

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Lenvatinib Sandoz 4 mg trde kapsule
Lenvatinib Sandoz 10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lenvatinib Sandoz 4 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lenvatinibijev besilat, ki ustreza 4 mg lenvatiniba.

Lenvatinib Sandoz 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje lenvatinibijev besilat, ki ustreza 10 mg lenvatiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula).

Lenvatinib Sandoz 4 mg trde kapsule

Trda kapsula (približno 14,3 mm) z neprozornim telesom karamelne barve in neprozornim pokrovčkom karamelne barve z natisnjeno oznako »L7VB« nad »4«.

Lenvatinib Sandoz 10 mg trde kapsule

Trda kapsula (približno 14,3 mm) z neprozornim telesom močne rumene barve in neprozornim pokrovčkom karamelne barve z natisnjeno oznako »L7VB« nad »10«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Diferencirani karcinom ščitnice (DTC)

Zdravilo Lenvatinib Sandoz v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, lokalno napredujočim ali metastatskim, diferenciranim (papilarnim/folikularnim/Hürthle-celičnim) karcinomom ščitnice (DTC - *differentiated thyroid carcinoma*), odpornim proti radioaktivnemu jodu (RAI - *refractory to radioactive iodine*).

Hepatocelularni karcinom (HCC)

Zdravilo Lenvatinib Sandoz v monoterapiji je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC - *hepatocellular carcinoma*), ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Karcinom endometrija (EC)

Zdravilo Lenvatinib Sandoz v kombinaciji s pembrolizumabom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnic z napredujočim ali ponavljajočim se karcinomom endometrija (EC – *endometrial carcinoma*), pri katerih je bolezen napredovala ob ali po predhodnem zdravljenju z zdravili na osnovi platine (pred-

ali pooperativno), in niso primerne za kirurško zdravljenje ali obsevanje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lenvatinib Sandoz mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku.

Pred kakršno koli prekinitvijo zdravljenja z lenvatinibom ali zmanjšanjem njegovega odmerka je treba uvesti optimalne ukrepe za obvladovanje oz. preprečevanje slabosti, bruhanja in driske; toksičnost za prebavila je treba aktivno zdraviti, da se zmanjša tveganje razvoja okvare ali odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Če bolnik pozabi vzeti odmerek in je od tega minilo več kot 12 ur, naj odmerek izpusti in vzame naslednji odmerek ob predvidenem času.

Zdravljenje naj se nadaljuje, dokler je vidna klinična korist, ali do pojava nesprejemljive toksičnosti.

Diferencirani karcinom ščitnice (DTC)

Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 24 mg (dve 10 mg kapsuli in ena 4 mg kapsula) enkrat na dan. Dnevni odmerek naj se po potrebi spreminja v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti.

Prilagajanje odmerka in ukinitve zdravljenja pri DTC

Zaradi obvladovanja neželenih učinkov se lahko zdravljenje z lenvatinibom začasno prekine, odmerki prilagodijo ali zdravljenje ukine (glejte poglavje 4.4). Zaradi blagih do zmerno hudih neželenih učinkov (npr. stopnje 1 ali 2) se na splošno zdravljenja z lenvatinibom ne prekinja, razen če bolnik zdravila ne prenaša kljub optimalni obravnavi. Ob hudih neželenih učinkih (npr. stopnje 3) ali neželenih učinkih, ki jih bolnik ne prenaša, je potrebno zdravljenje z lenvatinibom prekiniti dokler ne pride do izboljšanja neželenih učinkov na stopnjo od 0 do 1 ali na izhodiščno stanje.

Pri pojavu toksičnosti, povezane z lenvatinibom (glejte Preglednico 4), naj se po tistem, ko neželeni učinek izzveni ali se izboljša na stopnjo od 0 do 1 ali na izhodiščno stanje, zdravljenje spet začne z zmanjšanim odmerkom lenvatiniba, v skladu s Preglednico 1.

Preglednica 1: Spremembe odmerka od priporočenega dnevnega odmerka lenvatiniba pri bolnikih z DTC^a		
Raven odmerka	Dnevni odmerek	Število kapsul
Priporočeni dnevni odmerek	24 mg peroralno enkrat na dan	dve 10 mg kapsuli in ena 4 mg kapsula
Prvo zmanjšanje odmerka	20 mg peroralno enkrat na dan	dve 10 mg kapsuli
Drugo zmanjšanje odmerka	14 mg peroralno enkrat na dan	ena 10 mg kapsula in ena 4 mg kapsula
Tretje zmanjšanje odmerka	10 mg peroralno enkrat na dan ^a	ena 10 mg kapsula
a: Nadaljnja zmanjševanja odmerka se presojuje za vsakega bolnika posebej, ker je za odmerke, manjše od 10 mg, na voljo malo podatkov.		

V primeru pojava življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4) je zdravljenje potrebno

prekiniti, z izjemo nepravilnosti laboratorijskih vrednosti, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne; v tem primeru jih obravnavajte kot resne neželene učinke (npr. stopnje 3).

Hepatocelularni karcinom

Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 8 mg (dve 4 mg kapsuli) enkrat na dan, za bolnike s telesno maso < 60 kg in 12 mg (tri 4 mg kapsule) enkrat na dan, za bolnike s telesno maso ≥ 60 kg. Prilagoditve odmerkov opravimo le po opaženih toksičnih učinkih in ne zaradi spremembe telesne mase med zdravljenjem. Dnevni odmerek naj se po potrebi spreminja v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti.

Prilagajanje odmerka in ukinitve zdravljenja pri HCC

Zaradi obvladovanja nekaterih neželenih učinkov se lahko zdravljenje z lenvatinibom začasno prekine, odmerki prilagodijo ali zdravljenje ukine. Zaradi blagih do zmerno hudih neželenih učinkov (npr. stopnje 1 ali 2) se na splošno zdravljenja z lenvatinibom ne prekinja, razen če bolnik zdravila ne prenaša kljub optimalni obravnavi. Za toksičnosti, povezane z lenvatinibom, glejte Preglednico 4. Podrobni podatki za spremljanje, prilagajanje odmerka in ukinitve zdravljenja so v Preglednici 2.

Preglednica 2: Spremembe odmerka od priporočenega dnevnega odmerka lenvatiniba pri bolnikih s HCC			
Začetni odmerek		≥ 60 kg telesne mase 12 mg (tri 4 mg kapsule peroralno enkrat na dan)	< 60 kg telesne mase 8 mg (dve 4 mg kapsuli peroralno enkrat na dan)
Vztrajne in nevzdržne toksičnosti stopnje 2 ali 3^a			
Neželeni učinek	Prilagoditev	Prilagojen odmerek^b (≥ 60 kg telesne mase)	Prilagojen odmerek^b (< 60 kg telesne mase)
Prvi pojav ^c	prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče ^d	8 mg (dve 4 mg kapsuli) peroralno enkrat na dan	4 mg (ena 4 mg kapsula) peroralno enkrat na dan
Drugi pojav (enak ali nov učinek)	prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče ^d	4 mg (ena 4 mg kapsula) peroralno enkrat na dan	4 mg (ena 4 mg kapsula) peroralno vsak drugi dan
Tretji pojav (enak ali nov učinek)	prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče ^d	4 mg (ena 4 mg kapsula) peroralno vsak drugi dan	ukinite zdravljenje
Življenjsko nevarne toksičnosti (stopnje 4): ukinite zdravljenje^e			
a: Pred prekinitvijo ali zmanjšanjem odmerka uvedite ukrepe za obvladovanje slabosti, bruhanja ali driske. b: Odmerek zmanjšajte v korakih glede na predhodni odmerek (12 mg, 8 mg, 4 mg ali 4 mg vsak drugi dan). c: Hematološka toksičnost ali proteinurija: pri prvem pojavu prilagajanje odmerka ni potrebno. d: Pri hematološki toksičnosti se odmerjanje lahko ponovno začne, ko se izboljša na stopnjo 2; pri proteinuriji lahko z odmerjanjem nadaljujete, ko se izboljša na manj kot 2 g/24 ur. e: Razen pri nepravilnostih laboratorijskih vrednosti, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne in jih lahko obravnavamo kot resne neželene učinke stopnje 3.			

Stopnje temeljijo na Skupnih terminoloških merilih za neželene učinke (CTCAE - Common

Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega inštituta za raka (NCI - National Cancer Institute).

Karcinom endometrija (EC)

Priporočeni odmerek zdravila Lenvatinib Sandoz je 20 mg peroralno enkrat na dan, v kombinaciji s pembrolizumabom, bodisi 200 mg vsake 3 tedne ali 400 mg vsakih 6 tednov, ki se daje v obliki 30 minutne intravenske infuzije, do pojava nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1). Za dodatne informacije o odmerjanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za pembrolizumab.

Prilagajanje odmerka in ukinitve zdravljenja pri EC

Glede toksičnosti, povezane z lenvatinibom, glejte Preglednico 4. Pri dajanju zdravila Lenvatinib Sandoz v kombinaciji s pembrolizumabom prekinite, zmanjšajte odmerek ali ukinite zdravljenje z zdravilom Lenvatinib Sandoz, kot je to primerno (glejte Preglednico 3). Zdravljenje s pembrolizumabom odložite ali ukinite v skladu z navodili v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab. Za pembrolizumab ni priporočenega zmanjšanja odmerka.

Preglednica 3: Spremembe odmerka od priporočenega dnevnega odmerka lenvatiniba pri bolnicah z EC^a		
Začetni odmerek v kombinaciji s pembrolizumabom		20 mg peroralno enkrat na dan (dve 10 mg kapsuli)
Vztrajne in nevzdržne toksičnosti stopnje 2 ali 3		
Neželeni učinek	Prilagoditev	Prilagojen odmerek
Prvi pojav	prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče	14 mg peroralno enkrat na dan (ena 10 mg kapsula + ena 4 mg kapsula)
Drugi pojav (enak ali nov učinek)	prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče	10 mg peroralno enkrat na dan (ena 10 mg kapsula)
Tretji pojav (enak ali nov učinek)	prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče	8 mg peroralno enkrat na dan (dve 4 mg kapsuli)
Življenjsko nevarne toksičnosti (stopnje 4): ukinite zdravljenje^b		
a: Za odmerke pod 8 mg je na voljo malo podatkov. b: V primeru pojava življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4) je zdravljenje potrebno prekiniti, razen pri nepravilnostih laboratorijskih vrednosti, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne in jih lahko obravnavamo kot resne neželene učinke (npr. stopnje 3).		

Preglednica 4: Neželeni učinki, zaradi katerih je potrebna sprememba odmerka lenvatiniba			
Neželeni učinek	Resnost	Ukrepanje	Zmanjšajte odmerek in spet začnite zdravljenje z lenvatinibom
hipertenzija	stopnja 3 (kljub optimalnemu antihipertenzivnemu zdravljenju)	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0, 1 ali 2. Glejte podrobne smernice v

			preglednici 5 v poglavju 4.4.
	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
proteinurija	≥ 2 g/24 ur	prekinite	Izboljša se na manj kot 2 g/24 ur.
nefrotični sindrom	-----	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
okvara ali odpoved ledvic	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali izhodišče.
	stopnja 4*	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
disfunkcija srca	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali izhodišče.
	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)/sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)	katera koli stopnja	prekinite	Ponoven začetek zdravljenja z zmanjšanim odmerkom, če se izboljša na stopnjo 0-1.
hepatotoksičnost	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali izhodišče.
	stopnja 4*	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
arterijske tromboembolije	katera koli stopnja	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
krvavitev	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1.
	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
gastrointestinalna (GI) perforacija ali fistula	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali izhodišče.
	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
ne-gastrointestinalna fistula	stopnja 4	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
podaljšanje intervala QT	> 500 ms	prekinite	Izboljša se na < 480 ms ali izhodišče.
driska	stopnja 3	prekinite	Izboljša se na stopnjo 0-1 ali izhodišče.
	stopnja 4 (kljub medicinski obravnavi)	ukinite	Zdravljenja ne začnite znova.
* Nepravilne laboratorijske vrednosti stopnje 4, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne, lahko obravnavamo kot resne neželene učinke (npr. stopnje 3).			

Posebne skupine bolnikov

DTC

Zdi se, da starejši bolniki, stari ≥ 75 let, ki pripadajo azijski rasi in imajo pridružene bolezni (npr. hipertenzijo in okvaro jeter ali ledvic) ali telesno maso, manjšo od 60 kg, slabše prenašajo lenvatinib (glejte poglavje 4.8). Vsi bolniki razen tistih, ki imajo hudo okvaro jeter ali ledvic (glejte v nadaljevanju), naj zdravljenje začnejo s priporočenim odmerkom 24 mg, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja glede na to, kako bolniki odmerek prenašajo.

