciálne vyššiemu riziku akútneho zlyhania obličiek pri kombinovanej liečbe. Môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

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

Hnačka

U pacientov liečených lenvatinibom sa často hlásila hnačka, ktorá sa zvyčajne objavila na začiatku liečby (pozri časť 4.8). Aby sa predišlo dehydratácii, je potrebné začať okamžitú liečbu hnačky. Liečba lenvatinibom sa má ukončiť v prípade perzistencie hnačky stupňa 4 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 prejavy kardiálnej dekompenzácie, pretože môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)/Syndróm reverzibilnej zadnej leukoencefalopatie (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 bolesťou hlavy, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou, zmenenými mentálnymi funkciami, slepotou a inými zrakovými alebo neurologickými poruchami. Môže byť prítomná aj mierna až závažná hypertenzia. Na potvrdenie diagnózy PRES je potrebná magnetická rezonancia. Na kontrolu krvného tlaku sa majú prijať primerané opatrenia (pozri

časť 4.4, Hypertenzia). U pacientov s prejavmi alebo príznakmi PRES môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Artériová tromboembólia

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené prípady artériovej tromboembólie (cievne mozgové príhody, tranzitórne ischemické ataky a infarkt myokardu) (pozri časť 4.8). Používanie lenvatinibu sa nehodnotilo u pacientov s anamnézou artériovej tromboembólie v predchádzajúcich 6 mesiacoch, preto sa má lenvatinib používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Rozhodnutie o liečbe sa má zakladať na pomere 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

Závažné krvácania spojené s nádormi, vrátane fatálnych prípadov krvácania, sa vyskytlo v klinických skúšaníach a bolo hlásené aj po uvedení na trh (pozri časť 4.8). Počas sledovania po uvedení lieku 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. U niektorých pacientov s metastázami alebo bez metastáz do mozgu boli hlásené prípady fatálneho intrakraniálneho krvácania. Hlásili sa aj krvácania na iných miestach ako je mozog (napr. trachea, brucho, pľúca). Bol hlásený jeden fatálny prípad krvácania nádoru pečene u pacienta s HCC.

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

V prípade krvácania môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2, tabuľka 5).

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl

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

Non-gastrointestinálna fistula

U pacientov liečených lenvatinibom môže byť zvýšené riziko vzniku fistuly. V klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh sa pozorovali prípady tvorby alebo zväčšenia fistuly, ktoré postihujú oblasti iné ako žalúdok alebo črevá (napr. tracheálna, tracheo-ezofageálna, ezofageálna, kožná, fistula ženského pohlavného traktu). Okrem toho bol hlásený pneumotorax s jasnými známami bronchopleurálnej fistuly, ako aj bez nich. Niektoré prípady fistuly a pneumotoraxu boli spojené s regresiou tumoru alebo nekrózou. Prispievajúcimi rizikovými faktormi môžu byť predchádzajúci chirurgický výkon alebo rádioterapia. Pľúcne metastázy môžu tiež zvýšiť riziko pneumotoraxu. Liečba lenvatinibom sa nemá začať u pacientov s fistulou, aby sa zabránilo jej zhoršeniu a podávanie lenvatinibu sa má ukončiť u pacientov s ezofageálnym alebo tracheobronchiálnym postihnutím alebo

s akoukoľvek fistulou stupňa 4 (pozri časť 4.2); k dispozícii sú iba obmedzené informácie ohľadom prerušenia liečby 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 ako u pacientov liečených placebom (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa má na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sledovať elektrokardiogram a mimoriadnu pozornosť treba venovať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami a pacientom, ktorí užívajú lieky predlžujúce QT interval (vrátane antiarytmík triedy Ia a III). Liečba lenvatinibom sa má prerušiť v prípade rozvoja predĺženia QT intervalu > 500 ms. Lenvatinib sa má opätovne začať podávať v zníženej dávke, ak QTc predĺženie odoznie na < 480 ms alebo na hladinu rovnakú ako pred začatím liečby.

Poruchy elektrolytov ako hypokaliémia, hypokalcémia a hypomagneziémia zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu, preto je potrebné abnormality elektrolytov sledovať a upraviť u všetkých pacientov ešte pred začatím liečby. Počas liečby treba pravidelne monitorovať elektrolyty (magnézium, kálium a kalcium). 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 jeho podávanie prerušiť, ako je potrebné, v závislosti od závažnosti, prítomnosti zmien na EKG a pretrvávanej hypokalcémie.

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 tyreostimulačného 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 pacienta.

Komplikácie pri hojení rán

Nevykonali sa žiadne formálne štúdie účinku lenvatinibu na hojenie rán. U pacientov užívajúcich 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 a/alebo liečbu inými inhibítormi angiogenézy, ako je napríklad bevacizumab, TKI alebo inhibítory mTOR. Preto treba postupovať opatrne, keď sa lenvatinib používa buď súbežne, alebo sekvenčne s antiresorpčnou liečbou a/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 dostávali alebo v súčasnosti dostávajú 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 patria okrem iného vysoká nádorová záťaž, už existujúca porucha funkcie obličiek a dehydratácia. Takíto pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečení podľa klinickej indikácie a v ich prípade sa má zväžiť profylaktická hydratácia.

Osobitné skupiny pacientov

O pacientoch iného ako kaukazského alebo ázijského etnického pôvodu a o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Preto sa má u týchto pacientov lenvatinib používať s opatrnosťou, s ohľadom na zníženú toleranciu 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 a v prípade nedostatočnej vymývacieho (*wash-out*) obdobia medzi terapiami existuje potenciálne riziko prídavnej toxicity. Minimálna dĺžka vymývacieho obdobia v klinických skúšaníach bola 4 týždne.

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

Sodík

Lentulil obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej 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. U pacientov s RCC navyše nebola farmakokinetika lenvatinibu výrazne ovplyvnená súbežne podávaným everolimom.

Účinok lenvatinibu na iné liečivá

Substráty CYP3A4

Klinická štúdia liekových interakcií (*drug-drug interaction*, DDI) u onkologických pacientov preukázala, že prítomnosť lenvatinibu nezmenila plazmatické koncentrácie midazolamu (citlivý substrát CYP3A a Pgp). Ani u pacientov s RCC nebola farmakokinetika everolimu výrazne ovplyvnená súbežne podávaným lenvatinibom. Medzi lenvatinibom a ostatnými CYP3A4/Pgp substrátmi sa preto neočakáva žiadna významná lieková interakcia.

Perorálna antikoncepcia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Počas liečby lenvatinibom a aspoň 1 mesiac po ukončení liečby sa majú ženy vo fertilnom veku vyhýbať otehotneniu a používať vysokoúčinnú antikoncepciu. Zatiaľ nie je známe, či môže lenvatinib

znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto majú ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu pridať aj bariérovú metódu.

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Riziko pre novorodencov ani dojčatá sa nedá vylúčiť, a preto je použitie lenvatinibu počas dojčenia kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie 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 byť pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

DTC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (s výskytom u ≥ 30 % pacientov) sú hypertenzia (68,6 %), hnačka (62,8 %), znížená chuť do jedla (51,5 %), znížená telesná hmotnosť (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 vyskytujú na začiatku liečby lenvatinibom (pozri časti 4.4 a 4.8). Väčšina nežiaducich reakcií stupňa 3 a 4 sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby, ale hnačka sa vyskytovala v priebehu celej liečby a znížená telesná hmotnosť sa kumulovala s trvaním liečby.

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek (2,4 %), artérová tromboembólia (3,9 %), zlyhanie srdca (0,7 %), krvácanie z intrakraniálneho nádoru (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), zlyhanie pečene (0,2 %) a artérové tromboembólie (cievna mozgová príhoda (1,1 %), tranzitórne 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 došlo k ukončeniu liečby. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k zníženiu dávky (u ≥ 5 % pacientov) boli hypertenzia, proteinúria, hnačka, únava, PPE, znížená telesná hmotnosť a znížená chuť do jedla. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom boli proteinúria, asténia, hypertenzia, cievna mozgová príhoda, hnačka a pľúcna embólia.

HCC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (s výskytom u ≥ 30 % pacientov) sú hypertenzia (44,0 %), hnačka (38,1 %), znížená chuť do jedla (34,9 %), únava (30,6 %) a znížená telesná hmotnosť (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 tromboembolické príhody (2,0 %) vrátane infarktu myokardu (0,8 %), infarktu mozgu (0,4 %) a cievnej mozgovej príhody (0,4 %) a zlyhanie/poruchy obličiek (1,4 %). U pacientov s HCC bol zaznamenaný vyšší výskyt zníženého počtu neutrofilov (8,7 % pri lenvatinibe oproti iným typom tumoru ako HCC (1,4 %)), ktorý nesúvisel 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 došlo k ukončeniu liečby. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k zníženiu dávky (u ≥ 5 % pacientov) boli znížená chuť 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 jedenkrát denne a 200 mg pembrolizumabu každé 3 týždne.

Najčastejšie (vyskytujúce sa u ≥ 20 % pacientok) nežiaduce reakcie boli hypertenzia (63 %), hnačka (57 %), hypotyreóza (56 %), nauzea (51 %), znížená chuť do jedla (47 %), vracanie (39 %), únava (38 %), znížená telesná 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 erytrodyzestézie (23 %), stomatitída (23 %), anémia (22 %) a hypomagneziémia (20 %).

Najčastejšie (vyskytujúce sa u ≥ 5 % pacientok) závažné (stupeň ≥ 3) nežiaduce reakcie boli hypertenzia (37,2 %), znížená telesná 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 nežiaducich reakcií 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 ukončeniu liečby lenvatinibom boli hypertenzia (1,9 %), hnačka (1,3 %), asténia (1,3 %), znížená chuť do jedla (1,3 %), proteinúria (1,3 %) a znížená telesná 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 (vyskytujúce sa u ≥ 5 % pacientok) nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky lenvatinibu boli hypertenzia (16,2 %), hnačka (12,5 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (9,1 %), únava (8,7 %), proteinúria (7,7 %), znížená chuť do jedla (6,6 %), nauzea (5,5 %), asténia (5,1 %) a znížená telesná hmotnosť (5,1 %).

Lenvatinib v kombinácii s pembrolizumabom u pacientov s RCC

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

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

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

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

Lenvatinib v kombinácii s everolimom u pacientov s RCC

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u ≥ 30 % pacientov) boli hnačka (69,0 %), únava (41,9 %), hypertenzia (41,7 %), znížená chuť do jedla (41,6 %), stomatitída (40,6 %), nauzea (38,8 %), proteinúria (34,2 %), vracanie (32,7 %) a zníženie telesnej hmotnosti (31,3 %).

Najčastejšími závažnými (stupeň ≥ 3) nežiaducimi reakciami (≥ 5 %) boli hypertenzia (19,3 %), hnačka (13,8 %), proteinúria (8,8 %), únava (7,1 %), znížená chuť do jedla (6,3 %) a zníženie telesnej hmotnosti (5,8 %).

Liečba lenvatinibom, everolimom alebo obomi bola z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií ukončená u 27,0 % pacientov; 21,7 % pre lenvatinib a 18,7 % pre obe liečivá. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 1 %), ktoré viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom, everolimom alebo obomi, boli proteinúria (2,7 %), hnačka (1,0 %) a znížená chuť do jedla (1,0 %). Nežiaducou reakciou, ktorá najčastejšie viedla k ukončeniu liečby lenvatinibom (≥ 1 %), bola proteinúria (2,1 %).

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 7 je bezpečnostný profil lenvatinibu ako monoterapie 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 s HCC (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil lenvatinibu ako kombinovanej liečby je založený na údajoch od 530 pacientok s EC liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaníach pri DTC, HCC a EC, a ktoré boli hlásené pri používaní lenvatinibu po uvedení na trh, sú uvedené v tabuľke 7. 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 pri podávaní lenvatinibu v kombinácii sú uvedené v SPC pre príslušnú zložku kombinovanej liečby (pembrolizumab).

Frekvencie sú definované 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 účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s DTC, HCC a EC liečených lenvatinibom[§]		
Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Lenvatinib v monoterapii	Kombinácia s pembrolizumabom
Infekcie a nákazy		
Veľmi časté	Infekcia močového traktu	Infekcia 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 tyreostimulačného hormónu v krvi ^{*, ‡}	Hypotyreóza Zvýšenie tyreostimulačného hormónu v krvi [*] Hypertyreóza
Časté		Adrenálna insuficiencia
Menej časté	Adrenálna insuficiencia	
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté	Hypokaliémia ^{*, ‡} Hypokaliémia [‡] Hypercholesterolémia ^{b, ‡} Hypomagneziémia ^{b, ‡} Zníženie telesnej hmotnosti	Hypokaliémia ^{*, ‡} Hypokaliémia [‡] Hypercholesterolémia ^{b, ‡} Hypomagneziémia ^{b, ‡} Zníženie telesnej hmotnosti

	Znížená chuť do jedla	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		
Časté	Infarkt myokardu ^{c,†} Srdcové zlyhávajúce Predĺženie QT intervalu na EKG Znížená ejekčná frakcia	Predĺženie QT intervalu na EKG
Menej časté		Infarkt myokardu ^{c,†} Srdcové zlyhanie Znížená ejekčná frakcia
Poruchy ciev		
Veľmi časté	Krvácanie ^{d, *,†} Hypertenzia ^{e,*} Hypotenzia	Krvácanie ^{d, *,†} Hypertenzia ^{e,*}
Časté		Hypotenzia
Neznáme	Aneuryzmy 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	Análna fistula

	Kolitída	
Poruchy pečene a žľových ciest		
Veľmi časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi ^{j,*,‡} Hypoalbuminémia ^{j,*,‡} Zvýšenie alanínaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie aspartátaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi [‡] Zvýšenie gamaglutamyltransferázy [‡]	Zvýšenie bilirubínu v krvi ^{j,*,‡} Hypoalbuminémia ^{j,*,‡} Zvýšenie alanínaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie aspartátaminotransferázy ^{*,‡} Zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi [‡]
Časté	Zlyhanie pečene ^{k,*,†} Hepatálna encefalopatia ^{l,*,†} Abnormálna funkcia pečene Cholecystitída	Cholecystitída Abnormálna funkcia pečene Zvýšenie gamaglutamyltransferázy
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	Zlyhanie obličiek ^{n,*,†} Porucha funkcie obličiek* Zvýšenie urey v krvi	Zlyhanie obličiek ^{n,*,†}
Menej časté	Nefrotický syndróm	Porucha funkcie obličiek* 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 reakcií uvedené v tabuľke 7 sa nemusia úplne pripisovať samotnému lenvatinibu, ale môžu byť sčasti spôsobené základným ochorením alebo inými liekmi používanými v kombinácii.

* Pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií kvôli ďalšej charakterizácii.

† Zahŕňa prípady s fatálnym následkom.

‡ Frekvencia je založená na laboratórnych údajoch.

Následné pojmy boli zlúčené:

- ^a Trombocytopenia zahŕňa trombocytopeniu a znížený počet krvných doštičiek. Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov. Leukopénia zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek. Lymfopénia zahŕňa lymfopéniu a pokles počtu lymfocytov.
- ^b Hypomagneziémia zahŕňa hypomagneziémiu a zníženie horčiku v krvi. Hypercholesterolémia zahŕňa hypercholesterolémiu a zvýšenie cholesterolu v krvi.
- ^c Infarkt myokardu zahŕňa infarkt myokardu a akútny infarkt myokardu.
- ^d Zahŕňa všetky výrazy pre krvácanie.
Výrazy pre krvácanie, ktoré sa vyskytli minimálne u 5 pacientov s DTC boli: epistaxa, hemoptýza, hematúria, kontúzia, hematochézia, krvácanie z ďasien, petéchia, pľúcne krvácanie, rektálne krvácanie, prítomnosť krvi v moči, hematómy a vaginálne krvácanie.
Výrazy pre krvácanie, ktoré sa vyskytli minimálne u 5 pacientov s HCC boli: epistaxa, hematúria, 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 účastníkov s EC bolo: vaginálne krvácanie.
- ^e Hypertenzia zahŕňa: hypertenziu, hypertenznú krízu, zvýšenie diastolického krvného tlaku, ortostatickú hypertenziu a zvýšenie krvného tlaku.
- ^f Bolesť gastrointestinálneho traktu a bolesť brucha zahŕňajú: abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť dolnej časti brucha, bolesť hornej časti brucha, citlivosť brucha, diskomfort v epigastriu a bolesti gastrointestinálneho traktu.
- ^g Zápal v ústnej dutine zahŕňa: aftóznou stomatitídu, aftózný vred, gingiválnu eróziu, gingiválnu ulceráciu, pluzgiere na sliznici ústnej dutiny, stomatitídu, glositídu, ulceráciu v ústnej dutine a zápal slizníc.
- ^h Bolesť v ústnej dutine zahŕňa: bolesť v ústnej dutine, glosodýniu, gingiválnu bolesť, orofaryngálne ťažkosti, orofaryngeálnu bolesť a diskomfort jazyka.
- ⁱ Pankreatitída zahŕňa: pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.
- ^j Hyperbilirubinémia zahŕňa: hyperbilirubinémiu, zvýšenie bilirubínu v krvi, žltáčku a zvýšenie konjugovaného bilirubínu. Hypoalbuminémia zahŕňa hypoalbuminémiu a zníženie albumínu v krvi.
- ^k Zlyhanie pečene zahŕňa: zlyhanie pečene, akútne zlyhanie pečene a chronické zlyhanie pečene.
- ^l Hepatálna encefalopatia zahŕňa: hepatálnu encefalopatiu, pečeneňovú kómu, metabolickú encefalopatiu a encefalopatiu.
- ^m Hepatocelulárne poškodenie a hepatitída zahŕňajú: poškodenie pečene indukované liekom, steatózu pečene a cholestatické poškodenie pečene.
- ⁿ Prípady zlyhania obličiek zahŕňajú: akútne prerennálne zlyhanie, zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, akútne poškodenie obličiek a renálnu tubulonekrózu.
- ^o Non-gastrointestinálna fistula zahŕňa prípady fistuly vyskytujúcej sa mimo oblasti žalúdka a čriev, ako sú tracheálna, tracheo-ezofageálna, ezofageálna, fistula ženského pohlavného traktu a kožná fistula.

V tabuľke 8 je bezpečnostný profil lenvatinibu založený na súhrnných údajoch od 497 pacientov s RCC liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom vrátane štúdie 307 (CLEAR); a súhrnných údajoch od 623 pacientov s RCC liečených lenvatinibom v kombinácii s everolimomom.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaníach, a ktoré boli hlásené pri používaní lenvatinibu po uvedení na trh, sú uvedené v tabuľke 8. Kategória frekvencie nežiaducich reakcií predstavuje najkonzervatívnejší odhad frekvencie z jednotlivých populácií. 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 pri podávaní lenvatinibu v kombinácii sú uvedené v SPC pre príslušnú zložku kombinovanej liečby.

Frekvencie sú definované 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 8 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s RCC liečených lenvatinibom [§]		
Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA)	Kombinácia s everolimom	Kombinácia s pembrolizumabom

Infekcie a nákazy		
Časté	Infekcie močového traktu	Infekcie močového traktu
Menej časté	Perineálny absces	Perineálny absces
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté	Trombocytopénia [‡] Lymfopénia [‡] Leukopénia [‡] Neutropénia [‡]	Trombocytopénia [‡] Lymfopénia [‡] Leukopénia [‡] Neutropénia [‡]
Poruchy endokrinného systému		
Veľmi časté	Hypotyreóza* Zvýšenie tyreostimulačného hormónu v krvi*, [‡]	Hypotyreóza* Zvýšenie tyreostimulačného hormónu v krvi*, [‡]
Časté		Adrenálna insuficiencia
Menej časté	Adrenálna insuficiencia	
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté	Hypokaliémia [‡] Hypokaliémia [‡] Hypomagnezémia [‡] Hypercholesterolémia*, [‡] Zníženie telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia [‡] Hypokaliémia [‡] Hypomagnezémia [‡] Hypercholesterolémia*, [‡] Zníženie telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla
Časté	Dehydratácia	Dehydratácia
Zriedkavé	Syndróm z rozpadu nádoru [†]	Syndróm z rozpadu nádoru [†]
Psychické poruchy		
Veľmi časté	Nespavosť	Nespavosť
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	Bolesť hlavy Dysgeúzia	Závraty Bolesť hlavy Dysgeúzia
Časté	Závraty	
Menej časté	Cievna mozgová príhoda [†] Tranzitórny ischemický atak	Cievna mozgová príhoda Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie Tranzitórny ischemický atak
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Časté	Infarkt myokardu ^{a,†} Srdcové zlyhanie [†] Predĺženie QT intervalu na EKG	Infarkt myokardu ^a Predĺženie QT intervalu na EKG
Menej časté	Znížená ejekčná frakcia	Srdcové zlyhanie [†] Znížená ejekčná frakcia
Poruchy ciev		
Veľmi časté	Krvácanie ^{b,*,†} Hypertenzia ^{c,*}	Krvácanie ^{b,*,†} Hypertenzia ^{c,*}
Časté	Hypotenzia	Hypotenzia
Neznáme	Aneuryzmy a arteriálne disekcie	Aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté	Dysfónia	Dysfónia
Časté	Plúcna embólia Pneumotorax	Plúcna embólia
Menej časté		Pneumotorax
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	Hnačka* Bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha ^d Vracanie Nauzea Zápal ústnej dutiny ^e Bolesť v ústnej dutine ^f Zápcha Dyspepsia Zvýšenie lipázy [‡]	Hnačka* Bolesť gastrointestinálneho traktu a brucha ^d Vracanie Nauzea Zápal ústnej dutiny ^e Bolesť v ústnej dutine ^f Zápcha Dyspepsia Sucho v ústach

	Zvýšenie amylázy [‡]	Zvýšenie lipázy [‡] Zvýšenie amylázy [‡]
Časté	Sucho v ústach Flatulencia Gastrointestinálna perforácia	Pankreatitída [§] Kolitída Flatulencia Gastrointestinálna perforácia
Menej časté	Pankreatitída [§] Análna fistula Kolitída	Análna fistula
Poruchy pečene a žľových ciest		
Veľmi časté	Hypoalbuminémia ^{*,‡} Zvýšenie alanínaminotransferázy [‡] Zvýšenie aspartátaminotransferázy [‡] Zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi [‡]	Zvýšenie bilirubínu v krvi [‡] Hypoalbuminémia [‡] Zvýšenie alanínaminotransferázy [‡] Zvýšenie aspartátaminotransferázy [‡] Zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi [‡]
Časté	Cholecystitída Abnormálne funkcie pečene Zvýšenie gamaglutamyltransferázy Zvýšenie bilirubínu v krvi ^{*,‡}	Cholecystitída Abnormálne funkcie pečene Zvýšenie gamaglutamyltransferázy
Menej časté	Hepatálne zlyhanie ^{h,†} Hepatická encefalopatia ⁱ	Hepatálne zlyhanie ^{h,†} Hepatická encefalopatia ⁱ Hepatocelulárne poškodenie/hepatitída ^j
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	Syndróm palmárnoplantárnej erytrodyzestézie Vyrážka	Syndróm palmárnoplantárnej erytrodyzestézie Vyrážka
Časté	Alopécia	Hyperkeratóza Alopécia
Menej časté	Hyperkeratóza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté	Bolesť chrbta Artralgia	Bolesť chrbta Artralgia Myalgia Bolesť v končatine Muskuloskeletálna bolesť
Časté	Myalgia Bolesť v končatine 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 ^{k,*,†} Porucha funkcie obličiek [*] Zvýšenie urey v krvi	Renálne zlyhanie ^{k,*} Zvýšenie urey v krvi
Menej časté		Nefrotický syndróm Porucha funkcie obličiek [*]
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 Non-gastrointestinálna fistula ^l	Zhoršené hojenie rán Non-gastrointestinálna fistula ^l

[§] Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 8 sa nemusia úplne pripisovať samotnému lenvatínibu, ale môžu byť sčasti spôsobené základným ochorením alebo inými liekmi používanými v kombinácii.