HCC

Zdi se, da bolniki, stari ≥ 75 let, ki pripadajo kavkazijski rasi ali so ženskega spola ali bolniki s hujšo okvaro jeter v izhodišču (rezultat Child-Pugh A 6 v primerjavi z rezultatom 5), slabše prenašajo lenvatinib.

Vsi bolniki s HCC razen tistih, ki imajo zmerno in hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic, naj začnejo zdravljenje s priporočenim odmerkom 8 mg (dve 4 mg kapsuli), če tehtajo manj kot 60 kg, in 12 mg (tri 4 mg kapsule), če tehtajo več kot 60 kg, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja glede na to, kako bolniki odmerek prenašajo.

Bolniki s hipertenzijo

Krvni tlak mora biti pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro uravnan, med zdravljenjem pa ga je treba redno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolniki z okvaro jeter

DTC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi funkcije jeter pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočen začetni odmerek 14 mg enkrat na dan. Glede na to, kako posamezni bolnik začetni odmerek prenaša, utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Glejte tudi poglavje 4.8.

HCC

Pri populacijah bolnikov z blago jetrno okvaro (Child-Pugh A), vključenih v študijo HCC, prilagoditev odmerka na podlagi funkcije jeter ni bila potrebna. Razpoložljivih podatkov o bolnikih s HCC in zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) je zelo malo in ne zadostujejo za priporočilo glede odmerjanja. Pri teh bolnikih je priporočljivo skrbno spremljanje varnosti zdravila (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Lenvatiniba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) niso preučevali, zato uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

EC

Za kombinacijo lenvatiniba in pembrolizumaba pri bolnikih z okvaro jeter je na voljo malo podatkov. Prilagoditev začetnega odmerka te kombinacije na podlagi funkcije jeter pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočen začetni odmerek lenvatiniba 10 mg enkrat na dan. Za odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab. Glede na to, kako posamezni bolnik začetni odmerek prenaša, utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka.

Bolniki z okvaro ledvic

DTC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi funkcije ledvic pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 14 mg enkrat na dan. Glede na to, kako posamezni bolnik začetni odmerek prenaša, utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov s končno odpovedjo ledvic niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.8).

HCC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi funkcije ledvic pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Razpoložljivi podatki o bolnikih s HCC in hudo okvaro ledvic ne zadostujejo za priporočilo glede odmerjanja.

EC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi funkcije ledvic pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 10 mg lenvatiniba enkrat na dan. Za odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab. Glede na to, kako posamezni bolnik začetni odmerek prenaša, utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov s končno odpovedjo ledvic niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Starejša populacija

Prilagoditev začetnega odmerka glede na starost ni potrebna. O uporabi pri bolnikih, starih 75 let ali več, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lenvatiniba pri otrocih, starih od 2 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Lenvatinib se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, zaradi pomislekov glede varnosti, ugotovljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

Rasa

Prilagoditev začetnega odmerka glede na raso ni potrebna (glejte poglavje 5.2). O uporabi pri bolnikih, ki ne pripadajo kavkazijski ali azijski rasi, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 4.8).

Način uporabe

Lenvatinib je namenjen za peroralno uporabo. Kapsule je treba jemati vsak dan ob približno istem času, bodisi s hrano bodisi brez nje (glejte poglavje 5.2). Skrbniki bolnikov kapsul ne smejo odpirati, da se izognejo večkratnemu izpostavljanju vsebini kapsul.

Kapsule lenvatiniba se lahko pogoltnejo cele z nekaj vode. Pri bolnikih s težavami pri požiranju je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo lenvatinib.

Za uporabo v kombinaciji s pembrolizumabom glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje (glejte

poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipertenziji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak naj bo pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro urejen in, če je za bolnike znano, da imajo povišan krvni tlak, naj bodo vsaj 1 teden pred začetkom zdravljenja z lenvatinibom na stabilnem odmerku antihipertenzivne terapije. Poročali so o resnih zapletih slabo urejene hipertenzije, vključno z disekcijo aorte. Zgodnje odkrivanje in učinkovito zdravljenje hipertenzije sta pomembna, da se kar najbolj zmanjša potreba po prekinitvah in zmanjševanju odmerkov lenvatiniba. Z antihipertenzivno terapijo je treba začeti takoj, ko je ugotovljen povišan krvni tlak. Krvni tlak je treba spremljati 1 teden po začetku zdravljenja z lenvatinibom, nato prva 2 meseca na vsaka 2 tedna in zatem enkrat na mesec. Izbiro antihipertenzivnega zdravila je treba pri vsakem bolniku prilagoditi njegovi klinični sliki in ravnati v skladu s standardno klinično prakso. Pri osebah s predhodno normalnim krvnim tlakom, je treba takrat, ko zaznamo povišan krvni tlak, začeti zdravljenje z eno od skupin antihipertenzivnih zdravil v monoterapiji. Pri tistih bolnikih, ki že jemljejo antihipertenzivno zdravilo, je treba povečati odmerek zdravila, če je to primerno, ali dodati eno ali več zdravil iz druge skupine antihipertenzivov. Po potrebi bolnika s hipertenzijo zdravite po priporočilih zapisanih v Preglednici 5.

Preglednica 5: Priporočila za zdravljenje bolnikov s hipertenzijo	
Raven krvnega tlaka (KT)	Priporočeni ukrepi
sistolični KT ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg ali diastolični KT ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg	Nadaljujte zdravljenje z lenvatinibom in začnite zdravljenje z antihipertenzivnim zdravilom, če ga bolnik še ne prejema. ALI Nadaljujte zdravljenje z lenvatinibom in povečajte odmerek trenutnega antihipertenzivnega zdravila ali uvedite dodatno antihipertenzivno zdravilo.
sistolični KT ≥ 160 mmHg ali diastolični KT ≥ 100 mmHg kljub optimalni antihipertenzivni terapiji	Prekinite zdravljenje z lenvatinibom. Ko je sistolični KT ≤ 150 mmHg, diastolični KT ≤ 95 mmHg, bolnik pa je že vsaj 48 ur na stabilnem odmerku antihipertenzivne terapije, spet začnite dajati lenvatinib v zmanjšanem odmerku (glejte poglavje 4.2).
življenjsko nevarne posledice (maligna hipertenzija, nevrološki deficit ali hipertenzivna kriza)	Potrebna je takojšnja intervencija. Ukinite lenvatinib in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo lenvatiniba pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme, je treba to tveganje skrbno preučiti.

Proteinurija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o proteinuriji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Beljakovine v urinu je treba redno spremljati. Če z urinskim

testnim lističem odkrijemo proteinurijo $\geq 2+$, bodo morda potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditve odmerkov ali ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so uporabljali lenvatinib, so poročali o primerih nefrotičnega sindroma. V primeru nefrotičnega sindroma je treba lenvatinib ukiniti.

Hepatotoksičnost

Neželeni učinki, povezani z jetri, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih z DTC, zdravljenih z lenvatinibom, vključujejo povečano aktivnost alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in povečano koncentracijo bilirubina v krvi. Pri bolnikih z DTC, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o odpovedi jeter in o akutnem hepatitisu ($< 1\%$; glejte poglavje 4.8). O primerih odpovedi jeter so na splošno poročali pri bolnikih s progresivno metastatsko jetrno boleznijo.

V študiji REFLECT so pri bolnikih s HCC, zdravljenih z lenvatinibom poročali o večji pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z jetri, vključno z jetrno encefalopatijo in odpovedjo jeter (vključno s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s sorafenibom. Bolniki s hujšo jetrno okvaro in/ali večjim bremenom tumorja jeter v izhodišču so imeli večje tveganje za razvoj jetrne encefalopatije in odpovedi jeter. Jetrna encefalopatija se je pogosteje pojavila pri bolnikih, starih 75 let ali več. Približno polovico dogodkov odpovedi jeter in eno tretjino dogodkov jetrne encefalopatije so zabeležili pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

Podatkov za bolnike s HCC in zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) je zelo malo, podatkov za bolnike s HCC in hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) pa trenutno ni. Ker izločanje lenvatiniba poteka pretežno s presnovo v jetrih, se pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro pričakuje večja izpostavljenost.

Neželeni učinki, povezani z jetri, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnicah z EC, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, vključujejo povečano aktivnost alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST). Pri bolnicah z EC, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, so poročali o odpovedi jeter in o hepatitisu ($< 1\%$; glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je priporočljivo skrbno spremljanje varnosti zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Teste funkcije jeter je treba spremljati pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa prva 2 meseca vsaka 2 tedna in nato enkrat na mesec. Bolnike s HCC je treba spremljati glede poslabšanja delovanja jeter, vključno z jetrno encefalopatijo. V primeru hepatotoksičnosti bodo morda potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditve odmerkov ali ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Odpoved in okvara ledvic

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o okvari in odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Ugotovili so, da je bil primarni dejavnik tveganja dehidracija in/ali hipovolemija zaradi toksičnosti na prebavilih. Toksične učinke na prebavila je treba aktivno obvladovati, da se zmanjša tveganje nastanka okvare ali odpovedi ledvic. Morda bodo potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditve odmerkov ali ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Če imajo bolniki hudo okvaro ledvic, je treba začetni odmerek lenvatiniba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Driska

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so pogosto poročali o driski. Običajno se pojavi zgodaj v poteku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Z ukrepi za obravnavo bolnikov z drisko je potrebno začeti takoj, da preprečimo dehidracijo. Lenvatinib je treba v primeru driske stopnje 4, ki vztraja kljub uvedenim ukrepom, ukiniti.

Disfunkcija srca

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o srčnem popuščanju ($< 1\%$) in zmanjšanem iztisnem deležu levega prekata (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih simptomov ali znakov dekompenzacije srca, ker bodo morda potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditve odmerkov ali ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - *Posterior reversible encephalopathy syndrome*) / Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS - *Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome*)

O sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, znan tudi kot RPLS) so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom ($< 1\%$; glejte poglavje 4.8). PRES je nevrološka bolezen, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnim napadom, letargijo, zmedenostjo, spremenjenim duševnim stanjem, slepoto in drugimi motnjami vida ali nevrološkimi motnjami. Lahko je prisotna blaga do huda hipertenzija. Za potrditev diagnoze PRES je potrebno slikanje z magnetno resonanco. Uvesti je treba primerne ukrepe za obvladanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z znaki ali simptomi PRES bodo morda potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditve odmerka ali ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Arterijske trombembolije

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o arterijskih trombembolijah (cerebrovaskularni insult, tranzitorna ishemična ataka (TIA) in miokardni infarkt) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so v predhodnih 6 mesecih imeli arterijsko trombembolijo, uporabe lenvatiniba niso proučevali, zato ga je treba pri takih bolnikih uporabljati previdno. Odločitev o zdravljenju je treba sprejeti na podlagi ocene razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. Po arterijskem trombotičnem dogodku je treba lenvatinib ukiniti.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem lenvatiniba in še en mesec po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6). Trenutno ni znano, ali lenvatinib v kombinaciji s peroralnimi kontraceptivi povečuje tveganje za trombembolične dogodke.

Krvavitve

V kliničnih študijah so se pojavile resne krvavitve, povezane s tumorjem, vključno s hemoragičnimi dogodki s smrtnim izidom. O njih so poročali tudi v izkušnjah po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.8). Pri nadzoru po prihodu zdravila na trg so ugotavljali resne in smrtne krvavitve iz karotidnih arterij, pogostejše pri bolnikih z anaplastičnim tireoidnim karcinomom (ATC) kot pri DTC ali drugih vrstah tumorjev. Treba je oceniti stopnjo tumorske invazije/infiltracije v večjih krvnih žilah (npr. karotidnih arterijah) zaradi možnega tveganja za resne krvavitve, povezane z zmanjšanjem tumorske mase/nekrozo tumorja po zdravljenju z lenvatinibom. Nekateri primeri krvavitev so se pojavili sekundarno, zaradi zmanjšanja tumorske mase in nastanka fistule, npr. traheo-ezofagealne fistule. O primerih znotrajlobanjskih krvavitev s smrtnim izidom so poročali pri nekaterih bolnikih z zasevki v možganih ali brez njih. Poročali so tudi o krvavitvah drugje, ne v možganih (npr. v traheji, intraabdominalno, v pljučih). Poročali so o enem primeru krvavitve jetrnega tumorja s smrtnim izidom pri bolniku s HCC.

Pred začetkom zdravljenja bolnikov z jetrno cirozo z lenvatinibom je treba v skladu s standardno klinično prakso opraviti pregled glede prisotnosti ezofagealnih varic in njihovo zdravljenje.