^{*} Pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií kvôli ďalšej charakterizácii.

[†] Zahŕňa prípady s fatálnym následkom.

[‡] Frekvencia je založená na laboratórnych údajoch.

Nasledujúce výrazy boli zlúčené:

^a Infarkt myokardu zahŕňa infarkt myokardu a akútny infarkt myokardu.

^b Zahŕňa všetky výrazy pre krvácanie:

- Výrazy pre krvácanie, ktoré sa vyskytli minimálne u 5 pacientov s RCC pri lenvatinibe s pembrolizumabom, boli: epistaxa, hematuria, kontúzia, krvácanie z ďasien, rektálne krvácanie, hemoptýza, ekchymóza a hematochézia.
- ^c Hypertenzia zahŕňa: hypertenziu, hypertenznú krízu, zvýšenie diastolického krvného tlaku, ortostatickú hypertenziu a zvýšenie krvného tlaku.
 - ^d Bolesť gastrointestinálneho traktu a bolesť brucha zahŕňajú: abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť dolnej časti brucha, bolesť hornej časti brucha, citlivosť brucha, diskomfort v epigastriu a bolesti gastrointestinálneho traktu.
 - ^e Zápal v ústnej dutine zahŕňa: aftózu stomatitídu, aftózny vred, gingiválnu eróziu, gingiválnu ulceráciu, pľuzgiere na sliznici ústnej dutiny, stomatitídu, glositídu, ulceráciu v ústnej dutine a zápal slizníc.
 - ^f Bolesť v ústnej dutine zahŕňa: bolesť v ústnej dutine, glosodýniu, gingiválnu bolesť, orofaryngálny diskomfort, orofaryngeálnu bolesť a diskomfort jazyka.
 - ^g Pankreatitída zahŕňa: pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.
 - ^h Zlyhanie pečene zahŕňa: zlyhanie pečene, akútne zlyhanie pečene a chronické zlyhanie pečene.
 - ⁱ Hepatická encefalopatia zahŕňa: hepatickú encefalopatiu, hepatálnu kómu, metabolickú encefalopatiu a encefalopatiu.
 - ^j Hepatocelulárne poškodenie a hepatitída zahŕňajú: poškodenie pečene indukované liekom, steatózu pečene a cholestatické poškodenie pečene.
 - ^k Prípady zlyhania obličiek zahŕňajú: akútne prerennálne zlyhanie, zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, akútne poškodenie obličiek a renálnu tubulárnu nekrózu.
 - ^l Non-gastrointestinálna fistula zahŕňa prípady fistuly vyskytujúcej sa mimo oblasti žalúdka a čriev, ako sú tracheálna, tracheoefageálna, ezofageálna, kožná fistula a fistula ženského pohlavného traktu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypertenzia (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola hypertenzia (vrátane hypertenzie, hypertenznej krízy, zvýšenia diastolického krvného tlaku a zvýšenia krvného tlaku) hlásená u 72,8 % pacientov liečených lenvatinibom a 16,0 % pacientov liečených placebom. Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 16 dní. Reakcie stupňa 3 alebo vyššieho (vrátane 1 reakcie stupňa 4) 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 podávania alebo znížení dávky. V dôsledku hypertenzie došlo k trvalému ukončeniu liečby u 1,1 % pacientov.

HCC

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

EC

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

RCC

V štúdií CLEAR (pozri časť 5.1) bola hypertenzia hlásená u 56,3 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a u 42,6 % pacientov v skupine liečenej sunitinibom. Frekvencia výskytu hypertenzie upravená s ohľadom na expozíciu bola 0,65 epizód na pacientorok v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,73 epizód na pacientorok v skupine liečenej sunitinibom. Medián času do nástupu u pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom bol 0,7 mesiaca. Reakcie stupňa 3 alebo vyššieho sa vyskytli

u 28,7 % v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom v porovnaní s 19,4 % v skupine liečenej sunitinibom. 16,8 % pacientom s hypertenziou bola upravená dávka lenvatinibu (9,1 % bolo podávanie prerušené a 11,9 % bola dávka znížená). U 0,9 % pacientov viedla hypertenzia k trvalému ukončeniu liečby lenvatinibom.

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

Proteinúria (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola proteinúria hlásená u 33,7 % pacientov liečených lenvatinibom a u 3,1 % pacientov liečených placebom. 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 liečeného placebom. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu alebo zlepšeniu po prerušení liečby (16,9 %) alebo znížení dávky (10,7 %). Kvôli proteinúrii došlo k trvalému ukončeniu liečby u 0,8 % pacientov.

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola proteinúria hlásená u 26,3 % pacientov liečených lenvatinibom a reakcie stupňa 3 sa zaznamenali u 5,9 %. Medián času do nástupu bol 6,1 týždňa. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu po prerušení liečby (6,9 %) alebo znížení dávky (2,5 %). Kvôli proteinúrii došlo k trvalému ukončeniu 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 v kombinácii s pembrolizumabom a reakcie stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 5,4 % pacientok. Medián času do nástupu bol 34,5 dňa. K prerušeniu liečby, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 6,2 %, 7,9 %, respektíve 1,2 % pacientok.

RCC

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

Zlyhanie obličiek 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 stupeň ≥ 3 zlyhania obličiek alebo poruchy funkcie obličiek). V skupine s placebom sa vyvinulo zlyhanie obličiek alebo porucha funkcie obličiek u 0,8 % pacientov (0,8 % malo stupeň ≥ 3).

HCC

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

EC

V štúdií 309 fázy 3 (pozri časť 5.1) bolo u 18,2 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom hlásené zlyhanie obličiek/porucha funkcie obličiek. Reakcie stupňa ≥ 3 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 %, respektíve 1,2 % pacientok.

RCC

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

Srdcová dysfunkcia (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) boli znížená ejekčná frakcia/zlyhávajúce srdca hlásené 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

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

EC

V štúdií 309 fázy 3 (pozri časť 5.1) bola srdcová dysfunkcia hlásená u 1,0 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a reakcie stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 0,5 % pacientok. Medián času do nástupu bol 112,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 0,2 % pacientok.

RCC

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

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)/Syndróm reverzibilnej zadnej leukoencefalopatie (RPLS) (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bol 1 prípad PRES (stupeň 2) 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 (stupeň 2) v skupine s lenvatinibom. Medzi 1 823 pacientmi liečenými lenvatinibom v rámci monoterapie v klinických skúšaniach bolo 5 prípadov (0,3 %) PRES (0,2 % boli stupeň 3 alebo 4), všetky odozneli po liečbe a/alebo prerušení podávania alebo po trvalom ukončení liečby.

EC

V štúdií 309 fázy 3 (pozri časť 5.1) došlo k jednej udalosti PRES (stupeň 1) v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom, v ktorej bolo podávanie lenvatinibu prerušené.

RCC

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

Hepatotoxicita (pozri časť 4.4)

DTC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou v pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) boli hypoalbuminémia (9,6 % pri lenvatinibe vs. 1,5 % pri placebe) a zvýšenie hepatálnych enzýmov, vrátane zvýšenia 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 stupňa 3 alebo vyššie (vrátane jedného prípadu zlyhania pečene stupňa 5) sa vyskytli u 5,4 % pacientov liečených lenvatinibom oproti 0,8 % pacientov liečených placebom. Nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou viedli k prerušeniu liečby alebo zníženiu dávky v 4,6 % a 2,7 %, v tomto poradí a k trvalému ukončeniu liečby v 0,4 %.

Medzi 1 166 pacientmi liečenými lenvatinibom boli 3 prípady (0,3 %) zlyhania pečene, ktoré viedli k úmrtiu. Jeden prípad bol u pacienta bez hepatálnych metastáz. Vyskytol sa aj prípad akútnej hepatitídy u pacienta bez hepatálnych metastáz.

HCC

Najčastejšie hlásené 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 alkalického fosfatázy v krvi (6,7 %). Medián času do nástupu nežiaducich reakcií hepatotoxicity bol 6,4 týždňa. Reakcie hepatotoxicity stupňa ≥ 3 sa objavili u 26,1 % pacientov liečených lenvatinibom. Zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov u 12 pacientov) sa objavilo u 3,6 % pacientov (všetci mali stupeň ≥ 3). Hepatálna encefalopatia (vrátane fatálnych prípadov u 4 pacientov) sa objavila u 8,4 % pacientov (5,5 % bolo stupňa ≥ 3). V dôsledku udalostí hepatotoxicity bolo 17 úmrtí (3,6 %) v skupine pacientov liečených lenvatinibom a 4 úmrtia (0,8 %) v skupine liečenej sorafenibom. Nežiaduce reakcie

súvisiace s hepatotoxicitou viedli k prerušeniu liečby u 12,2 % alebo zníženiu dávky u 7,4 % pacientov liečených lenvatinibom a v 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 zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov) hlásené 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

Vo fáze 3 štúdie 309 (pozri časť 5.1) bola hlásená hepatotoxicita u 33,7 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a reakcie stupňa ≥ 3 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 %, respektíve 1,2 % pacientok.

RCC

V štúdii CLEAR (pozri časť 5.1) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s pečeňou v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom zvýšené hladiny pečeňových enzýmov vrátane zvýšenia alanínaminotransferázy (11,9 %), aspartátaminotransferázy (11,1 %) a bilirubínu v krvi (4,0 %). Podobné udalosti sa vyskytli aj v skupine liečenej sunitinibom s mierou výskytu 10,3 %, 10,9 % a 4,4 % v uvedenom poradí. Medián času do nástupu udalostí súvisiacich s pečeňou bol 3,0 mesiaca (ktorýkoľvek stupeň) v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,7 mesiaca v skupine liečenej sunitinibom. Frekvencia výskytu udalostí hepatotoxicity upravená s ohľadom na expozíciu bola 0,39 epizód na pacientorok v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,46 epizód na pacientorok v skupine liečenej sunitinibom.

Reakcie súvisiace s pečeňou stupňa 3 sa vyskytli u 9,9 % pacientov liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a u 5,3 % pacientov liečených sunitinibom. Reakcie súvisiace s pečeňou viedli k prerušeniu liečby a k zníženiu dávky lenvatinibu u 8,5 % a 4,3 % pacientov v danom poradí a k trvalému ukončeniu liečby lenvatinibom u 1,1 % pacientov.

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

Artérová tromboembólia (pozri časť 4.4)

DTC

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

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

EC

V štúdiu 309 fázy 3 (pozri časť 5.1) bola artériová tromboembólia hlásená u 3,7 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a reakcie stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 2,2 % pacientok. Medián času do nástupu bol 59,0 dňa. K prerušeniu a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 0,2 %, respektíve 2,0 % pacientok.

RCC

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

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

Krvácanie (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bolo krvácanie hlásené u 34,9 % (1,9 % mali stupeň ≥ 3) pacientov liečených lenvatinibom oproti 18,3 % (3,1 % mali stupeň ≥ 3) pacientov liečených placebom. 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 štúdiu 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 liečenými lenvatinibom a placebom 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 zníženiu dávky (0,4 % vs. 0).

HCC

V skúšaní REFLECT fázy 3 (pozri časť 5.1) sa krvácanie zaznamenalo u 24,6 % pacientov a 5,0 % malo stupeň ≥ 3 . Reakcie stupňa 3 sa objavili u 3,4 %, reakcie stupňa 4 u 0,2 % a 7 pacientov (1,5 %) malo reakciu stupňa 5 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 liečby 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 krvácania stupňa 3 alebo vyššieho. U 3 pacientov (0,2 %) sa vyskytlo krvácanie stupňa 4 a u 8 pacientov (0,6 %) sa vyskytlo krvácanie stupňa 5 zahŕňajúce arteriálne krvácanie, hemoragickú mozgovú príhodu, intrakraniálne krvácanie, krvácanie intrakraniálneho nádoru, hematemézu, melénu, hemoptýzu a krvácanie z nádoru.

EC

V štúdií 309 fázy 3 (pozri časť 5.1) bolo krvácanie hlásené u 24,4 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a reakcie stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 3,0 % pacientok. Medián času do nástupu bol 65,0 dňa. K prerušeniu liečby, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 1,7 %, 1,2 %, respektíve 1,7 % pacientok.

RCC

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

Hypokalcémia (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bola hypokalcémia hlásená u 12,6 % pacientov liečených lenvatinibom a u žiadneho pacienta liečeného placebom. Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 11,1 týždňa. Reakcie stupňa závažnosti 3 alebo 4 sa vyskytli u 5,0 % pacientov liečených lenvatinibom a u žiadneho pacienta liečeného placebom. 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) bola hypokalcémia hlásená u 1,1 % pacientov, pričom reakcie stupňa 3 sa objavili v 0,4 %. Prerušenie podávania lenvatinibu v dôsledku hypokalcémie nastalo u jedného pacienta (0,2 %) a nevyskytli sa žiadne prípady zníženia dávok alebo ukončenia liečby.

EC

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

RCC

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

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl (pozri časť 4.4)

DTC

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

EC

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

RCC

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

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

Non-gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.4)

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

Predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)

DTC

V pivotnom skúšaní SELECT fázy 3 (pozri časť 5.1) bolo predĺženie QT/QTc intervalu hlásené u 8,8 % pacientov liečených lenvatinibom a u 1,5 % pacientov v skupine s placebom. Incidencia predĺženia QT intervalu na 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 predĺženie QT/QTc intervalu hlásené u 6,9 % pacientov liečených lenvatinibom. Incidencia predĺženia intervalu QTcF na viac ako 500 ms bola 2,4 %.

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bolo predĺženie QT intervalu hlásené u 3,9 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a reakcie stupňa ≥ 3 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.

RCC

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

Zvýšenie hladiny tyreostimulačného 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 rovnú 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 liečených placebom.

HCC

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

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hypotyreóza hlásená u 68,2 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a reakcie stupňa ≥ 3 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 v kombinácii s pembrolizumabom a u žiadnej pacientky neboli hlásené reakcie stupňa ≥ 3 . K prerušeniu podávania došlo u 0,2 % pacientok.

RCC

V štúdií CLEAR (pozri časť 5.1) sa hypotyreóza vyskytla u 47,2 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a u 26,5 % pacientov v skupine liečenej sunitinibom. Frekvencia výskytu hypotyreózy upravená s ohľadom na expozíciu bola 0,39 epizód na pacientorok v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 0,33 epizód na pacientorok v skupine liečenej sunitinibom. Vo všeobecnosti väčšina udalostí hypotyreózy v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom predstavovala stupeň 1 alebo 2. Hypotyreóza stupňa 3 bola hlásená u 1,4 % pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom v porovnaní so žiadnym výskytom v skupine liečenej sunitinibom. Pri vstupe do štúdie malo 90,0 %

pacientov v skupine liečenej lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 93,1 % pacientov v skupine liečenej sunitinibom počiatočné úrovne TSH $\leq$ horný limit normy. Zvýšenie TSH $>$ horný limit normy bolo pozorované v priebehu štúdie u 85,0 % pacientov liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom v porovnaní so 65,6 % pacientov liečených sunitinibom. U 2,6 % pacientov liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom viedli udalosti súvisiace s hypotyreózou k úprave dávky lenvatinibu (zníženie alebo prerušenie) a u 1 pacienta k ukončeniu liečby lenvatinibom.

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

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 stupeň ≥ 3).

EC

V štúdií 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hnačka hlásená u 54,2 % pacientok liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom (7,6 % malo stupeň ≥ 3). K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a ukončeniu liečby lenvatinibom došlo u 10,6 %, 11,1 %, respektíve 1,2 % pacientok.

RCC

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

Pediatrická populácia

V 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 s everolimom konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých liečených lenvatinibom.

U pacientov s relapsujúcim/refraktérnym osteosarkómom bol hlásený pneumotorax s vyššou frekvenciou výskytu, ako bola pozorovaná u dospelých s DTC, HCC, RCC 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 pri vstupe do štúdie 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 pri vstupe do štúdie 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. Zdá sa, že výskyt pneumotoraxu súvisel 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 zníženie 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 štúdií 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 na liek hypertriglyceridémia, proteinúria, hnačka, zníženie počtu lymfocytov, zníženie počtu bielych krviniek, zvýšenie cholesterolu v krvi, únava a zníženie počtu krvných doštičiek.

V štúdií 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 štúdií 231 boli najčastejšie hlásenými (≥ 15 %) nežiaducimi reakciami na liek 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 stupňa 3 alebo 4, 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, závrátov, malátnosti, periférneho edému, svrbenia a hepatálnej encefalopatie. Hepatálna encefalopatia sa objavila viac ako dvojnásobne často u pacientov nad ≥ 75 rokov (17,2 %) oproti pacientom do < 75 rokov (7,1 %). Hepatálna encefalopatia zvyčajne súvisela s nežiaducou charakteristikou ochorenia pri vstupe do štúdie alebo s použitím súbežných liekov. V tejto vekovej skupine sa objavili aj častejšie arteriálne tromboembolické príhody.

EC

Pacientky vo veku ≥ 75 rokov mali vyššiu pravdepodobnosť výskytu infekcie močových ciest a hypertenzie stupňa ≥ 3 (≥ 10 % zvýšenie v porovnaní s pacientkami vo veku < 65 rokov).

RCC

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

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

Pohlavie

DTC

Ženy mali vyšší výskyt hypertenzie (vrátane hypertenzie stupňa 3 až 4), proteinúrie a PPE, zatiaľ čo u mužov sa častejšie vyskytla znížená ejekčná 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 %), zníženia telesnej hmotnosti a zníženého počtu krvných doštičiek. Udalosti zlyhania pečene boli pozorované výlučne u mužov.

RCC

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

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

Etnický pôvod

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, zníženia telesnej 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 ako 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, bolestí brucha, hnačky, infekcie močových ciest, zníženia telesnej hmotnosti, hypomagneziémie, závratov, asténie a únavy.

RCC

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

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

Hypertenzia pri vstupe do štúdie

DTC

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

RCC

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

Diabetes pri vstupe do štúdie

RCC

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

Porucha funkcie pečene

DTC

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

HCC

Pacienti so skóre Childa-Pugha (CP) 6 pri vstupe do štúdie (okolo 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.

RCC

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

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 tyreostimulačného hormónu v krvi a pneumónie stupňa 3 alebo 4, 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 vo vyššej miere vyskytli aj renálne reakcie a arteriálne tromboembolické príhody.

RCC

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

Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

DTC

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

RCC

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Najvyššie dávky lenvatinibu, ktoré sa klinicky testovali, boli 32 mg a 40 mg denne. V klinických skúšaníach sa vyskytli aj prípady náhodných medikačných chýb, čo viedlo k jednorazovým dávkam 40 až 48 mg. Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie na liek pri týchto dávkach boli hypertenzia, nauzea, hnačka, únava, stomatitída, proteinúria, bolesť hlavy a zhoršenie PPE. Tiež boli hlásené prípady predávkovania lenvatinibom zahŕňajúce jednorazové 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.

Symptómy a odporúčané postupy

Pri predávkovaní lenvatinibom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. V prípade podozrenia na predávkovanie je potrebné liečbu lenvatinibom prerušiť a poskytnúť potrebnú podpornú 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 vaskulárneho endoteliálneho rastového faktoru (VEGF) VEGFR1 (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 pôsobí lenvatinib 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 v kombinácii s monoklonálnou protilátkou anti-PD-1 vykazoval vyššiu protinádorovú aktivitu v porovnaní s oboma samostatnými liečbami.

Kombinácia lenvatinibu a everolimu preukázala zvýšenú antiangiogénnu a protinádorovú aktivitu, čo sa prejavilo zníženou proliferáciou ľudských endotelových buniek, tvorbou tubulov a signalizáciou VEGF *in vitro* a väčším zmenšením objemu nádoru ľudského karcinómu renálnych buniek na xenograftových modeloch na myšiach v porovnaní s každým liečivom samostatne.

Hoci sa nerealizovali štúdie priamo s lenvatinibom, predpokladá sa, že mechanizmus účinku pre (*mechanism of action*, MOA) hypertenziu 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.

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

DTC refraktérny na rádiojódu

Štúdia SELECT bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia, ktorá sa uskutočnila u 392 pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy refraktérnym na rádiojódu, s nezávislým centrálnym hodnotením rádiologického nálezu progresie ochorenia počas 12 mesiacov (+1 mesiac) pred zaradením do štúdie. Refraktérnosť na rádiojódu bola definovaná ako nález jednej alebo viacerých merateľných lézií buď s nedostatočným vychytávaním rádiojódu alebo s progresiou napriek liečbe rádiojódom alebo s kumulatívnou aktivitou rádiojódu > 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). Hlavným ukazovateľom účinnosti bol interval dĺžky prežívania bez progresie (*progression-free survival*, PFS), určený zaslepeným nezávislým rádiologickým hodnotením s použitím kritérií na hodnotenie odpovede u solidných tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. Sekundárny ukazovateľ účinnosti zahŕňal celkovú mieru odpovede a celkové prežívanie. Pacienti v placebovej skupine mali možnosť zvoliť si 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 variant z Hürthleho buniek u 14,8 % a svetlobunkový variant 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 podľa 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).

U pacientov liečených lenvatinibom sa preukázalo štatisticky významné predĺženie PFS oproti pacientom, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$) (pozri obrázok 1). Pozitívny účinok na PFS sa pozoroval vo všetkých podskupinách podľa veku (viac alebo menej ako 65 rokov), pohlavia, rasy, histologického subtypu, geografickej oblasti a u pacientov, ktorí nedostávali žiadnu alebo dostávali 1 terapiu cieleňú na VEGF/VEGFR. Po potvrdení progresie ochorenia nezávislým hodnotením prešlo 109 (83,2 %) pacientov zaradených do skupiny s placebom v čase primárnej analýzy účinnosti na otvorenú liečbu lenvatinibom.

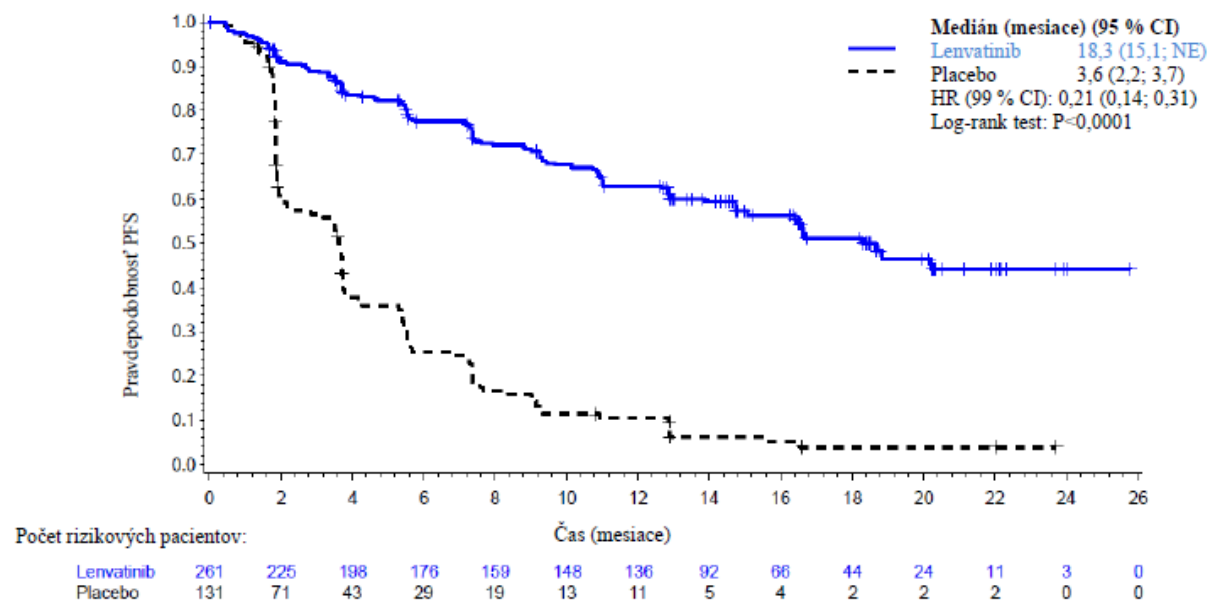
Objektívna miera odpovede (kompletná odpoveď [*complete response*, CR] plus čiastočná odpoveď [*partial response*, PR]) na základe nezávislého rádiologického hodnotenia bola významne ($p < 0,0001$) vyššia v skupine liečenej lenvatinibom ako v skupine liečenej placebom (1,5 %). Štyria (1,5 %) pacienti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

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

Fakt, že pacienti liečení placebom mohli po potvrdení progresie ochorenia prejsť na otvorenú liečbu lenvatinibom, neumožnil uskutočniť analýzu celkového 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 (*overall survival*, OS) sa nedosiahol ani v skupine liečenej lenvatinibom, ani v prekríženej skupine liečenej placebom.