V primeru krvavitve bodo mogoče potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditve odmerka ali ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2, Preglednica 4).

Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o gastrointestinalni perforaciji ali fistulah (glejte poglavje 4.8). Pri večini primerov so gastrointestinalna perforacija in fistule nastale pri bolnikih z dejavniki tveganja, na primer predhodno operacijo ali radioterapijo. V primeru gastrointestinalne perforacije ali fistule bodo morda potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditve odmerka ali ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Ne-gastrointestinalna fistula

Kadar se bolniki zdravijo z lenvatinibom, se lahko pri njih poveča tveganje za nastanek fistul. V kliničnih študijah in izkušnjah po prihodu zdravila na trg so opazili primere nastanka ali povečanja fistul, ki so zajele druge dele telesa, ne želodca ali črevesja (npr. trahealne, traheo-ezofagealne, ezofagealne, kožne fistule in fistule ženskih spolovil). Poleg tega so poročali o pnevmotoraksu, z jasnimi dokazi bronhoplevralne fistule in brez nje. O nekaterih primerih fistul in pnevmotoraksa so poročali v povezavi z regresijo tumorja ali nekrozo. Predhodna operacija in zdravljenje z obsevanjem sta lahko dejavnika tveganja. Pljučne metastaze lahko prav tako povečajo tveganje za pnevmotoraks. Lenvatinib ne smemo začeti dajati bolnikom s fistulo, da se izognemo poslabšanju, trajno pa ga moramo ukiniti pri bolnikih s prizadetostjo ezofagealnega ali traheobronhialnega trakta in s kakršno koli fistulo stopnje 4 (glejte poglavje 4.2); O uporabi prekinitve ali zmanjšanja odmerjanja za zdravljenje drugih dogodkov je na voljo malo podatkov, vendar so v nekaterih primerih opazili poslabšanje, zato je potrebna previdnost. Lenvatinib, tako kot druga zdravila iste skupine, lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran.

Podaljšanje intervala QT

O podaljšanju intervala QT/QTc so pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). Elektrokardiogram je treba spremljati v izhodišču in v rednih presledkih, ves čas zdravljenja pri vseh bolnikih, posebej pri tistih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim popuščanjem srca, z bradiaritmijami in pri tistih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki skupin Ia in III. Dajanje lenvatiniba je treba prekiniti, če se razvije podaljšanje intervala QT > 500 ms. Lenvatinib je treba spet začeti dajati v zmanjšanem odmerku, ko se podaljšanje intervala QTc vrne na < 480 ms ali na izhodiščno vrednost.

Motnje elektrolitov, na primer hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija, povečujejo tveganje za podaljšanje intervala QT, zato moramo spremljati in popraviti motnje elektrolitov pri vseh bolnikih, preden začnemo z zdravljenjem. Med zdravljenjem je treba v rednih časovnih presledkih spremljati koncentracijo elektrolitov (magnezij, kalij in kalcij). Koncentracijo kalcija v krvi je treba spremljati vsaj enkrat na mesec in med zdravljenjem z lenvatinibom kalcij po potrebi nadomeščati. Po potrebi je treba začasno prekiniti zdravljenje z lenvatinibom ali odmerek prilagoditi, odvisno od resnosti, prisotnosti sprememb EKG in trdovratnosti hipokalcemije.

Okvara supresije hormona tiotropin / disfunkcija ščitnice

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipotiroidizmu (glejte poglavje 4.8). Funkcijo ščitnice je treba spremljati pred začetkom zdravljenja, nato pa v rednih presledkih ves čas zdravljenja z lenvatinibom. Hipotiroidizem je treba zdraviti v skladu s standardno klinično prakso, da se vzdrži eutiroidno stanje.

Lenvatinib oslabi eksogeno supresijo ščitnice (glejte poglavje 4.8). Koncentracijo hormona tiotropin (TSH - *thyroid stimulating hormone*) je treba redno spremljati in prilagoditi dajanje ščitničnega hormona tako, da bo TSH dosegel ustrezno koncentracijo, v skladu z bolnikovim terapevtskim ciljem.

Zapleti pri celjenju ran

Formalnih študij o učinku lenvatiniba na celjenje ran niso izvedli. Pri bolnikih, ki so prejeli lenvatinib, so poročali o slabšem celjenju ran. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen večji kirurški poseg, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z lenvatinibom. Klinične izkušnje o času ponovne uvedbe lenvatiniba po večjem kirurškem posegu so omejene. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja z lenvatinibom po večjem kirurškem posegu mora zato temeljiti na klinični presoji, ali se rane primerno celijo.

Osteonekroza čeljusti (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*)

Pri bolnikih, ki so prejeli lenvatinib, so poročali o primerih osteonekroze čeljusti. O nekaterih primerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli predhodno ali sočasno zdravljenje z zdravili z antiresorpcijskim delovanjem na kosti in/ali drugimi zaviralci angiogeneze, npr. bevacizumabom, zaviralci tirozin kinaze (TKI - *tyrosine kinase inhibitors*), zaviralci mTOR. Pri sočasni ali zaporedni uporabi lenvatiniba z antiresorpcijskimi zdravili in/ali drugimi zaviralci angiogeneze je zato potrebna previdnost.

Znan dejavnik tveganja so invazivni zobozdravstveni posegi. Pred zdravljenjem z lenvatinibom je treba razmisliti o zobozdravniškem pregledu in ustrezni preventivni zobozdravstveni oskrbi. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ali prejema intravenske bifosfonate, se je treba izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom če je to mogoče (glejte poglavje 4.8).

Sindrom tumorske lize

Lenvatinib lahko povzroči sindrom tumorske lize, ki se lahko konča s smrtjo. Dejavniki tveganja za sindrom tumorske lize vključujejo med drugim visoko tumorsko breme, obstoječo okvaro ledvic in dehidracijo. Takšne bolnike je treba skrbno spremljati in jih zdraviti, kot je klinično indicirano, razmisliti pa je treba tudi o profilaktični hidraciji.

Posebne skupine bolnikov

Za bolnike, ki niso kavkazijske ali azijske rase, in za bolnike, stare 75 let ali več, je na voljo malo podatkov. Lenvatinib se mora pri takih bolnikih uporabljati previdno, saj bolniki, ki pripadajo azijski rasi, in starejši bolniki lenvatinib slabše prenašajo (glejte poglavje 4.8).

Ni podatkov o uporabi lenvatiniba takoj po sorafenibu ali drugih zdravilih proti raku in lahko obstaja možno tveganje aditivne toksičnosti, če med terapijami ni ustreznega obdobja izpiranja. Najkrajše obdobje izpiranja v kliničnih študijah je bilo obdobje 4 tednov.

Bolniki z ECOG PS ≥ 2 so bili izključeni iz kliničnih študij (razen pri karcinomu ščitnice).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na lenvatinib

Kemoterapevtiki

Sočasna uporaba lenvatiniba, karboplatina in paklitaksela ni značilno vplivala na farmakokinetiko katerega koli od teh treh.

Učinek lenvatiniba na druga zdravila

Klinična študija o medsebojnem delovanju zdravil (DDI – *drug-drug interaction*) pri bolnikih z rakom je pokazala, da se plazemske koncentracije midazolama (občutljiv substrat CYP3A in Pgp) v prisotnosti lenvatiniba ne spremenijo. Zato med lenvatinibom in drugimi substrati CYP3A/Pgp ni pričakovati pomembnega medsebojnega delovanja.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Trenutno ni znano, ali lahko lenvatinib zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralno hormonsko kontracepcijo, dodatno uporabljajo še pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi med zdravljenjem z lenvatinibom in še vsaj en mesec po končanem zdravljenju ne smejo zanositi, zato morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralno hormonsko kontracepcijo, dodatno uporabljajo še pregradno metodo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lenvatiniba pri nosečnicah ni na voljo. Lenvatinib je bil toksičen za zarodke in teratogen, ko so ga dajali podganam in kuncem (glejte poglavje 5.3).

Lenvatinib naj se med nosečnostjo ne uporablja, če to ni nujno potrebno, in le po skrbni presoji nujnosti zdravljenja za mater in tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se lenvatinib izloča v materino mleko. Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke ali dojenčke ni mogoče izključiti, zato je lenvatinib med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki pri ljudeh niso znani. Pri podganah, psih in opicah so opazili toksičnost za moda in jajčnike (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Lenvatinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi neželenih učinkov, kot sta utrujenost in omotica. Bolniki, ki opazijo te simptome, naj bodo pri vožnji in upravljanju s stroji previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

DTC

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo (pojavljajo se pri ≥ 30 % bolnikov), so hipertenzija (68,6 %), driska (62,8 %), zmanjšan apetit (51,5 %), zmanjšanje telesne mase (49,1 %), utrujenost (45,8 %), navzea (44,5 %), proteinurija (36,9 %), stomatitis (35,8 %), bruhanje (34,5 %), disfonija (34,1 %), glavobol (34,1 %) in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (PPE) (32,7 %).

Hipertenzija in proteinurija se navadno pojavita kmalu po začetku zdravljenja z lenvatinibom (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Večina neželenih učinkov stopnje 3 do 4 se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja, razen driske, ki se je pojavljala ves čas zdravljenja, in hujšanja, ki je sčasoma postajalo čedalje izrazitejše.

Najpomembnejši resni neželeni učinki so bili odpoved in okvara ledvic (2,4 %), arterijska tromboembolija (3,9 %), srčno popuščanje (0,7 %), krvavitev v znotrajlobanjski tumor (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), odpoved jeter (0,2 %) in arterijske tromboembolije (cerebrovaskularni insult (1,1 %), tranzitorna ishemična ataka (0,7 %) in miokardni infarkt (0,9 %)).

Pri 452 bolnikih z DTC, odpornim proti RAI, sta bila ukrepa, ki so ju uporabili pri pojavu neželenih učinkov, zmanjšanje odmerka oziroma ukinitve zdravljenja pri 63,1 % oziroma 19,5 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili zmanjšanje odmerka (pri ≥ 5 % bolnikov), so bili hipertenzija, proteinurija, driska, utrujenost, PPE, zmanjšanje telesne mase in zmanjšan apetit. Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili ukinitve zdravljenja z lenvatinibom, so bili proteinurija, astenija, hipertenzija, cerebrovaskularni insult, driska in pljučna embolija.

HCC

Najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavljajo se pri ≥ 30 % bolnikov) so hipertenzija (44,0 %), driska (38,1 %), zmanjšan apetit (34,9 %), utrujenost (30,6 %) in zmanjšanje telesne mase (30,4 %).

Najpomembnejši resni neželeni učinki so bili odpoved jeter (2,8 %), jetrna encefalopatija (4,6 %), krvavitev iz ezofagealnih varic (1,4 %), možganska krvavitev (0,6 %), arterijski tromboembolični dogodki (2,0 %), vključno z miokardnim infarktom (0,8 %), cerebralni infarkt (0,4 %) in cerebrovaskularni insult (0,4 %) ter dogodki odpovedi/okvare ledvic (1,4 %). Pri bolnikih s HCC je bila večja pojavnost zmanjšanja števila nevtrofilcev (8,7 % pri lenvatinibu, v primerjavi z drugimi tipi tumorjev brez HCC (1,4 %)), ki ni bila povezana z okužbo, sepsa ali bakterijskim peritonitisom.

Pri 496 bolnikih s HCC je bil odmerek spremenjen (prekinjen ali zmanjšan) pri 62,3 %, zdravljenje pa ukinjeno pri 20,2 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so najpogosteje privedli do sprememb odmerka (pri ≥ 5 % bolnikov), so bili zmanjšan apetit, driska, proteinurija, hipertenzija, utrujenost, PPE in zmanjšano število trombocitov. Neželeni učinki, ki so najpogosteje privedli do ukinitve zdravljenja z lenvatinibom, so bili jetrna encefalopatija, utrujenost, povečana koncentracija bilirubina v krvi, proteinurija in odpoved jeter.

EC

Varnost lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom je bila ocenjena pri 530 bolnicah z napredovalim EC, ki so prejemale 20 mg lenvatiniba enkrat na dan in 200 mg pembrolizumaba vsake 3 tedne. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 20 % bolnic) neželeni učinki so bili hipertenzija (63 %), driska (57 %), hipotiroidizem (56 %), navzea (51 %), zmanjšan apetit (47 %), bruhanje (39 %), utrujenost (38 %), zmanjšanje telesne mase (35 %), artralgija (33 %), proteinurija (29 %), zaprtje (27 %), glavobol (27 %), okužba sečil (27 %), disfonija (25 %), bolečine v trebuhu (23 %), astenija (23 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (23 %), stomatitis (23 %), anemija (22 %) in hipomagnezija (20 %).

Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 5 % bolnic) hudi (stopnje ≥ 3) neželeni učinki so bili hipertenzija (37,2 %), zmanjšanje telesne mase (9,1 %), driska (8,1 %), povečana aktivnost lipaze (7,7 %),

zmanjšán apetit (6,4 %), astenija (6 %), utrujenost (6 %), hipokaliemija (5,7 %), anemija (5,3 %) in proteinurija (5,1 %).

Zaradi neželenega učinka je bilo zdravljenje z lenvatinibom ukinjeno pri 30,6 % bolnic, zdravljenje z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom pa pri 15,3 % bolnic. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 1 % bolnic) neželeni učinki, zaradi katerih je bila potrebna ukinitve zdravljenja z lenvatinibom, so bili hipertenzija (1,9 %), driska (1,3 %), astenija (1,3 %), zmanjšán apetit (1,3 %), proteinurija (1,3 %) in zmanjšanje telesne mase (1,1 %).

Prekinitev odmerjanja lenvatiniba zaradi neželenega učinka je bila potrebna pri 63,2 % bolnic. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom zaradi neželenega učinka je bila potrebna pri 34,3 % bolnic. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 5 % bolnic) neželeni učinki, zaradi katerih je bila potrebna prekinitev odmerjanja lenvatiniba, so bili hipertenzija (12,6 %), driska (11,5 %), proteinurija (7,2 %), bruhanje (7 %), utrujenost (5,7 %) in zmanjšán apetit (5,7 %).

Zmanjšanje odmerka lenvatiniba zaradi neželenih učinkov je bilo potrebno pri 67,0 % bolnic. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 5 % bolnic) neželeni učinki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka lenvatiniba, so bili hipertenzija (16,2 %), driska (12,5 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije (9,1 %), utrujenost (8,7 %), proteinurija (7,7 %), zmanjšán apetit (6,6 %), navzea (5,5 %), astenija (5,1 %) in zmanjšanje telesne mase (5,1 %).

Seznam neželenih učinkov

Varnostni profil lenvatiniba v monoterapiji temelji na podatkih 452 bolnikov z DTC in 496 bolnikov s HCC, kar omogoča samo opis pogostih neželenih učinkov zdravila pri bolnikih z DTC in HCC. Neželeni učinki, predstavljeni v tem poglavju, temeljijo na podatkih o varnosti pri bolnikih z DTC in bolnikih z HCC (glejte poglavje 5.1).

Varnostni profil lenvatiniba v kombiniranem zdravljenju temelji na podatkih 530 bolnic z EC, zdravljenih z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih študijah pri DTC, HCC in EC ter o katerih so poročali pri uporabi lenvatiniba v obdobju po prihodu zdravila na trg, so navedeni v Preglednici 6. Kategorija pogostnosti neželenih učinkov je najbolj konzervativna ocena pogostnosti v posameznih populacijah. Znani neželeni učinki, ki se pojavijo pri lenvatinibu ali dajanju posameznih komponent kombiniranega zdravljenja, se lahko pojavijo med zdravljenjem s temi zdravili v kombinaciji, čeprav o teh neželenih učinkih niso poročali v kliničnih študijah za kombinirano zdravljenje.

Za dodatne informacije o varnosti lenvatiniba, če se daje v kombinaciji, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno komponento kombiniranega zdravljenja (pembrolizumab).

Pogostnosti so opredeljene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom^s		
Organski	Lenvatinib v monoterapiji	Kombinacija s

sistem		pembrolizumabom
(terminologija MedDRA)		
Infekcijske in parazitske bolezni		
Zelo pogosti	okužba sečil	okužba sečil
Občasni	perinealni absces	perinealni absces
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Zelo pogosti	trombocitopenija ^{a,‡} limfopenija ^{a,‡} levkopenija ^{a,‡} nevtropenija ^{a,‡}	trombocitopenija ^{a,‡} limfopenija ^{a,‡} levkopenija ^{a,‡} nevtropenija ^{a,‡} anemija
Občasni	infarkt vranice	
Bolezni endokrinega sistema		
Zelo pogosti	hipotiroidizem	hipotiroidizem
	povečana koncentracija hormona tiotropina v krvi ^{*,‡}	povečana koncentracija hormona tiotropina v krvi [*] hipertiroidizem
Pogosti		adrenalna insuficienca
Občasni	adrenalna insuficienca	
Presnovne in prehranske motnje		
Zelo pogosti	hipokalcijemija ^{*,‡}	hipokalcijemija ^{*,‡} hipokaliemija [‡]
	hipokaliemija [‡] hiperholesterolemija ^{b,‡} hipomagneziemija ^{b,‡}	hiperholesterolemija ^{b,‡}
	zmanjšanje telesne mase	hipomagneziemija ^{b,‡} zmanjšanje telesne mase
	zmanjšan apetit	zmanjšan apetit
Pogosti	dehidracija	dehidracija
Redki	sindrom tumorske lize [†]	sindrom tumorske lize [†]
Psihiatrične motnje		
Zelo pogosti	nespečnost	
Pogosti		nespečnost
Bolezni živčevja		
Zelo pogosti	omotica	omotica
	glavobol	glavobol
	disgevizija	disgevizija
Pogosti	cerebrovaskularni insult [†]	
Občasni	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
	monopareza	cerebrovaskularni insult [†]
	tranzitorna ishemična ataka	monopareza
		tranzitorna ishemična ataka
Srčne bolezni		

Pogosti	miokardni infarkt ^{c,†}	podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu
	srčno popuščanje	
	podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu	
	zmanjšan iztisni delež	
Občasni		miokardni infarkt ^{c,†}
		srčno popuščanje
		zmanjšan iztisni delež
Žilne bolezni		
Zelo pogosti	krvavitve ^{d, *,†}	krvavitve ^{d, *,†}
	hipertenzija ^{e,*} hipotenzija	hipertenzija ^{e,*}
Pogosti		hipotenzija
Neznana pogostnost	anevrizme in disekcije arterij	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Zelo pogosti	disfonija	disfonija
Pogosti	pljučna embolija [†]	pljučna embolija [†]
Občasni	pnevmotoraks	pnevmotoraks
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti	driska	driska
	bolečine v prebavilih in trebuhu ^f	bolečine v prebavilih in trebuhu ^f
	bruhanje	bruhanje
	navzea	navzea
	vnetje v ustih ^g	vnetje v ustih ^g
	bolečina v ustih ^h	bolečina v ustih ^h
	zaprtje	zaprtje
	dispepsija	suha usta
	suha usta povečana aktivnost lipaze [‡] povečana aktivnost amilaze [‡]	povečana aktivnost lipaze [‡] povečana aktivnost amilaze [‡]
Pogosti	analna fistula	pankreatitis ⁱ
	vetrovi	vetrovi
	gastrointestinalna perforacija	dispepsija
		kolitis
		gastrointestinalna perforacija
Občasni	pankreatitis ⁱ kolitis	analna fistula
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Zelo pogosti	povečana koncentracija bilirubina v krvi ^{j,*,‡} hipoalbuminemija ^{j,*,‡} povečana aktivnost alanin-aminotransferaze ^{*,‡}	Povečana koncentracija bilirubina v krvi ^{j,*,‡} hipoalbuminemija ^{j,*,‡} povečana aktivnost alanin-aminotransferaze ^{*, ‡}

	povečana aktivnost aspartat-aminotransferaze ^{*,‡} povečana aktivnost alkalne fosfataze v krvi [‡] povečana aktivnost gama-glutamyltransferaze [‡]	povečana aktivnost aspartat-aminotransferaze ^{*, ‡} povečana aktivnost alkalne fosfataze v krvi [‡]
Pogosti	odpoved jeter ^{k,*,†}	holecistitis
	jetrna encefalopatija ^{l,*,†}	abnormalna funkcija jeter
	abnormalna funkcija jeter	povečana aktivnost gama-glutamyltransferaze
	holecistitis	
Občasni	hepatocelularna poškodba/hepatitis ^m	odpoved jeter ^{k,*,†} jetrna encefalopatija ^{l,†}
		hepatocelularna poškodba/hepatitis ^m
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
	izpuščaj	izpuščaj
	alopecija	
Pogosti	hiperkeratoza	alopecija
Občasni		hiperkeratoza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Zelo pogosti	bolečina v hrbtu	bolečina v hrbtu
	artralgija	artralgija
	mialgija	mialgija
	bolečina v udih	bolečina v udih
	bolečina v mišicah in kosteh	
Pogosti		bolečina v mišicah in kosteh
Občasni	osteonekroza čeljusti	
Bolezni sečil		
Zelo pogosti	proteinurija [*]	proteinurija [*]
	povečana koncentracija kreatinina v krvi [‡]	povečana koncentracija kreatinina v krvi [‡]
Pogosti	odpoved ledvic ^{n, *,†}	odpoved ledvic ^{n, *,†}
	okvara ledvic [*]	
	povečana koncentracija sečnine v krvi	
Občasni	nefrotični sindrom	okvara ledvic [*] povečana koncentracija sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Zelo pogosti	utrujenost	utrujenost
	astenija	astenija
	periferni edem	periferni edem
Pogosti	splošno slabo počutje	splošno slabo počutje
Občasni	slabše celjenje ran	slabše celjenje ran

Neznana pogostnost	ne-gastrointestinalna fistula ^o	
--------------------	--	--

§: Pogostnosti neželenih učinkov, ki so predstavljene v Preglednici 6, morda ne veljajo v celoti za uporabo lenvatiniba v monoterapiji, vendar so lahko posledica osnovne bolezni ali drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji.

*: Glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov, za nadaljnjo karakterizacijo.

†: Vključuje primere s smrtnim izidom.

‡: Pogostnost temelji na podlagi laboratorijskih podatkov.

Naslednji izrazi so bili združeni:

- a: Trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in zmanjšano število krvnih ploščic. Nevtropenija vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev. Levkopenija vključuje levkopenijo in zmanjšano število krvnih celic bele vrste. Limfopenija vključuje limfopenijo in zmanjšano število limfocitov.
- b: Hipomagneziemija vključuje hipomagneziemijo in zmanjšano koncentracijo magnezija v krvi. Hiperholesterolemija vključuje hiperholesterolemijo in povečano koncentracijo holesterola v krvi.
- c: Miokardni infarkt vključuje miokardni infarkt in akutni miokardni infarkt. d: Vključuje vse izraze za krvavitev.
- Izrazi za krvavitev, ki so se pojavili pri 5 ali več preiskovancih z DTC, so bili: epistaksa, hemoptiza, hematurija, kontuzija, hematohezija, krvavitev iz dlesni, petehije, krvavitev v pljučih, rektalna krvavitev, prisotnost krvi v urinu, hematoma in vaginalna krvavitev.
- Izrazi za krvavitev, ki so se pojavili pri 5 ali več preiskovancih s HCC, so bili: epistaksa, hematurija, krvavitev iz dlesni, hemoptiza, krvavitev iz ezofagealnih varic, hemoroidna krvavitev, krvavitev iz ust, rektalna krvavitev in krvavitev iz zgornjih prebavil.
- Izrazi za krvavitev, ki so se pojavili pri 5 ali več preiskovankah z EC, so bili: vaginalna krvavitev.
- e: Hipertenzija vključuje: hipertenzijo, hipertenzivno krizo, povišanje diastoličnega krvnega tlaka, ortostatsko hipertenzijo in povišanje krvnega tlaka.
- f: Gastrointestinalna in abdominalna bolečina vključuje: neugodje v trebuhu, bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha, bolečino v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha, epigastrično neugodje in gastrointestinalno bolečino.
- g: Vnetje v ustih vključuje: aftozni stomatitis, aftozni ulkus, gingivalno erozijo, razjede dlesni, mehurje na ustni sluznici, stomatitis, glositis, razjede v ustih in vnetje sluznice.
- h: Bolečina v ustih vključuje: bolečino v ustih, glosodinijo, bolečino v dlesnih, nelagodje v ustih in žrelu, orofaringealno bolečino in nelagodje na jeziku.
- i: Pankreatitis vključuje: pankreatitis in akutni pankreatitis.
- j: Povečana koncentracija bilirubina v krvi vključuje: hiperbilirubinemijo, povečano koncentracijo bilirubina v krvi, zlatenico in povečano koncentracijo konjugiranega bilirubina.
- Hipoalbuminemija vključuje hypoalbuminemijo in zmanjšano koncentracijo albumina v krvi.
- k: Odpoved jeter vsebuje: odpoved jeter, akutno odpoved jeter in kronično odpoved jeter.
- l: Jetrna encefalopatija vključuje: jetrno encefalopatijo, hepatično komo, presnovno encefalopatijo in encefalopatijo.
- m: Hepatocelularna poškodba in hepatitis vključujeta: z zdravili povzročeno poškodbo jeter, steatozo jeter in holestatično poškodbo jeter.
- n: Primeri odpovedi ledvic vključujejo: akutno prerrenalno odpoved, odpoved ledvic, akutno odpoved ledvic, akutno poškodbo ledvic in ledvično tubulno nekrozo.
- o: Ne-gastrointestinalna fistula vključuje primere fistule, ki nastane zunaj želodca in črevesja, kot so trahealna, traheo-ezofagealna, ezofagealna fistula, fistula ženskih spolovil in kožna fistula.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipertenzija (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipertenziji (vključno s hipertenzijo, hipertenzivno krizo, povišanim diastoličnim krvnim tlakom in povišanim krvnim tlakom) pri 72,8 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 16,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Mediani čas do nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 16 dni. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje (vključno z 1 primerom stopnje 4) se je pojavil pri 44,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini primerov je prišlo do ozdravitve ali okrevanja po prekinutvi odmerjanja ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 13,0 % oziroma