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti u pacientov s DTC		
	Lenvatinib n = 261	Placebo n = 131
Dĺžka prežívania bez progresie (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)
Pomer rizík (99 % CI) ^{b, c}	0,21 (0,14; 0,31)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Pacienti, ktorí nedostali 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)
Pomer rizík (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)
Pomer rizík (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)
Pomer rizík (95 % CI) ^{b, c}	0,73 (0,50; 1,07)	
p-hodnota ^{b, c}	0,1032	
CI: interval spoľahlivosti; NE: neodhadnuteľné; OS: celkové prežívanie; PFS: prežívanie bez progresie; RPSFT: <i>rank preserving structural failure time model</i> ; VEGF/VEGFR: cievný endoteliálny rastový faktor/receptor cievného endoteliálneho rastového faktora.		
^a Nezávislé rádiologické hodnotenie.		
^b Stratifikované podľa regiónov (Európa vs. Severná Amerika vs. ostatné), vekovej skupiny (≤ 65 rokov vs. > 65 rokov) a predchádzajúcej liečby proti VEGF/VEGFR (0 vs. 1).		
^c Odhadované pomocou Coxovho modelu proporcionálneho rizika.		
^d Odhadované použitím Kaplanovej-Meierovej metódy; 95 % CI bol vytvorený pomocou generalizovanej metódy Brookmeyer a Crowleyho u pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou kompletnej alebo čiastočnej odpovede.		
^e Bez zohľadnenia efektu prekríženia.		

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie – DTC



CI: interval spoľahlivosti; NE: neodhadnuteľné

Hepatocelulárny karcinóm

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

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

Pacienti boli spôsobilí na účasť, ak mali stav funkčnosti pečene triedy A podľa Childa-Pugha a Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1. Pacienti, ktorí predtým užívali systémovú protinádorovú liečbu pokročilého/neresekovateľného HCC alebo akúkoľvek predchádzajúcu liečbu anti-VEGF, boli vylúčení. Cieľové lézie, ktoré sa predtým liečili rádioterapiou alebo lokoregionálnou terapiou, museli vykazovať rádiografický dôkaz o progresii ochorenia. Pacienti s postihnutím pečene ≥ 50 %, jasnou inváziou do žlčovéhoodu alebo hlavnej vetvy vrátnice (Vp4) pri zobrazení boli tiež vylúčení.

- Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia pri vstupe do štúdie v skupinách s lenvatinibom a sorafenibom boli podobné a sú uvedené nižšie pre všetkých 954 randomizovaných pacientov:
- Medián veku: 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 %
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (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 vrátnice (*macroscopic portal vein invasion*, MPVI): 79 %
- Absencia MPVI, rozšírenie tumoru mimo pečene (EHS) alebo obidvoje: 30 %
- Základná cirhóza (podľa nezávislého hodnotenia 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 %), rádiofrekvenčnej ablácie (21 %) a perkutánnej etanolovej injekcie (4 %)

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). Lenvatinib nebol noninferiorný vo vzťahu k OS voči sorafenibu s HR = 0,92 [95 % CI z (0,79; 1,06)] a priemerným OS 13,6 mesiaca oproti 12,3 mesiacom (pozri tabuľku 10 a obrázok 2). Výsledky pre náhradné koncové ukazovatele (PFS a *objective response rate*, ORR) sú uvedené v tabuľke 10 nižšie.

Tabuľka 10 Výsledky účinnosti zo štúdie REFLECT u pacientov s HCC				
Parameter účinnosti	Pomer rizík ^{a, b} (95 % CI)	p-hodnota ^d	Medián (95 % CI) ^e	
			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 ^g (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 uzávierky 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 vrátnice alebo rozšírenie mimo pečene alebo obidvoje (áno, nie), ECOG PS (0, 1) a telesná hmotnosť (< 60 kg, ≥ 60 kg).

^c Výsledky sú založené na potvrdených aj nepotvrdených odpovediach.

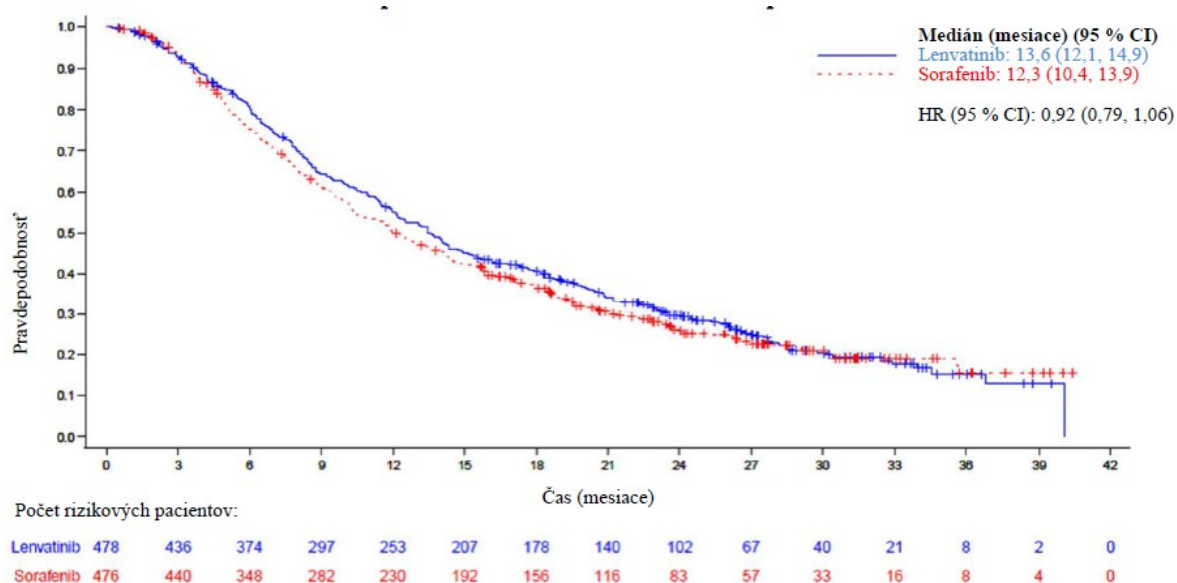
^d p-hodnota pre test superiority lenvatinibu vs. sorafenibu.

^e Kvartily sa odhadujú použitím Kaplanovej-Meierovej metódy; 95 % CI bola vytvorená pomocou generalizovanej metódy Brookmeyera a Crowleyho.

^f Výskyt odpovedí (kompletná alebo čiastočná odpoveď).

^g Podľa retrospektívnej analýzy nezávislého rádiologického hodnotenia. Medián trvania objektívnej odpovede bol 7,3 (95 % CI 5,6; 7,4) mesiaca pre skupinu liečenú lenvatinibom a 6,2 (95 % CI 3,7; 11,2) mesiaca pre skupinu liečenú sorafenibom.

Obrázok 2 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania – HCC



1. Dátum uzávierky údajov: 13. november 2016
2. Krajná hodnota pre noninferioritu pomeru rizík (HR: lenvatinib vs. sorafenib = 1,08)
3. Medián bol odhadovaný použitím Kaplanovej-Meierovej metódy; 95 % CI bol vytvorený pomocou generalizovanej metódy Brookmeyera a Crowleyho

4. HR bol odhadovaný pomocou 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 konzistentne svedčil 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 sa majú interpretovať opatrne.

Priemerné trvanie liečby bolo 5,7 mesiaca (Q1: 2,9, Q3: 11,1) pre skupinu liečenú lenvatinibom a 3,7 mesiaca (Q1: 1,8, Q3: 7,4) pre skupinu liečenú sorafenibom.

V obidvoch skupinách štúdie REFLECT bolo priemerné OS približne o 9 mesiacov dlhšie u pacientov, ktorí dostávali následnú protinádorovú terapiu oproti pacientom bez nej. V skupine liečenej lenvatinibom bolo priemerné OS 19,5 mesiaca (95 % CI: 15,7; 23,0) u pacientov, ktorí dostávali následnú protinádorovú terapiu (43 %) a 10,5 mesiaca (95 % CI: 8,6; 12,2) u pacientov bez nej. V skupine liečenej sorafenibom bolo priemerné OS 17,0 mesiaca (95 % CI: 14,2; 18,8) u pacientov, ktorí dostávali následnú protinádorovú 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 liečenej lenvatinibom v porovnaní so sorafenibom u obidvoch podskupín pacientov (s následnou protinádorovou 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 neoadjuvatného a adjuvatného režimu. 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 jedenkrát 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 tolerovaná. 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 podľa voľby skúšajúceho lekára na podávanie doxorubicínu (n = 306) alebo paklitaxelu (n = 110). Charakteristiky týchto pacientok pri vstupe do štúdie boli: medián veku 65 rokov (rozsah 30 až 86), 50 % vo veku 65 rokov alebo starších; 61 % belošky, 21 % Ázijčanky a 4 % černošky; ECOG PS 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).

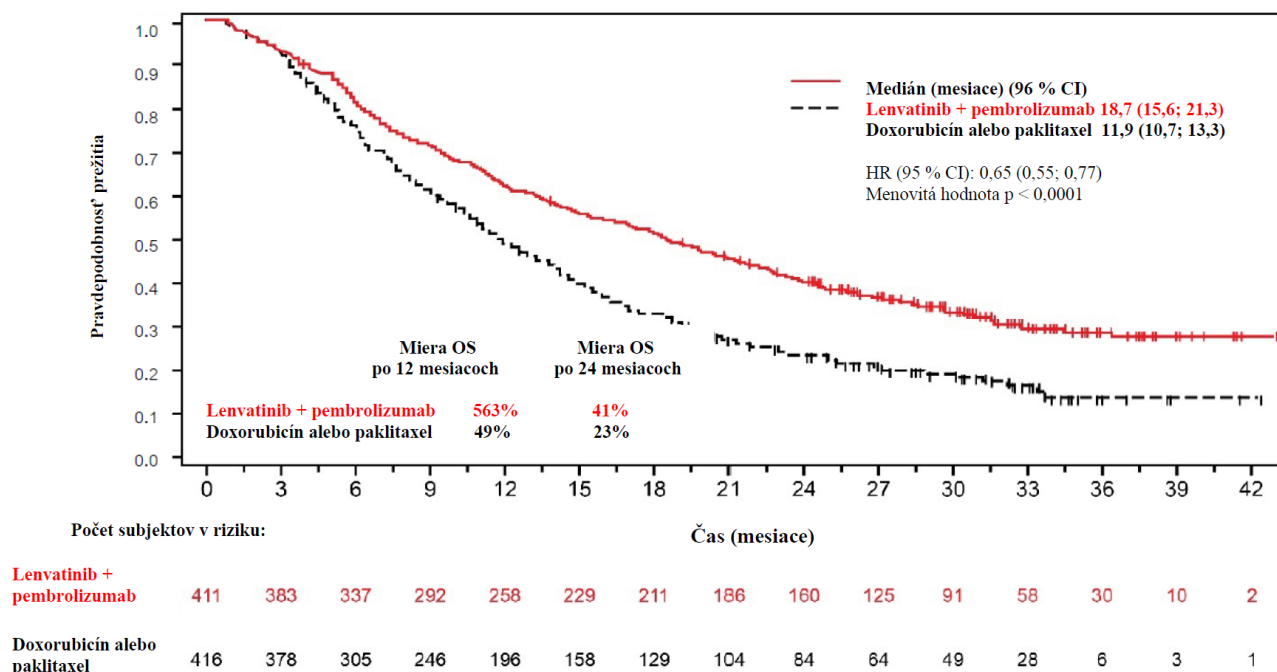
Primárnym ukazovateľom účinnosti boli OS a PFS (na základe BICR s použitím RECIST 1.1). Sekundárnym ukazovateľom účinnosti boli ORR na základe BICR s použitím RECIST 1.1. Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze s mediánom času sledovania 11,4 mesiaca (rozsah: 0,3 až 26,9 mesiaca) štúdia preukázala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

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

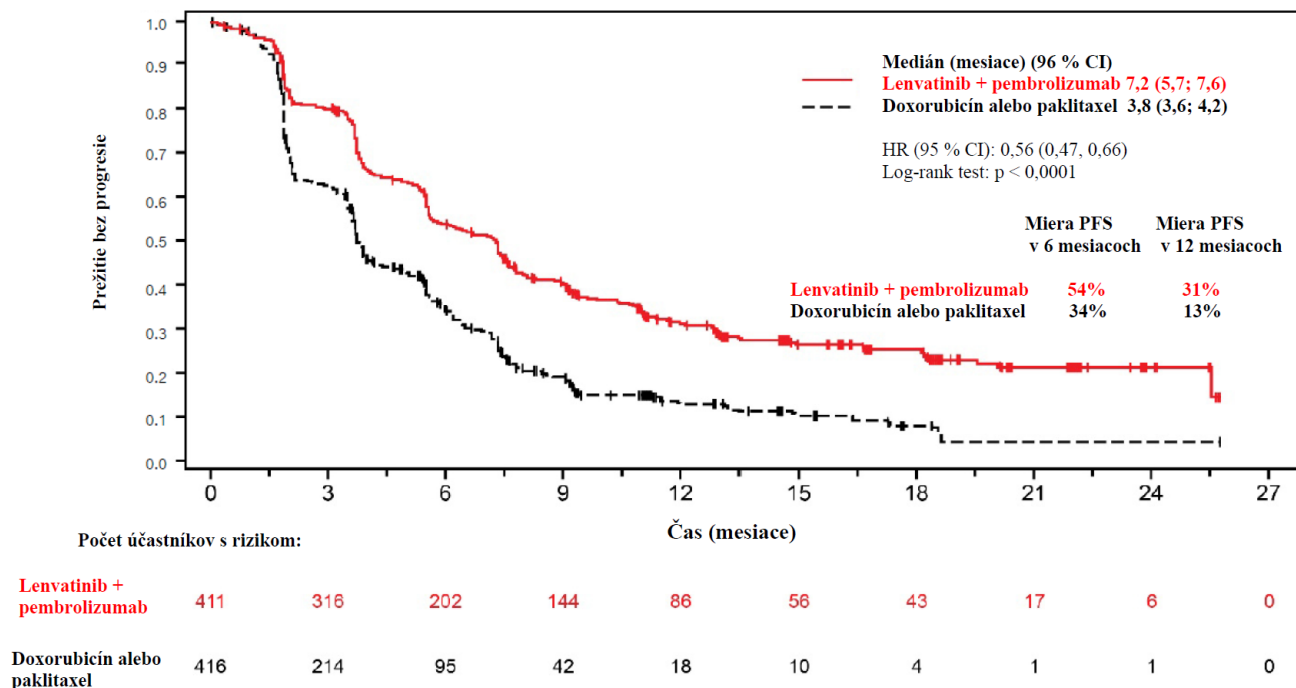
Vopred špecifikovaná finálna analýza OS s ďalším sledovaním trvajúcim približne 16 mesiacov od priebežnej analýzy (celkový medián času sledovania 14,7 mesiaca [rozsah: 0,3 až 43,0 mesiaca]) sa uskutočnila bez úpravy multiplicity. Výsledky účinnosti v rámci populácie všetkých prichádzajúcich sú zhrnuté v tabuľke 11. Kaplanove-Meierove krivky pre finálnu analýzu OS a priebežnú analýzu PFS sú znázornené na obrázkoch 3 a 4.

Tabuľka 11 Výsledky účinnosti pri endometriálnom karcinóme v štúdi 309		
Koncový ukazovateľ	Lenvatinib s pembrolizumabom n = 411	Doxorubicín alebo paklitaxel n = 416
OS		
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 rizík ^a (95 % CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
PFS^d		
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 rizík ^a (95 % CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
ORR^d		
ORR ^c (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 nominálna 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 lenvatinibu a pembrolizumabu 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

Obrázok 3 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdiu 309*

* Na základe protokolom špecifikovanej finálnej analýzy

Obrázok 4 Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie v štúdiu 309

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

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

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

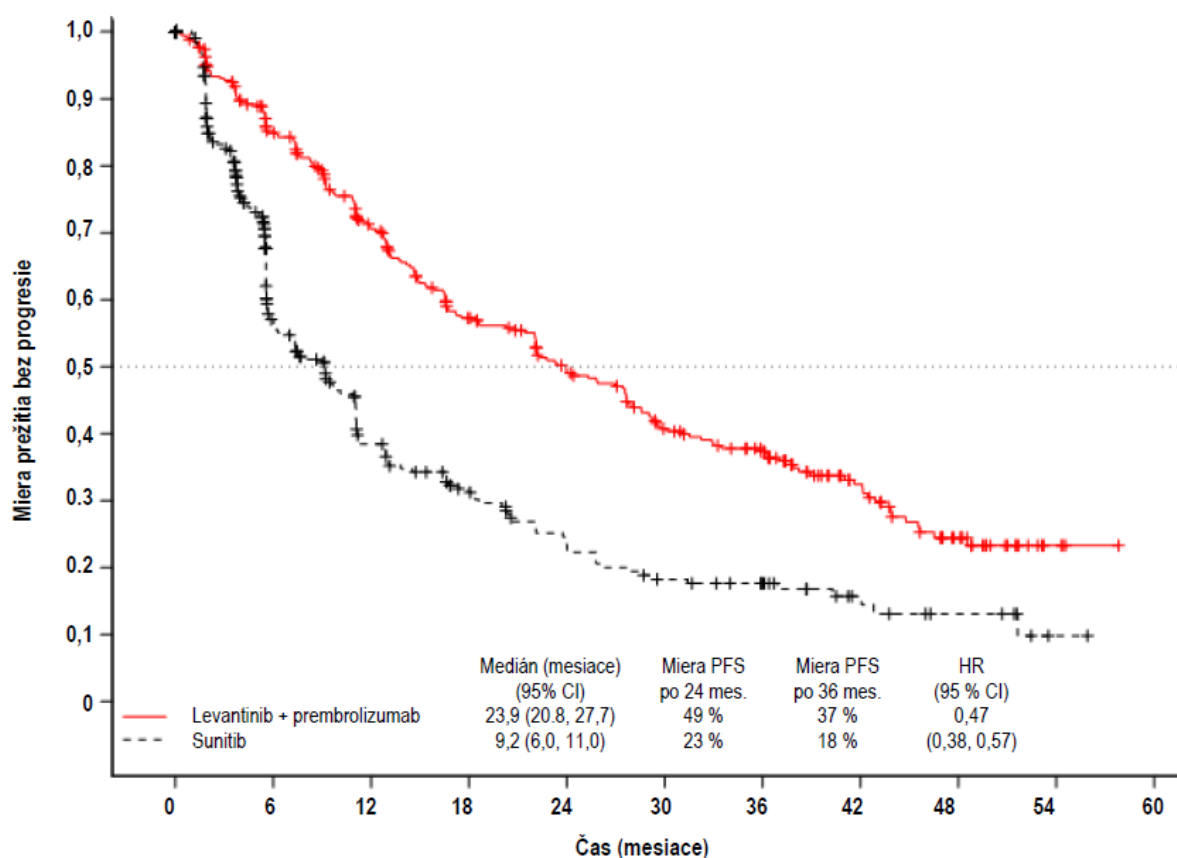
Charakteristiky populácie tejto štúdie (355 pacientov v skupine s lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom a 357 pacientov v skupine so sunitinibom) boli nasledovné: medián veku 62 rokov (rozsah: 29 až 88 rokov); 41 % vo veku 65 alebo viac rokov, 74 % mužov; 75 % bielej, 21 % ázijskej, 1 % čiernej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

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) na základe RECIST 1.1 podľa IRC. Kľúčové sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS) a objektívnu mieru odpovede (ORR). Lenvatinib v kombinácii s pembrolizumabom preukázali štatisticky významné zlepšenie PFS, OS a ORR v porovnaní so sunitinibom vo vopred špecifikovanej priebežnej analýze (finálna analýza pre PFS). Medián PFS pre lenvatinib bol v kombinácii s pembrolizumabom 23,9 mesiaca (95 % CI: 20,8; 27,7) v porovnaní s 9,2 mesiaca (95 % CI: 6,0; 11,0) pre sunitinib, s HR 0,39 (95 % CI: 0,32; 0,49; p-hodnota < 0,0001). Pre OS bol HR 0,66 (95 % CI: 0,49; 0,88; p-hodnota 0,0049) s mediánom sledovania OS 26,5 mesiaca a mediánom trvania liečby pre lenvatinib v kombinácii s pembrolizumabom 17,0 mesiaca. ORR pre lenvatinib bol v kombinácii s pembrolizumabom 71 % (95 % CI: 66, 76) verzus 36 % (95 % CI: 31, 41) p-hodnota < 0,0001 pre sunitinib. Výsledky účinnosti pre PFS, OS a ORR pri protokolom špecifikovanej finálnej analýze (s mediánom sledovania 49,4 mesiaca) sú zhrnuté v tabuľke 12, obrázku 5 a obrázku 6. Výsledky PFS boli konzistentné naprieč vopred špecifikovanými podskupinami, prognostickými skupinami podľa MSKCC a stavom expresie PD-L1 v nádore. Výsledky účinnosti na základe prognostických podskupín podľa MSKCC sú zhrnuté v tabuľke 13.

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

Tabuľka 12 Výsledky účinnosti pre karcinóm renálnych buniek podľa IRC v štúdiu CLEAR		
	Lenvatinib 20 mg s pembrolizumabom 200 mg n = 355	Sunitinib 50 mg n = 357
Prežívanie bez progresie (PFS)*		
Počet udalostí, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Pomer rizík (95 % CI) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Celkové prežívanie (OS)		
Počet úmrtí, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI) ^a	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)
Pomer rizík (95 % CI) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
p-hodnota ^c	0,0424	
Objektívna miera odpovede (potvrdená)		
Objektívna miera odpovede, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95 % CI)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
Počet kompletných odpovedí (CR), n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Počet čiastočných odpovedí (PR), n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
p-hodnota ^d	< 0,0001	
Trvanie odpovede ^a		
Medián v mesiacoch (rozsah)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
Nádor sa posudzoval podľa RECIST 1.1; pre ORR sú zahrnuté len potvrdené odpovede.		
Dátum uzávierky údajov (<i>data cut-off date</i> , DCO) = 31. júl 2022		
CI = interval spoľahlivosti; NE = neodhadnuteľné		
* Primárna analýza PFS zahŕňala cenzurovanie novej protinádorovej liečby. Výsledky pre PFS s cenzurovaním novej protinádorovej liečby a bez neho boli konzistentné.		
^a Kvartily sú odhadované pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.		
^b Pomer rizík vychádza z Coxovho modelu proporcionálneho rizika zahŕňajúceho liečebnú skupinu ako faktor. Na väzby bola použitá Efronova metóda.		
^c Stratifikované podľa geografického regiónu (Región 1: západná Európa a Severná Amerika; Región 2: zvyšok sveta) a prognostických skupín podľa MSKCC (priaznivé, stredné a nepriaznivé riziko) v IxRS. Nominálna p-hodnota je pri obojstrannom teste založená na stratifikovanom log-rank teste.		
^d Nominálna p-hodnota je pri obojstrannom teste založená na stratifikovanom Cochranovom-Mantelovom-Haenszelovom (CMH) teste. Pri skorej vopred špecifikovanej finálnej analýze ORR (medián času sledovania 17,3 mesiaca) sa dosiahla štatisticky významná prevaha ORR porovnaním lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom oproti sunitinibu (pomer šanci: 3,84 (95 % CI: 2,81; 5,26), p-hodnota < 0,0001).		