13,4 % bolnikov. Pri 1,1 % bolnikov je hipertenzija povzročila trajno ukinitve zdravljenja.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipertenziji (vključno s hipertenzijo, povišanim krvnim tlakom, povišanim diastoličnim krvnim tlakom in ortostatsko hipertenzijo) pri 44,5 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Hipertenzija stopnje 3 se je pojavila pri 23,5 % bolnikov. Mediani čas do nastopa je bil 26 dni. V večini primerov je prišlo do okrevanja po prekinitvi odmerjanja ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 3,6 % oziroma 3,4 % bolnikov. Pri 1 bolniku (0,2 %) je hipertenzija povzročila trajno ukinitve zdravljenja z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipertenziji pri 65 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje se je pojavil pri 38,4 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom. Mediani čas do nastopa v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, je bil 15 dni. Prekinitve odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 11,6 % bolnic, zmanjšanje odmerka pri 17,7 % bolnic, ukinitve zdravljenja z lenvatinibom pa pri 2,0 % bolnic.

Proteinurija (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o proteinuriji pri 33,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 3,1 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Mediani čas do nastopa je bil 6,7 tedna. Neželeni učinek stopnje 3 se je pojavil pri 10,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini primerov je prišlo do ozdravitve ali okrevanja po prekinitvi odmerjanja ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 16,9 % oziroma 10,7 % bolnikov. Proteinurija je povzročila trajno ukinitve zdravljenja pri 0,8 % bolnikov.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o proteinuriji pri 26,3 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Neželeni učinek stopnje 3 se je pojavil pri 5,9 % bolnikov. Mediani čas do nastopa je bil 6,1 tedna. V večini primerov je prišlo do okrevanja po prekinitvi odmerjanja ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 6,9 % oziroma 2,5 % bolnikov. Proteinurija je povzročila trajno ukinitve zdravljenja pri 0,6 % bolnikov.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o proteinuriji pri 29,6 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, pri čemer se je neželeni učinek stopnje 3 ali višje pojavil pri 5,4 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 34,5 dni. Prekinitve odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 6,2 % bolnic, zmanjšanje odmerka pri 7,9 % bolnic, ukinitve zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Odpoved in okvara ledvic (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) se je pri 5,0 % bolnikov razvila odpoved ledvic, pri 1,9 % pa okvara ledvic (3,1 % bolnikov je imelo odpoved ali okvaro ledvic stopnje ≥ 3). V skupini s placebom se je odpoved ali okvara ledvic razvila pri 0,8 % bolnikov (0,8 % jih je bilo stopnje ≥ 3).

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) se je pri 7,1 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, pojavila odpoved ali okvara ledvic. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje se je pojavil pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) se je pri 18,2 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, pojavil dogodek odpovedi/okvare ledvic. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje se je pojavil pri 4,2 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 86,0 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 3,0 % bolnic, zmanjšanje odmerka pri 1,7 % bolnic, ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Disfunkcija srca (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o zmanjšanem iztisnem deležu/srčnem popuščanju pri 6,5 % bolnikov (1,5 % jih je bilo stopnje ≥ 3) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom, in pri 2,3 % v skupini s placebom (ni bilo primerov stopnje ≥ 3).

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o srčni disfunkciji (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom in kardiopulmonalno odpovedjo) pri 0,6 % bolnikov (0,4 % jih je bilo stopnje ≥ 3) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o srčni disfunkciji pri 1,0 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 0,5 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 112,0 dni. Zmanjšanje odmerka in ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom sta bila potrebna pri 0,2 % bolnic.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)(glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) je bil en dogodek PRES (stopnje 2) v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom, v skupini s placebom pa niso poročali o nobenem primeru.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) je bil en dogodek PRES (stopnje 2) v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom.

Med 1.823 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom v monoterapiji v kliničnih preskušanjih, je bilo 5 primerov (0,3 %) PRES (0,2 % jih je bilo stopnje 3 ali 4), od katerih so vsi okrevali po zdravljenju in/ali prekinitvi odmerjanja ali trajni ukinitvi zdravljenja.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) je bil en dogodek PRES (stopnje 1) v skupini, ki se je zdravila

z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, zaradi česar je bilo zdravljenje z lenvatinibom prekinjeno.

Hepatotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z jetri, hipoalbuminemija (9,6 % pri lenvatinibu in 1,5 % pri placebo) in povečana aktivnost jetrnih encimov, vključno s povečano aktivnostjo alanin-aminotransferaze (7,7 % pri lenvatinibu in 0 pri placebo), aspartat-aminotransferaze (6,9 % pri lenvatinibu in 1,5 % pri placebo) in povečana koncentracija bilirubina v krvi (1,9 % pri lenvatinibu in 0 pri placebo). Mediani čas do nastopa z jetri povezanih neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 12,1 tedna. Z jetri povezani neželeni učinki stopnje 3 ali višje (vključno z 1 primerom odpovedi jeter stopnje 5) so nastopili pri 5,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Z jetri povezani neželeni učinki so povzročili prekinitve odmerjanja oziroma zmanjšanje odmerka pri 4,6 % oziroma 2,7 % bolnikov, trajno ukinitve zdravljenja pa pri 0,4 %.

Med 1.166 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, so bili 3 primeri (0,3 %) odpovedi jeter s smrtnim izidom. En primer je nastopil pri bolniku brez metastaz v jetrih. Tudi en primer akutnega hepatitisa je nastopil pri bolniku brez metastaz v jetrih.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani s hepatotoksičnostjo, povečana koncentracija bilirubina v krvi (14,9 %), povečana aktivnost aspartat-aminotransferaze (13,7 %), povečana aktivnost alanin-aminotransferaze (11,1 %), hipoalbuminemija (9,2 %), jetrna encefalopatija (8,0 %), povečana aktivnost gama-glutamilttransferaze (7,8 %) in povečana aktivnost alkalne fosfataze v krvi (6,7 %). Mediani čas do nastopa s hepatotoksičnostjo povezanih neželenih učinkov je bil 6,4 tednov. S hepatotoksičnostjo povezani neželeni učinki stopnje ≥ 3 so nastopili pri 26,1 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Jetrna odpoved (vključno z 12 smrtnimi izidi) je nastopila pri 3,6 % bolnikov (vsi so bili stopnje ≥ 3). Jetrna encefalopatija (vključno s 4 smrtnimi izidi) je nastopila pri 8,4 % bolnikov (5,5 % jih je bilo stopnje ≥ 3). Smrtnih izidov zaradi s hepatotoksičnostjo povezanih neželenih učinkov je bilo 17 (3,6 %) v skupini, ki je prejela lenvatinib, in 4 (0,8 %) v skupini, ki je prejela sorafenib. S hepatotoksičnostjo povezani neželeni učinki so pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, povzročili prekinitve odmerjanja oziroma zmanjšanje odmerka pri 12,2 % oziroma 7,4 % bolnikov, trajno ukinitve zdravljenja pa pri 5,5 %.

V več kliničnih študijah so med 1.327 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom v monoterapiji zaradi indikacij, ki niso bile HCC, poročali o odpovedi jeter (vključno s smrtnimi izidi) pri 4 bolnikih (0,3 %), poškodbi jeter pri 2 bolnikih (0,2 %), akutnem hepatitisu pri 2 bolnikih (0,2 %) in hepatocelularni poškodbi pri 1 bolniku (0,1 %).

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hepatotoksičnosti pri 33,7 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 12,1 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 56,0 dni. Prekinitve odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 5,2 % bolnic, zmanjšanje odmerka pri 3,0 % bolnic, ukinitve zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Arterijske tromboembolije (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o arterijskih tromboemboličnih dogodkih pri 5,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 2,3 % bolnikov v skupini s placebom.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o arterijskih tromboemboličnih dogodkih pri 2,3 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

Med 1.823 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom v monoterapiji v kliničnih študijah, je bilo 10 primerov (0,5 %) arterijskih trombembolij (5 primerov miokardnega infarkta in 5 primerov cerebrovaskularnega insulta) s smrtnim izidom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o arterijskih trombembolijah pri 3,7 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 2,2 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 59,0 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 0,2 % bolnic, ukinitvev zdravljenja z lenvatinibom pa pri 2,0 % bolnic.

Krvavitve (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o krvavitvah pri 34,9 % (1,9 % jih je bilo stopnje ≥ 3) bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 18,3 % (3,1 % jih je bilo stopnje ≥ 3) bolnikov, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, ki so se pojavili z incidenco, za $\geq 0,75$ % večjo, kot pri placebu, so bili: epistaksa (11,9 %), hematurija (6,5 %), kontuzija (4,6 %), gingivalna krvavitev (2,3 %), hematohezija (2,3 %), rektalna krvavitev (1,5 %), hematoma (1,1 %), krvavitev iz hemoroidov (1,1 %), laringealna krvavitev (1,1 %), petehije (1,1 %) in krvavitev v znotrajlobanjski tumor (0,8 %). V tem preskušanju je bil 1 primer smrtne znotrajlobanjske krvavitve med 16 bolniki, ki so prejeli lenvatinib in so v izhodišču imeli zasevke v centralnem živčevju.

Mediani čas do prvega nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 10,1 tednov. Med bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, in bolniki, ki so prejeli placebo, niso opazili nobenih razlik glede incidenc resnih neželenih učinkov (3,4 % v primerjavi s 3,8 %), tistih, ki so povzročili prezgodnjo ukinitvev zdravljenja (1,1 % v primerjavi z 1,5 %), ali neželenih učinkov, ki so povzročili prekinitev odmerjanja (3,4 % v primerjavi s 3,8 %) ali zmanjšanje odmerka (0,4 % v primerjavi z 0).

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o krvavitvah pri 24,6 %, in 5,0 % jih je bilo stopnje ≥ 3 . Neželeni učinki stopnje 3 so se pojavili pri 3,4 %, stopnje 4 pri 0,2 %, 7 bolnikov (1,5 %) pa je imelo reakcijo stopnje 5, vključno z možgansko krvavitvijo, krvavitvijo iz zgornjih prebavil, krvavitvijo iz črevesja in krvavitvijo iz tumorja. Mediani čas do nastopa je bil 11,9 tednov. Dogodek s krvavitvijo je pri bolnikih povzročil prekinitev odmerjanja oziroma zmanjšanje odmerka pri 3,2 % oziroma 0,8 % bolnikov, trajno ukinitvev zdravljenja pa pri 1,7 %.

V več kliničnih študijah, v katerih je 1.327 bolnikov prejelo zdravljenje z lenvatinibom v monoterapiji za druge indikacije kot HCC, so poročali o krvavitvi stopnje ≥ 3 ali višje pri 2 % bolnikov, 3 bolniki (0,2 %) so imeli krvavitve stopnje 4, 8 bolnikov (0,6 %) pa je imelo neželeni učinek stopnje 5, vključno z arterijsko krvavitvijo, hemoragično možgansko kapjo, znotrajlobansko krvavitvijo, krvavitvijo v znotrajlobanski tumor, hematomezo, meleno, hemoptizo in krvavitvijo v tumor.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o krvavitvi pri 24,4 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 3,0 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 65,0 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 1,7 % bolnic, zmanjšanje odmerka pri 1,2 % bolnic, ukinitve zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,7 % bolnic.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipokalcemiji pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri nobenem bolniku v skupini s placebom. Mediani čas do prvega nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 11,1 tedna. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so nastopili pri 5,0 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina neželenih učinkov je po podpornem zdravljenju izginila brez prekinitve odmerjanja ali zmanjšanja odmerka, do katerih je prišlo pri 1,5 % oziroma 1,1 % bolnikov; pri enem bolniku s hipokalcemijo stopnje 4 so zdravljenje trajno ukiniteli.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipokalcemiji pri 1,1 % bolnikov. Neželeni učinki stopnje 3 so nastopili pri 0,4 % bolnikov. Hipokalcemija je pri 1 bolniku (0,2 %) povzročila prekinitev odmerjanja, primerov zmanjšanja odmerka ali trajne ukinitve zdravljenja pa ni bilo.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipokalcemiji pri 3,9 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 1,0 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 148,0 dni. O spremembah odmerka lenvatiniba niso poročali.

Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o dogodkih gastrointestinalne perforacije ali fistule pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o dogodkih gastrointestinalne perforacije ali fistule pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o nastanku fistule pri 2,5 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 2,5 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 117,0 dni. Ukinitve zdravljenja z lenvatinibom je bila potrebna pri 1,0 % bolnic. O dogodkih gastrointestinalne perforacije so poročali pri 3,9 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 3,0 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 42 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 0,5 % bolnic, ukinitve zdravljenja z

lenvatinibom pa pri 3,0 % bolnic.

Ne-gastrointestinalne fistule (glejte poglavje 4.4)

Uporaba lenvatiniba je povezana s primeri fistul, vključno z reakcijami, ki so se končale s smrtjo. Poročila o fistulah, ki so zajele druge telesne dele, ne želodca ali črevesja, so opazili pri različnih indikacijah. O reakcijah so poročali ob različnih časovnih točkah med zdravljenjem, od dveh tednov do več kot enega leta po uvedbi zdravljenja z lenvatinibom, mediana latence je bila okrog 3 mesece.

Podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o podaljšanju intervala QT/QTc pri 8,8 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 1,5 % bolnikov v skupini s placebom. Pogostnost podaljšanja intervala QT, večjega od 500 ms, je bila 2 % pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, v skupini s placebom pa o tem niso poročali.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o podaljšanju intervala QT/QTc pri 6,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Pojavnost podaljšanja intervala QT, večjega od 500 ms, je bila 2,4 %.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o podaljšanju intervala QT pri 3,9 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 0,5 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 115,5 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 0,2 % bolnic, zmanjšanje odmerka pa pri 0,5 % bolnic.

Povečana koncentracija hormona tiotropina (TSH) v krvi (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) je imelo 88 % vseh bolnikov izhodiščno koncentracijo TSH manjšo ali enako kot 0,5 mE/l. Pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalen TSH, so opazili povečanje koncentracije TSH nad 0,5 mE/l po izhodišču pri 57 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 14 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

HCC

V študiji faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) je imelo 89,6 % bolnikov izhodiščno koncentracijo TSH manjšo od zgornje meje normalnega razpona. Povečanje koncentracije TSH nad zgornjo mejo normalnega razpona so po izhodišču ugotovili pri 69,6 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipotiroidizmu pri 68,2 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 1,2 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 62,0 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bilo potrebno pri 2,2 % bolnic, zmanjšanje odmerka pa pri 0,7 % bolnic. O povečani koncentraciji TSH v krvi so poročali pri 12,8 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, o neželenih učinkih stopnje 3 ali višje pa niso poročali. Prekinitev odmerjanja je bila potrebna pri 0,2 % bolnic.

Driska (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključni študiji faze 3 SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o driski pri 67,4 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom (9,2 % jih je bilo stopnje ≥ 3), in pri 16,8 % bolnikov v skupini s placebom (nobeden ni bil stopnje ≥ 3).

HCC

V preskušanju faze 3 REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o driski pri 38,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom (4,2 % jih je bilo stopnje ≥ 3).

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o driski pri 54,2 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom (7,6 % jih je bilo stopnje ≥ 3). Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bilo potrebno pri 10,6 % bolnic, zmanjšanje odmerka pri 11,1 % bolnic, ukinitve zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Pediatrična populacija

V pediatričnih študijah 207, 216, 230 in 231 (glejte poglavje 5.1) je bil celotni varnostni profil lenvatiniba v monoterapiji ali v kombinaciji z bodisi ifosfamidom in etopozidom ali everolimusom skladen s tistim, ki so ga opazili pri odraslih, zdravljenih z lenvatinibom.

Pri bolnikih s ponovljenim/refraktarnim osteosarkomom so o pnevmotoraksu poročali pogosteje kot pri odraslih z DTC, HCC, RCC in EC. V študiji 207 se je pnevmotoraks pojavil pri 6 bolnikih (10,9 %), ki so bili zdravljeni z lenvatinibom v monoterapiji, in pri 7 bolnikih (16,7 %), ki so bili zdravljeni z lenvatinibom v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom. Skupno sta 2 bolnika prekinila zdravljenje v študiji zaradi pnevmotoraksa. V študiji 230 so o pnevmotoraksu poročali pri skupno 14 bolnikih (11 bolnikov [28,2 %], zdravljenih z lenvatinibom ter ifosfamidom in etopozidom, in 3 bolniki [7,7 %], zdravljeni z ifosfamidom in etopozidom). V študiji 216 so poročali o pnevmotoraksu pri 3 bolnikih (4,7 %) z Ewingovim sarkomom, rabdomiosarkomom (RMS) in Wilmsovim tumorjem; vsi 3 bolniki so imeli ob izhodišču pljučne metastaze. V študiji 231 so poročali o pnevmotoraksu pri 7 bolnikih (5,5 %) z vretenastoceličnim sarkomom, nediferenciranim sarkomom, rabdomiosarkomom, malignim tumorjem ovojnice periferne živca, sinovialnim sarkomom in malignim fibromiksoidnim osifikantnim tumorjem; vseh 7 bolnikov je imelo ob izhodišču pljučne metastaze ali primarno bolezen v prsnem košu ali plevralni votlini. V študijah 216, 230 in 231 ni noben bolnik prekinil zdravljenja zaradi pnevmotoraksa. Pojav pnevmotoraksa je bil kot kaže povezan predvsem s pljučnimi metastazami in osnovno boleznijo.

V kohorti bolnikov, ki so prejeli monoterapijo za ugotavljanje odmerka v študiji 207 so bili najpogosteje (≥ 40 %) poročani neželeni učinki zmanjšan apetit, driska, hipotiroidizem, bruhanje, bolečine v trebuhu, pireksija, hipertenzija in zmanjšana telesna masa. V razširjeni kohorti bolnikov s ponovljenim ali refraktarnim osteosarkomom, ki so prejeli monoterapijo, pa so bili najpogosteje (≥ 40 %) poročani neželeni učinki zmanjšan apetit, glavobol, bruhanje, hipotiroidizem in proteinurija.

V kohorti s kombinacijo zdravil za ugotavljanje odmerka v študiji 207 so najpogosteje (≥ 50 %) poročali o naslednjih neželenih učinkih zdravila: bruhanje, anemija, navzea, driska, hipotiroidizem, bolečine v trebuhu, artralgijska, epistaksa, nevtropenija, zaprtje, glavobol in bolečine v okončinah; v razširjeni kohorti s kombinacijo zdravil pa so bili najpogosteje (≥ 50 %) poročani neželeni učinki anemija, navzea, zmanjšano število krvnih celic bele vrste, driska, bruhanje in zmanjšano število trombocitov.

V fazi 1 (kohorta s kombinacijo zdravil za ugotavljanje odmerka) študije 216 so bili najpogostejše (≥ 40 %) poročani neželeni učinki zdravila hipertenzija, hipotiroidizem, hipertrigliceridemija, bolečina v trebuhu in driska; v fazi 2 (razširjena kohorta s kombinacijo zdravil) pa so bili najpogostejše (≥ 35 %) poročani neželeni učinki zdravila hipertrigliceridemija, proteinurija, driska, zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število krvnih celic bele vrste, povečana koncentracija holesterola v krvi, utrujenost in zmanjšano število trombocitov.

V študiji OLIE (študija 230) so bili najpogostejše (≥ 35 %) poročani neželeni učinki zdravila hipotiroidizem, anemija, navzea, zmanjšano število trombocitov, proteinurija, bruhanje, bolečine v hrbtu, febrilna nevtropenija, hipertenzija, zaprtje, driska, zmanjšano število nevtrofilcev in pireksija.

V študiji 231 so bili najpogostejše (≥ 15 %) poročani neželeni učinki zdravila hipotiroidizem, hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit, driska in zmanjšano število trombocitov.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

DTC

Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so bile verjetnejše hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit in dehidracija stopnje 3 ali 4.

HCC

Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so bile verjetnejše hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit, astenija, dehidracija, omotica, splošno slabo počutje, periferni edem, pruritus in jetrna encefalopatija. Jetrna encefalopatija se je pri bolnikih, starih ≥ 75 let pojavila več kot dvakrat pogosteje (17,2 %), kot pri bolnikih, mlajših od 75 let (7,1 %). Jetrna encefalopatija je bila večinoma povezana z neugodnimi značilnostmi bolezni v izhodišču ali s sočasno uporabo zdravil. V tej starostni skupini so se pogosteje pojavljali tudi arterijski tromboembolični dogodki.

EC

Pri bolnicah, starih ≥ 75 let, so bile verjetnejše okužbe sečil in hipertenzija stopnje 3 ali višje (≥ 10 % več dogodkov v primerjavi z bolnicami, mlajšimi od 65 let).

Spol

DTC

Pri ženskah so bile pogostejše hipertenzija (vključno s hipertenzijo stopnje 3 ali 4), proteinurija in PPE, moški pa so imeli večjo incidenco zmanjšane iztisne deleže, gastrointestinalnih perforacij in nastanka fistul.

HCC

Pri ženskah so bile pogostejše hipertenzija, utrujenost, podaljšanje intervala QT na EKG in alopecija. Moški so imeli večje incidence (26,5 %) hripavosti, hujšanja in zmanjšanja števila trombocitov kot ženske (12,3 %). Odpovedi jeter so bile opažene samo pri moških bolnikih.

Rasa

DTC

Bolniki azijske rase so imeli večjo (≥ 10 % razlika) incidenco perifernih edemov, hipertenzije, utrujenosti, PPE, proteinurije, stomatitisa, trombocitopenije in mialgije kot bolniki kavkazijske rase; bolniki kavkazijske rase pa so imeli večjo incidenco diareje, zmanjšanja telesne mase, navzee, bruhanja, zaprtja, astenije, bolečin v trebuhu, bolečin v okončinah in suhih ust. Delež bolnikov, pri katerih so morali zmanjšati odmerek lenvatiniba, je bil pri bolnikih azijske rase večji, kot pri bolnikih kavkazijske rase. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka in povprečni dnevni odmerek sta bila pri bolnikih azijske rase manjša, kot pri bolnikih kavkazijske rase.

HCC

Bolniki azijske rase so imeli večjo incidenco proteinurije, zmanjšanja števila nevtrofilcev, zmanjšanja števila trombocitov, zmanjšanja števila levkocitov in PPE kot bolniki kavkazijske rase, medtem ko so imeli bolniki kavkazijske rase večjo incidenco utrujenosti, jetrne encefalopatije, akutne poškodbe ledvic, tesnobe, astenije, navzeje, trombocitopenije in bruhanja.

EC

Bolnice azijske rase so imele večjo (≥ 10 % razlika) incidenco anemije, splošnega slabega počutja, zmanjšanja števila nevtrofilcev, stomatitisa, zmanjšanja števila trombocitov, proteinurije in PPE kot bolnice kavkazijske rase, medtem ko so imele bolnice kavkazijske rase večjo incidenco vnetja sluznice, bolečin v trebuhu, driske, okužb sečil, zmanjšanja telesne mase, hipomagneziemije, omotice, astenije in utrujenosti.

Izhodiščna hipertenzija

DTC

Bolniki z izhodiščno hipertenzijo so imeli večjo incidenco hipertenzije, proteinurije, driske in dehidracije stopnje 3 ali 4, med njimi je bilo tudi več resnih primerov dehidracije, hipotenzije, pljučne embolije, malignega plevralnega izliva, atrijske fibrilacije in gastrointestinalnih simptomov (bolečina v trebuhu, driska, bruhanje).

Okvara jeter

DTC

Bolniki z izhodiščno okvaro jeter so imeli večjo incidenco hipertenzije in PPE ter večjo incidenco hipertenzije 3. ali 4. stopnje, astenije, utrujenosti in hipokalcemije, v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo jeter.

HCC

Bolniki z izhodiščno oceno Child-Pugh (CP) 6 (približno 20 % bolnikov v študiji REFLECT) so imeli večjo incidenco zmanjšane apetita, utrujenosti, proteinurije, jetrne encefalopatije in odpovedi jeter v primerjavi z bolniki z izhodiščno oceno CP 5. S hepatotoksičnostjo povezani neželeni učinki in krvavitve so se pri bolnikih z oceno CP 6 pojavljali z večjo incidenco, kot pri bolnikih z oceno CP 5.