Obrázok 5 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie v štúdiu CLEAR*

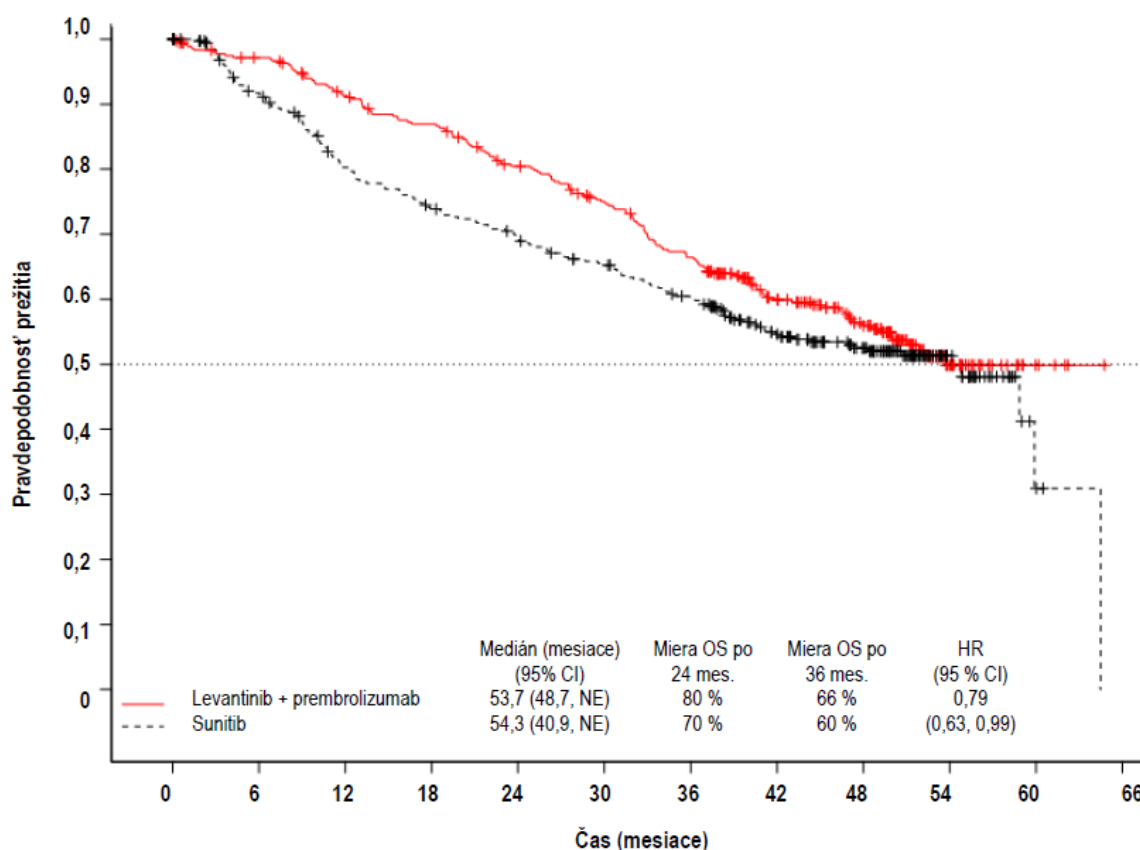


Počet pacientov v riziku:

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

DCO: 31. júl 2022

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

Obrázok 6 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdiu CLEAR*

Počet pacientov v riziku:

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

NE = neodhadnuteľné

DCO: 31. júl 2022

*Na základe protokolom špecifikovanej finálnej analýzy OS

Štúdia CLEAR nemala za cieľ hodnotiť účinnosť v jednotlivých podskupinách. V tabuľke 13 je uvedený súhrn miery účinnosti na základe prognostických skupín podľa MSKCC na základe finálnej analýzy OS pri mediáne sledovania 49,4 mesiaca.

Tabuľka 13 Výsledky účinnosti v štúdiu CLEAR na základe prognostických podskupín podľa MSKCC

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

Stredné	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Nepriaznivé	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Medián sledovania 49,4 mesiaca (DCO – 31. júl 2022)

Otvorená štúdia fázy 2 s jednou skupinou

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

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

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

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

Zo 153 náhodne rozdelených pacientov bolo 73 % mužov, medián veku bol 61 rokov, 37 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších, 7 % vo veku 75 rokov alebo starších a 97 % bolo kaukazskej rasy. Metastázy boli prítomné u 95 % pacientov a neresekovateľné pokročilé ochorenie bolo prítomné u 5 %. Všetci pacienti mali pri vstupe do štúdie ECOG PS 0 (55 %) alebo 1 (45 %) s podobnou distribúciou vo všetkých 3 liečebných skupinách.

Nepriaznivé riziko podľa kritérií *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) sa pozorovalo u 39 % pacientov v skupine s lenvatinibom a everolimom, u 44 % v skupine s lenvatinibom a u 38 % v skupine s everolimom. Nepriaznivé riziko podľa kritérií *International mRCC Database Consortium* (IMDC) sa pozorovalo u 20 % pacientov v liečebnej skupine s lenvatinibom a everolimom, 23 % v skupine s lenvatinibom a 24 % v skupine s everolimom. Medián doby od diagnózy do prvej dávky bol 32 mesiacov v skupine s lenvatinibom a everolimom, 33 mesiacov v skupine s lenvatinibom a 26 mesiacov v skupine s everolimom. Všetci pacienti už boli predtým liečení 1 inhibítorom VEGF: 65 % sunitinibom, 23 % pazopanibom, 4 % tivozanibom, 3 % bevacizumabom a 2 % sorafenibom alebo axitinibom.

Primárnym ukazovateľom účinnosti založeným na základe odpovede tumoru hodnotenej skúšajúcim bolo PFS v skupine lenvatinibu a everolimu verzus v skupine everolimu a v skupine lenvatinibu verzus everolimu. Ďalšie ukazovatele účinnosti zahŕňajú OS a skúšajúcim hodnotenú ORR. Hodnotenie nádoru bolo založené na kritériách RECIST 1.1.

Skupina s lenvatinibom a everolimom preukázala štatisticky a klinicky významné zlepšenie v PFS v porovnaní so skupinou s everolimom (pozri tabuľku 14 a obrázok 7). Na základe výsledkov prieskumnej *post-hoc* analýzy v podskupinách s obmedzeným počtom pacientov bol pozorovaný pozitívny efekt na PFS bez ohľadu na to, ktorý inhibítor VEGF bol prvotne použitý: sunitinib (pomer rizík HR = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674]) alebo ostatné liečivá (HR = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). Skupina liečená lenvatinibom tiež ukázala zlepšenie v PFS v porovnaní so skupinou liečenou everolimom. Celkové prežívanie bolo dlhšie v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom (pozri tabuľku 14 a obrázok 8). Štúdia nebola zameraná na analýzu OS.

Liečebný účinok kombinácie na PFS a ORR podporilo aj retrospektívne nezávislé zaslepené *post-hoc* hodnotenie snímok. V skupine liečenej lenvatinibom a everolimom sa preukázalo štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie PFS v porovnaní so skupinou liečenou everolimom. Výsledky pri ORR boli konzistentné s hodnoteniami skúšajúcich, 35,3 % v skupine liečenej lenvatinibom a everolimom, s jednou kompletnou odpoveďou a 17 čiastočnými odpoveďami; žiaden pacient nemal objektívnu odpoveď v skupine liečenej everolimom ($p < 0,0001$) v prospech skupiny liečenej lenvatinibom a everolimom.

Tabuľka 14 Výsledky účinnosti po jednej predchádzajúcej cielej terapii cielej na VEGF v štúdií RCC 205			
	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (n = 51)	Lenvatinib 24 mg (n = 52)	Everolimus 10 mg (n = 50)
Prežívanie bez progresie (PFS)^a podľa hodnotenia skúšajúceho			
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Pomer rizík (95 % CI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
p-hodnota lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,0005	-	-
Prežívanie bez progresie (PFS)^a podľa <i>post-hoc</i> retrospektívneho nezávislého hodnotenia			
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Pomer rizík (95 % CI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
p-hodnota lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,003	-	-
Celkové prežívanie (OS)^c			
Počet prípadov úmrtí n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Pomer rizík (95 % CI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Miera objektívnych odpovedí n (%) podľa hodnotenia skúšajúceho			
Kompletné odpovede	1 (2)	0	0
Čiastočné odpovede	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Miera objektívnych odpovedí	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilné ochorenie	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Trvania odpovede, mesiace, medián (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)
Hodnotenie nádoru bolo založené na kritériách RECIST 1.1. Dátum uzávierky údajov = 13. jún 2014			

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

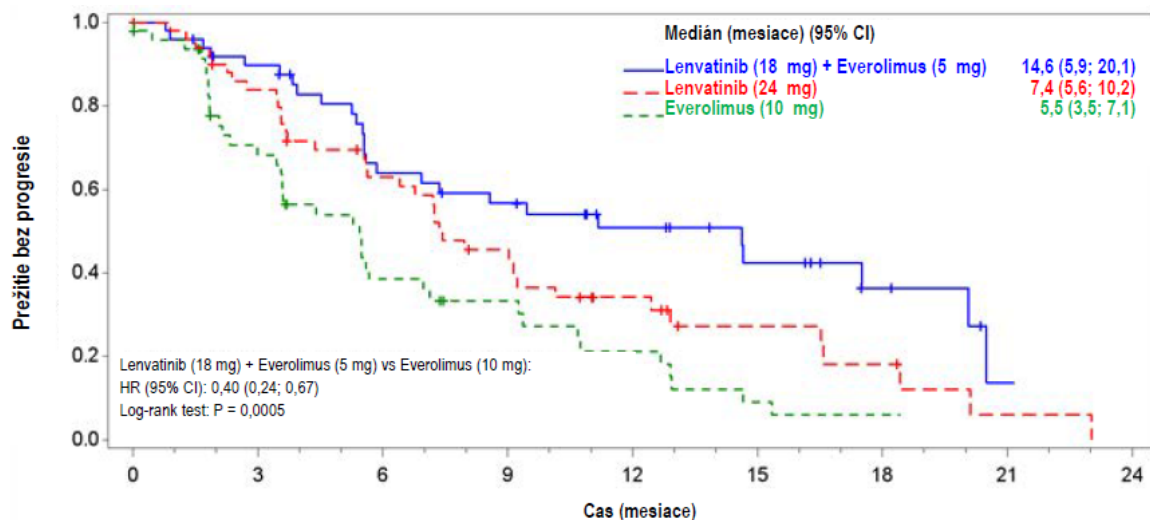
CI = interval spoľahlivosti; NE = neodhadnuteľné

^a Odhad bodov je založený na Kaplanovej-Meierovej metóde a 95% CI vychádza z Greenwoodovho vzorca za použitia log-log transformácie.

^b Stratifikovaný pomer rizík je založený na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli vrátane liečby ako kovariantného faktora a hemoglobínu a korigovanej hladiny sérového kalcia ako strata. Na korekciu súvisiacich udalostí bola použitá Efronova metóda.

^c Dátum uzávierky údajov: 31. júl 2015

Obrázok 7 Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie (hodnotené skúšajúcim)

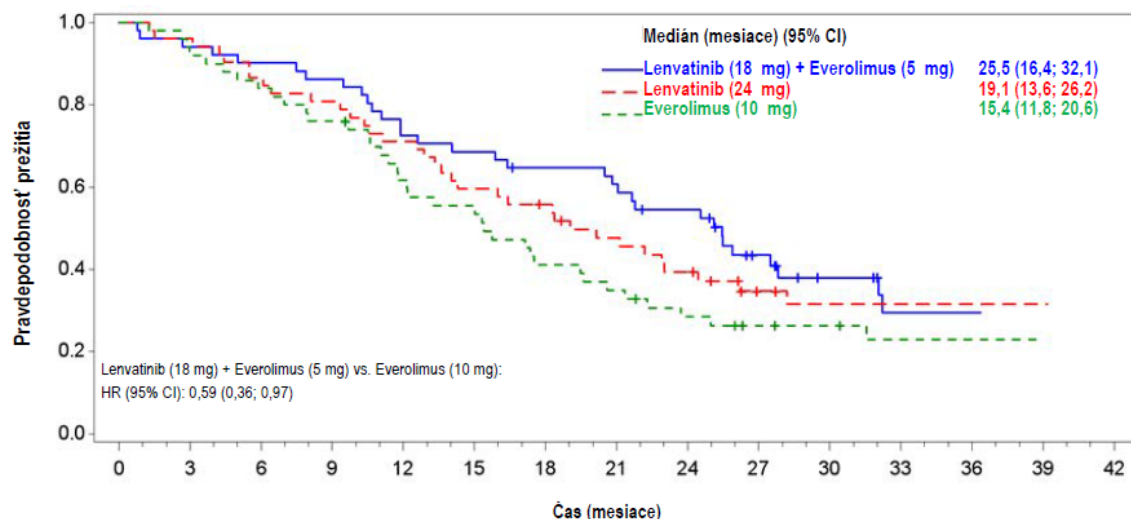


Počet rizikových pacientov:

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

L(18 mg) + E(5 mg) = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg) = Lenvatinib 24 mg; E(10 mg) = Everolimus 10 mg
Dátum uzávierky údajov: 13. jún 2014

Obrázok 8 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania



Počet rizikových pacientov:

L(18 mg) + E(5 mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L(24 mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E(10 mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L(18 mg) + E(5 mg) = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg) = Lenvatinib 24 mg; E(10 mg) = Everolimus 10 mg
Dátum uzávierky údajov: 31. júl 2015

Predĺženie QT intervalu

Podľa výsledkov podrobnej QT štúdie u zdravých dobrovoľníkov jednotlivá dávka lenvatinibu 32 mg nepredĺžovala QT/QTc interval. U pacientov liečených lenvatinibom sa však pozorovala zvýšená incidencia predĺženia QT/QTc intervalu oproti pacientom liečeným placebom (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), endometriálneho karcinómu (EC) a karcinómu z renálnych buniek (RCC) (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 dostávali 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 dostávali 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 primárnym ukazovateľom účinnosti objektívna miera odpovede (ORR; kompletná odpoveď [CR] + čiastočná odpoveď [PR]). Zaradený bol jeden pacient, v prípade ktorého sa dosiahla PR. V oboch rozšírených kohortách lenvatinibu ako jediného liečiva a v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom v prípade relapsujúceho alebo refraktérneho osteosarkómu bola primárnym ukazovateľom účinnosti miera prežívania bez progresie po 4 mesiacoch (PFS-4); PFS-4 podľa binomického odhadu zahŕňajúceho všetkých 31 pacientov liečených lenvatinibom ako jediným liečivom 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 štúdia fázy 1/2 s jednou skupinou k určeniu bezpečnosti, tolerancie a protinádorovej aktivity lenvatinibu podávaného v kombinácii s everolimom u pediatrických pacientov (a mladých dospelých vo veku ≤ 21 rokov) s relapsujúcimi 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 (RD) kombinácie bola lenvatinib 11 mg/m² a everolimus 3 mg/m², užívaná jedenkrát denne. Do fázy 2 (rozšírená kohorta pacientov liečená kombináciou liečiv) bolo zaradených 41 pacientov, ktorí boli liečení RD 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 každej skupine) na liečbu lenvatinibom 14 mg/m² v kombinácii s ifosfamidom 3 000 mg/m² a etopozidom 100 mg/m² (skupina

A) alebo ifosfamidom 3 000 mg/m² a etopozidom 100 mg/m² (skupina 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 (BICR) alebo do neprijateľnej toxicity. Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (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 ifosfamid 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 relapsujúcimi 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 bolo 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 solídnymi 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. Keď sa podáva s jedlom zdravým osobám, maximálna plazmatická koncentrácia sa oneskorí o 2 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť sa u ľudí nestanovila, ale údaje zo štúdie hmotnostnej bilancie naznačujú, že je to rádovo 85 %. Lenvatinib vykazuje dobrú perorálnu biologickú dostupnosť u psov (70,4 %) a opíc (78,4 %).

Distribúcia

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

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

In vitro štúdie ukazujú, že lenvatinib je substrátom pre P-gp a BCRP. Lenvatinib nie je substrátom pre OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K alebo pre exportnú pumpu žľazových solí (*bile salt export pump*, BSEP).

Medián zdanlivého distribučného objemu (Vz/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 (Vz/Fss) bol tiež spravidla stály a pohyboval sa od 43,2 l do 121 l.

Biotransformácia

Cytochróm P450 3A4 sa *in vitro* ukázal ako prevládajúca (> 80 %) izoforma zapojená do metabolizmu lenvatinibu sprostredkovaného P450. Ale *in vivo* údaje naznačujú, že významný podiel metabolizmu lenvatinibu prebieha aj inou cestou ako prostredníctvom P450. V dôsledku tohto mali induktory a inhibítory CYP 3A4 *in vivo* minimálny efekt na expozíciu lenvatinibu (pozri časť 4.5).

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

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

Údaje z humánnej štúdie hmotnostnej bilancie/vylučovania 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 rozdelenia $IC_{50} > 50 \times c_{\max, \text{unbound}}$ 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 proteínom rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Podobne sa nepozorovala žiadna indukcia P-gp mRNA.

Lenvatinib vykazoval minimálny alebo žiadny inhibičný účinok voči OATP1B3 a MATE2-K. Lenvatinib slabšie inhibuje MATE1. V cytozole ľudských hepatálnych buniek lenvatinib neinhiboval aktivitu aldehydoxidázy.

Eliminácia

Koncentrácia v plazme klesá biexponenciálne po $c_{\max}$. Priemerný terminálny exponenciálny polčas lenvatinibu je približne 28 hodín.

Po podaní rádioaktívne značeného lenvatinibu 6 pacientom so solídnyimi nádormi boli približne dve tretiny značenej látky eliminované do stolice a jedna štvrtina do moču. 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 jedenkrát denne, sa expozícia lenvatinibu ($c_{\max}$ a AUC) zvyšovala priamo úmerne k podanej dávke v rozsahu 3,2 až 32 mg podávanej 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 miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bol podobný ako sa pozoruje pri iných solídnych tumoroch.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika lenvatinibu po podaní jednorazovej dávky 10 mg sa hodnotila u 6 osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha, resp. trieda B podľa Childa-Pugha). Dávka 5 mg sa hodnotila u 6 osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Osem zdravých, demograficky porovnateľných osôb, ktoré boli priradené ako kontrola, dostávalo dávku 10 mg. Expozícia lenvatinibu na základe údajov dávkovo-upravených AUC_{0-t} a AUC_{0-inf} bola 119 %, 107 % a 180 % normálu u osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, v tomto poradí. Zistilo sa, že u pacientov s poruchou funkcie pečene bola väzba na plazmatické proteíny podobná ako u zdravých osôb a nepozorovala sa žiadna závislosť od koncentrácie. Pozri časť 4.2 o odporúčanom dávkovaní.

Neexistujú dostatočné údaje pre pacientov s HCC, ktorí majú triedu B podľa Childa-Pugha (stredne závažná porucha pečene, 3 pacienti liečení lenvatinibom v pivotnom skúšaní) a neexistujú žiadne údaje pre pacientov s HCC s triedou C podľa Childa-Pugha (závažná porucha funkcie pečene). Lenvatinib sa eliminuje najmä v pečeni a u týchto skupín pacientov sa expozícia môže zvyšovať.

Medián polčasu bol porovnateľný u osôb s miernou, stredne závažnou aj závažnou poruchou funkcie pečene ako aj u osôb 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 osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s 8 zdravými, demograficky porovnateľnými osobami. Štúdia sa nerealizovala u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek.

Expozícia lenvatinibu na základe údajov AUC_{0-inf} u osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek bola 101 %, 90 % a 122 % normálu, v tomto poradí. Zistilo sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bola väzba na plazmatické proteíny podobná ako u zdravých osôb a nepozorovala sa žiadna závislosť od koncentrácie. Pozri časť 4.2 o odporúčanom dávkovaní.

Vek, pohlavie, telesná hmotnosť, etnický pôvod

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy pacientov užívajúcich dávku až 24 mg lenvatinibu jedenkrát denne nemali vek, pohlavie, telesná hmotnosť ani rasa (Japonci vs. ostatní, kaukazská rasa vs. ostatní) žiaden klinicky relevantný vplyv na klírens (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 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 lenvatinib 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 štúdiách toxicity po opakovanom podávaní (až 39 týždňov) spôsoboval lenvatinib toxikologické zmeny v rôznych orgánoch a tkanivách, ktoré súviseli s očakávanými farmakologickými účinkami lenvatinibu a 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, mediálna degenerácia alebo krvácanie) u potkanov, psov a makakov (*Macaca fascicularis*). U potkanov, psov a opíc sa tiež pozorovali zvýšené hodnoty transamináz s prejavmi 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 vývinová toxicita

S lenvatinibom sa u zvierat nerealizovali žiadne špeciálne štúdie na zhodnotenie jeho vplyvu na fertilitu. Napriek tomu sa počas štúdií toxicity po opakovanom podávaní u zvierat pozorovali testikulárne (hypocelularita semenotvorného epitelu) a ovariálne (folikulárna atrézia) zmeny 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 embryí a teratogenitu u potkanov (vonkajšie a kostrové anomálie plodu) pri nižšej ako klinickej expozícii (na základe AUC) pri maximálnej tolerovanej dávke u ľudí a u králikov (vonkajšie, viscerálne a kostrové anomálie plodu) na základe plochy povrchu tela; mg/m² pri maximálnej tolerovanej dávke u ľudí. Tieto nálezy poukazujú na to, že lenvatinib má teratogénny potenciál, pravdepodobne vzhľadom k farmakologickej aktivite ako antiangiogénny agens.

Lenvatinib a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov.

Štúdie toxicity na juvenilných zvieratách

Mortalita bola toxicita limitujúca dávku 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, čo naznačuje, že čím je nižší vek, tým je vyššia citlivosť na toxicitu. Mortalita

sa preto prisudzuje komplikáciám súvisiacim s primárnymi duodenálnymi léziami s možným prispením prídavných toxicít v nezrelých cieľových orgánoch.

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 u juvenilných potkanov pri dávke 10 mg/kg v porovnaní s dospelými potkanmi s tou istou dávkou skôr. U juvenilných potkanov sa taktiež pozorovalo spomalenie rastu, sekundárne oneskorenie fyzického vývinu 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

čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza

mastenec

Obal kapsuly

hypromelóza

čierny oxid železitý (E 172)

žltý oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

Potlačová farba

šelak

hydroxid draselný

čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať 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 kapsuly.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Lentulil 4 mg: 44/0447/25-S
Lentulil 10 mg: 44/0448/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025