Okvara ledvic

DTC

Bolniki z izhodiščno okvaro ledvic so imeli večjo incidenco hipertenzije 3. ali 4. stopnje, proteinurije, utrujenosti, stomatitisa, perifernih edemov, trombocitopenije, dehidracije, podaljšane intervala QT, hipotiroidizma, hiponatriemije, povečane koncentracije hormona tirotropina v krvi in pljučnice, v primerjavi s preiskovanci z normalno funkcijo ledvic. Ti bolniki so imeli tudi večjo incidenco

neželenih učinkov na ledvice in so bili nagnjeni k večji incidenci neželenih učinkov na jetra.

HCC

Bolniki z izhodiščno okvaro ledvic so imeli večjo incidenco utrujenosti, hipotiroidizma, dehidracije, driske, zmanjšane apetita, proteinurije in jetrne encefalopatije. Ti bolniki so imeli tudi večjo incidenco neželenih učinkov na ledvice in večjo incidenco arterijskih tromboemboličnih dogodkov.

Bolniki s telesno maso < 60 kg

DTC

Bolniki z majhno telesno maso (< 60 kg) so imeli večjo incidenco PPE, proteinurije, hipokalcemije in hiponatriemije stopnje 3 ali 4 in nagnjenost k večji incidenci zmanjšane apetita stopnje 3 ali 4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (8) 2000 500, Faks: +386 (8) 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Največja odmerka lenvatiniba, ki so ju klinično proučevali, sta bila 32 mg in 40 mg na dan. V kliničnih preskušanjih je prišlo do nehotenih napak pri jemanju zdravila, ki so imele za posledico enkratne odmerke od 40 mg do 48 mg. Najpogostejše opaženi neželeni učinki zdravila pri teh odmerkih so bili hipertenzija, navzea, driska, utrujenost, stomatitis, proteinurija, glavobol in poslabšanje PPE. Poročali so tudi o prevelikem odmerjanju lenvatiniba, kjer so bili enkratni odmerki od 6 do 10 krat večji od priporočenega dnevnega odmerka. Ti primeri so bili povezani z neželenimi učinki, ki so se ujemali z znanim varnostnim profilom lenvatiniba (t.j. odpoved ledvic in srčno popuščanje), ali pa so bili brez neželenih učinkov.

Simptomi in zdravljenje

Specifičnega antidota za prevelik odmerek lenvatiniba ni. V primeru suma na prevelik odmerek moramo prekiniti odmerjanje lenvatiniba in po potrebi zagotoviti ustrezno podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX08.

Lenvatinib je multikinazni inhibitor, ki je *in vitro* in *in vivo* pokazal predvsem antiangiogene lastnosti, v *in vitro* modelih pa so opazili tudi neposredno inhibicijo rasti tumorjev.

Mehanizem delovanja

Lenvatinib je inhibitor receptorjev tirozin-kinaze (RTK), ki selektivno inhibira kinazne aktivnosti receptorjev rastnega faktorja vaskularnega endotelija (VEGF - *vascular endothelial growth factor*)

VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) in VEGFR3 (FLT4), poleg ostalih RTK, povezanih z drugimi proangiogenimi in onkogenimi potmi, vključno z receptorji za fibroblastni rastni faktor (FGF - *fibroblast growth factor*) FGFR1, 2, 3 in 4, receptorjem za rastni faktor iz trombocitov (PDGF - *platelet derived growth factor*) PDGFR α , KIT in RET.

Poleg tega ima lenvatinib selektivno, neposredno antiproliferativno aktivnost v hepatocelularnih celičnih linijah, odvisno od aktivirane signalizacije FGFR, kar je posledica zaviranja signalizacije FGFR z lenvatinibom.

V modelih tumorjev pri singenskih miših je lenvatinib v kombinaciji z monoklonskim protitelesom proti PD-1 zmanjšal število makrofagov, povezanih s tumorji, povečal število aktiviranih citotoksičnih T-celic in pokazal večjo protitumorsko aktivnost, kot s katerim od obeh zdravil v monoterapiji.

Čeprav mehanizma hipertenzijskega delovanja neposredno z lenvatinibom niso proučevali, predpostavljajo, da gre za inhibicijo VEGFR2 v vaskularnih endotelijskih celicah. Podobno predpostavljajo, da mehanizem delovanja za proteinurijo izhaja iz zmanjšanja koncentracij VEGFR1 in VEGFR2 v podocitih glomerula.

Mehanizem delovanja za hipotiroidizem ni popolnoma pojasnjen.

Klinična učinkovitost

Proti radioaktivnemu jodu odporni diferencirani rak ščitnice

Študija SELECT je bilo multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje pri 392 bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice, odpornim proti radioaktivnemu jodu, z neodvisno ugotovljenimi, centralno pregledovanimi radiografskimi znaki napredovanja bolezni v 12 mesecih (+ 1-mesečno okno) pred vključitvijo. Odpornost proti radioaktivnemu jodu je bila opredeljena kot ena ali več merljivih lezij bodisi brez privzema joda, bodisi z napredovanjem bolezni kljub zdravljenju z radioaktivnim jodom (RAI) ali s kumulativno aktivnostjo RAI > 600 mCi ali 22 GBq, z zadnjim odmerkom vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo.

Randomizacija je bila stratificirana po zemljepisnih regijah (Evropa, Severna Amerika, drugo), predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF/VEGFR (bolniki so lahko prejeli 0 ali 1 predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF/VEGFR), in starosti (≤ 65 let ali > 65 let). Primarni cilj učinkovitosti je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - *progression-free survival*), ugotovljeno s slepim neodvisnim radiološkim pregledom, z uporabo meril za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1. Sekundarni cilji učinkovitosti so vključevali celokupen odziv in celokupno preživetje. Bolniki v skupini s placebom so se lahko ob času potrjenega napredovanja bolezni odločili, da bodo prejeli zdravljenje z lenvatinibom.

Primerni bolniki z merljivo boleznijo po RECIST 1.1 so bili randomizirani v razmerju 2:1 na prejetje lenvatiniba 24 mg enkrat na dan (n=261) ali na prejetje placeba (n=131). Izhodiščni demografski podatki in značilnosti bolezni so bili za obe zdravljeni skupini dobro uravnoteženi. Od 392 randomiziranih bolnikov jih 76,3 % nikoli prej ni prejelo zdravljenja, usmerjenega v VEGF/VEGFR, 49,0 % jih je bilo ženskega spola, 49,7 % je bilo Evropejcev, mediana starost pa je bila 63 let. Histološko jih je imelo 66,1 % potrjeno diagnozo papilarnega raka ščitnice, 33,9 % pa diagnozo folikularnega raka ščitnice, ki je vključeval raka Hürthleovih celic (14,8 %) in raka svetlih celic (3,8 %). Metastaze so bile prisotne pri 99 % bolnikov: v pljučih pri 89,3 %, v bezgavkah pri 51,5 %, v kosteh pri 38,8 %, v jetrih pri 18,1 %, v plevri pri 16,3 % in v možganih pri 4,1 %. Večina bolnikov je imela stanje zmogljivosti 0 po ECOG; 42,1 % jih je imelo stanje 1 in 3,9 % je imelo stanje, večje od 1. Mediana kumulativne aktivnosti RAI prejete pred vključitvijo v študijo je bila 350 mCi (12,95 GBq).

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so dokazali statistično značilno podajšanje PFS v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$) (glejte Sliko 1). Pozitivni učinek na PFS je bil viden v podskupinah po starosti (več ali manj kot 65 let), spolu, rasi, histološki podvrsti, zemljepisni regiji in tistih, ki so prejeli 0 ali 1

predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF/VEGFR. Po potrditvi napredovanja bolezni z neodvisnim pregledom je 109 bolnikov (83,2 %), randomiziranih na placebo, v času primarne analize učinkovitosti prešlo na odprto zdravljenje z lenvatinibom.

Objektiven odziv (popolni odziv [CR] plus delni odziv [PR]) po neodvisnem radiološkem pregledu je bil značilno ($p < 0,0001$) večji v skupini bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom (64,8 %), kot v skupini bolnikov, ki je prejela placebo (1,5 %). Štirje (1,5 %) preiskovanci, zdravljeni z lenvatinibom, so dosegli popolni odziv, 165 preiskovancev (63,2 %) pa je imelo delni odziv, medtem ko noben od preiskovancev, ki so prejeli placebo, ni imel popolnega odziva, 2 preiskovanca (1,5 %) pa sta imela delni odziv.

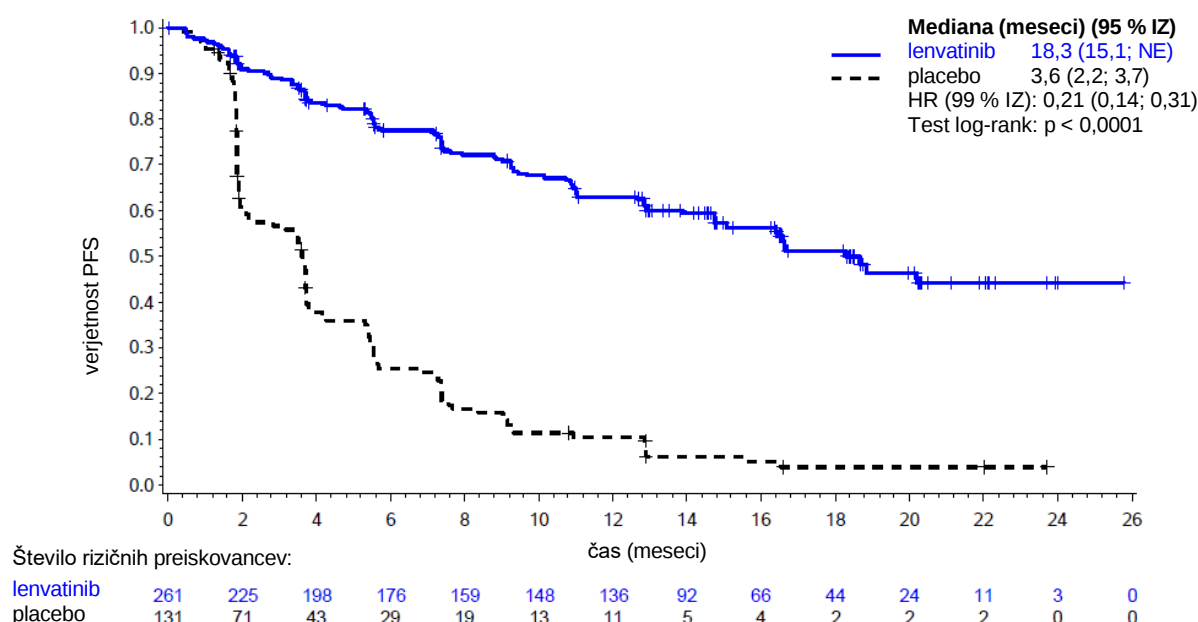
Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka je bil 2,8 meseca. Mediani čas do objektivnega odziva je bil 2,0 meseca (95 % IZ: 1,9; 3,5); vendar so opazili, da je od bolnikov, ki so imeli popolni ali delni odziv na lenvatinib, 70,4 % razvilo odziv v 30 dneh prejemanja 24-miligramskega odmerka ali prej.

Analizo celokupnega preživetja je otežilo dejstvo, da so preiskovanci s potrjenim napredovanjem bolezni, ki so prejeli placebo, imeli možnost izbire prehoda na odprto zdravljenje z lenvatinibom. Med obema skupinama zdravljenja v času analize primarne učinkovitosti ni bilo statistično značilne razlike v celokupnem preživetju (HR (*hazard ratio*; razmerje tveganja)=0,73; 95 % IZ: 0,50; 1,07, $p=0,1032$). Mediana celokupnega preživetja (OS - *overall survival*) ni bila dosežena niti pri skupini z lenvatinibom, niti pri skupini, ki je s placeba prešla na lenvatinib.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z DTC		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) ^a		
število napredovanj ali smrti (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
razmerje tveganja (99 % IZ) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
vrednost p ^b	< 0,0001	
Bolniki, ki so prejeli 0 predhodnih zdravljenj, usmerjenih v VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
število napredovanj ali smrti	76	88
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
razmerje tveganja (95 % IZ) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Bolniki, ki so prejeli 1 predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
število napredovanj ali smrti	31	25
mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
razmerje tveganja (95 % IZ) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektiven odziv^a		
število objektivnih odzivov (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % IZ)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
vrednost p ^b	< 0,0001	
število popolnih odzivov	4	0
število delnih odzivov	165	2
mediani čas do objektivnega odziva, ^d meseci (95 % IZ)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
trajanje odziva, ^d meseci, mediana (95 % IZ)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Celokupno preživetje		
število smrti (%)	71 (27,2)	47 (35,9)

mediano OS v mesecih (95 % IZ)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
razmerje tveganja (95 % IZ) ^{b, e}	0,73 (0,50; 1,07)	
vrednost p ^{b, e}	0,1032	
IZ, interval zaupanja; NE, ni bilo mogoče oceniti; OS, celokupno preživetje; PFS, preživetje brez napredovanja bolezni; RPSFT, model ohranjanja ranga strukturnih napak glede na čas; VEGF/VEGFR, rastni faktor vaskularnega endotelija/receptor za rastni faktor vaskularnega endotelija. a: Neodvisen radiološki pregled. b: Stratificirano po regijah (Evropa proti Severni Ameriki proti drugim regijam), starostnih skupinah (≤ 65 let proti > 65 let) in predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF/VEGFR (0 proti 1). c: Ocenjeno s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj. d: Ocenjeno s Kaplan-Meierjevo metodo; 95-odstotni IZ je bil sestavljen s posplošeno Brookmeyer-Crowleyevo metodo pri bolnikih z najboljšim celokupnim odzivom v obliki popolnega ali delnega odziva. e: Brez popravka za učinek prehoda.		

Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni - DTC



IZ, interval zaupanja; NE, ni mogoče oceniti.

Hepatocelularni karcinom

Klinična učinkovitost in varnost lenvatiniba pri bolnikih z neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC) sta bili ocenjeni v mednarodni, multicentrični, odprti, randomizirani študiji faze 3 (REFLECT).

Skupno je bilo 954 bolnikov randomiziranih v razmerju 1:1 na prejemanje lenvatiniba (12 mg [izhodiščna telesna masa ≥ 60 kg] ali 8 mg [izhodiščna telesna masa < 60 kg]), peroralno enkrat na dan, ali 400 mg sorafeniba, peroralno dvakrat na dan.

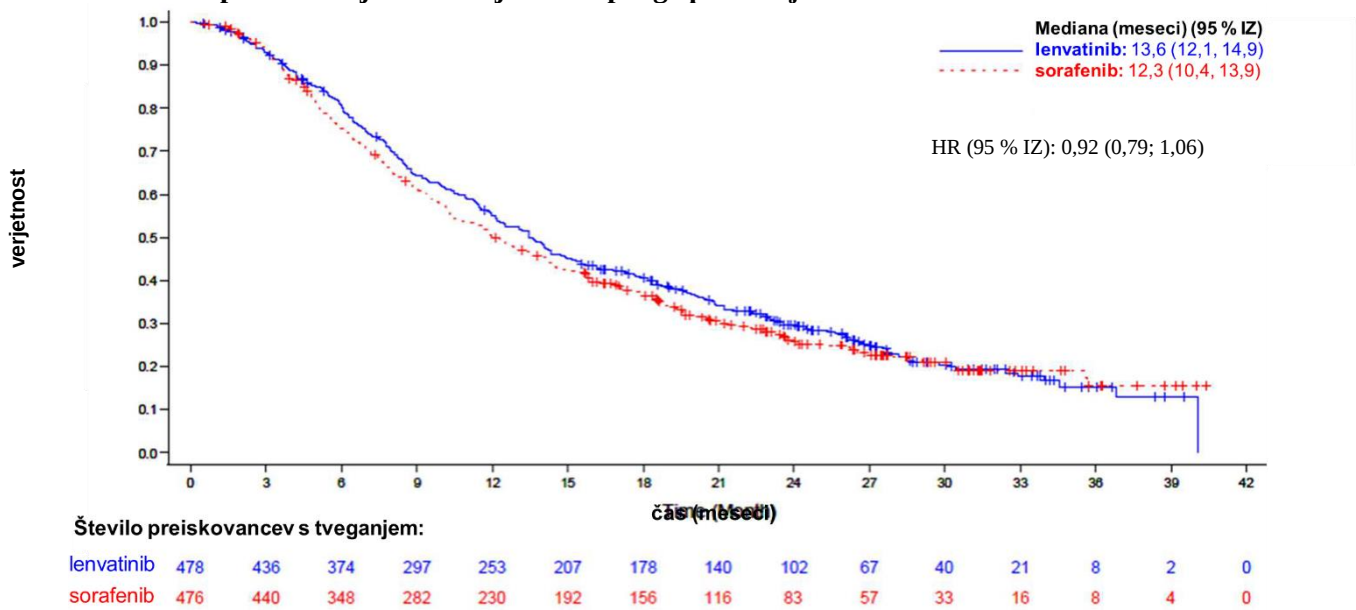
Vključeni bolniki so imeli status funkcije jeter razreda A po lestvici Child-Pugh in stanje zmogljivosti po lestvici ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0 ali 1. Bolniki, ki so predhodno prejeli sistemsko terapijo proti raku za napredovali/neoperabilni HCC ali so imeli katero koli predhodno zdravljenje z zdravili, usmerjenimi proti VEGF, so bili iz študije izključeni. Za ciljne lezije, predhodno zdravljene z radioterapijo ali lokoregionalno terapijo, je bilo treba radiografsko potrditi napredovanje bolezni. Izključeni so bili tudi bolniki s prisotnostjo karcinoma v ≥ 50 % jeter, jasnim vdorom raka v žolčni kanal ali glavno vejo portalne vene (Vp4) pri slikanju.

Demografske značilnosti in značilnosti bolezni v izhodišču so bile med skupino, ki je prejela lenvatinib, in skupino, ki je prejela sorafenib, podobne, in so prikazane v nadaljevanju za vseh 954 randomiziranih bolnikov:

- mediana starost: 62 let,
- moški: 84 %,
- kavkazijska rasa: 29 %, azijska rasa: 69 %, črna ali afroameriška rasa: 1,4 %,
- telesna masa: < 60 kg – 31 %, 60-80 kg – 50 %, > 80 kg – 19 %,
- stanje po lestvici ECOG PS 0: 63 %, ECOG PS 1: 37 %,
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %,
- etiologija: hepatitis B (50 %), hepatitis C (23 %), alkohol (6 %),
- odsotnost makroskopske invazije portalne vene (MPVI – *macroscopic portal vein invasion*): 79 %,
- odsotnost MPVI, razširjenost tumorja izven jeter (EHS – *extra-hepatic tumour spread*) ali oboje: 30 %,
- osnovna ciroza (z neodvisnim pregledom slike): 75 %,
- stadij raka BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) B: 20 %; stadij BCLC C: 80 %,
- predhodne terapije: hepatektomija (28 %), radioterapija (11 %), lokoregionalna terapija, vključno s transarterijsko (kemo)embolizacijo (52 %), radiofrekvenčno ablacijo (21 %) in perkutano injekcijo etanola (4 %).

Primarni cilj učinkovitosti je bil celokupno preživetje (OS – *overall survival*). Lenvatinib je bil v primerjavi s sorafenibom neinferoren glede celokupnega preživetja, z razmerjem ogroženosti (HR – *hazard ratio*) = 0,92 [95-odstotni IZ (0,79; 1,06)] in mediano OS 13,6 mesecev v primerjavi z 12,3 mesecev (glejte Preglednico 8 in Sliko 2). Rezultati za nadomestne končne cilje (PFS in objektivni odziv) so predstavljeni v Preglednici 8 v nadaljevanju.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v študiji REFLECT pri bolnikih s HCC				
Parameter učinkovitosti	Razmerje ogroženosti^{a, b} (95-odstotni IZ)	Vrednost p^d	Mediana (95-odstotni IZ)^e	
			lenvatinib (N= 478)	sorafenib (N=476)
OS	0,92 (0,79;1,06)	NA	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS^g (mRECIST)	0,64 (0,5; 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
Odstotki (95-odstotni IZ)				
ORR^{c, f, g} (mRECIST)	NA	< 0,00001	41 % (36 %; 45 %)	12 % (9 %; 15 %)
Presečni datum zajema podatkov: 13. november 2016. a: Razmerje ogroženosti (HR) za primerjavo lenvatiniba in sorafeniba s Coxovim modelom, ki je vključeval skupino zdravljenja kot faktor. b: Stratificirano po regijah (regija 1: Azija-Pacifik; regija 2: zahodna), makroskopski invaziji portalne vene ali razširjenosti izven jeter ali oboje (da, ne), ECOG PS (0, 1) in telesni masi (< 60 kg, ≥ 60 kg). c: Rezultati temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih. d: Vrednost p velja za preizkus superiornosti lenvatiniba v primerjavi s sorafenibom. e: Kvartili so ocenjeni s Kaplan-Meierjevo metodo; 95-odstotni IZ so bili ocenjeni s posplošeno Brookmeyer-Crowleyjevo metodo. f: Odziv (popolni ali delni odziv). g: Glede na retrospektivno analizo neodvisnega radiološkega pregleda. Mediano trajanje objektivnega odziva v kraku z lenvatinibom je bilo 7,3 (95-odstotni IZ 5,6; 7,4) mesecev, v kraku s sorafenibom pa 6,2 (95-odstotni IZ 3,7; 11,2) mesecev.				

Slika 2 Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja - HCC

1. Presečni datum zajema podatkov = 13. november 2016.
2. Meja neinferiornosti za razmerje ogroženosti (HR: lenvatinib proti sorafenibu = 1,08).
3. Mediana je bila ocenjena s Kaplan-Meierjevo metodo; 95-odstotni IZ je bil sestavljen s posplošeno Brookmeyer-Crowleyevo metodo.
4. Vrednost HR je bila ocenjena s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj, z zdravljenjem kot neodvisno spremenljivko in stratifikacijo po faktorjih stratifikacije IxRS. Za izenačenja je bila uporabljena metoda Efron.
5. + = cenzurirani podatki.

Pri analizah podskupin po faktorjih stratifikacije (prisotnost ali odsotnost MPVI ali EHS ali obeh, ECOG PS 0 ali 1, telesna masa < 60 kg ali ≥ 60 kg in regija) je bila vrednost HR dosledno boljša za lenvatinib, v primerjavi s sorafenibom, razen v zahodni regiji [HR 1,08 (95-odstotni IZ 0,82; 1,42), pri bolnikih brez EHS [HR 1,01 (95-odstotni IZ 0,78; 1,30)] in pri bolnikih brez MPVI, EHS ali obeh [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Rezultate analize podskupin je treba razlagati previdno.

Mediano trajanje zdravljenja je bilo 5,3 mesecev (1. kvartil: 2,9; 3. kvartil: 11,1) v skupini z lenvatinibom in 3,7 mesece (1. kvartil: 1,8; 3. kvartil: 7,4) v skupini s sorafenibom.

V obeh skupinah zdravljenja v študiji REFLECT je bilo mediano celokupno preživetje približno 9 mesecev daljše pri bolnikih, ki so po zdravljenju prejeli onkološko terapijo, kot pri tistih, ki je niso. Med zdravljenjem z lenvatinibom je mediano OS znašalo 19,5 mesecev (95-odstotni IZ: 15,7; 23,0) za bolnike, ki so po zdravljenju prejeli onkološko terapijo (43 %), in 10,5 mesecev (95-odstotni IZ: 8,6; 12,2) za tiste, ki je niso. V skupini s sorafenibom je mediano OS znašalo 17,0 mesecev (95-odstotni IZ: 14,2; 18,8) pri bolnikih, ki so po zdravljenju prejeli onkološko terapijo (51 %) in 7,9 mesecev (95-odstotni IZ: 6,6; 9,7) pri tistih, ki je niso. Mediano OS je bilo pri obeh podskupinah (z onkološkim zdravljenjem po zdravljenju ali brez njega) daljše za približno 2,5 meseca v skupini z lenvatinibom, v primerjavi s skupino s sorafenibom.

Karcinom endometrija

Učinkovitost lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom je bila raziskana v študiji 309, ki je bila randomizirana, multicentrična, odprta, z aktivno učinkovino nadzorovana študija, izvedena pri bolnicah z napredovalim EC, ki so bile predhodno zdravljene z najmanj enim režimom kemoterapije na osnovi platine, bodisi pred- ali pooperativno. Udeleženske so lahko skupno prejele do 2 terapiji, ki sta vsebovali platino, v kolikor je bila ena prejeta predoperativno ali pooperativno. Bolnice s

sarkomom endometrija (vključno s karcinosarkomom) ali bolnice z aktivno avtoimuno boleznijo ali drugo boleznijo, zaradi katere je bila potrebna imunosupresija, so bile iz študije izključene.

Randomizacija je bila stratificirana glede na status popravljanja neujemanja (MMR – *mismatch repair*) (dMMR ali pMMR [ne dMMR]) z uporabo potrjenega imunohistokemičnega testa. Stratum pMMR je bil nadalje stratificiran glede na status zmogljivosti po ECOG, geografsko regijo in anamnezo obsevanja medeničnega predela. Bolnice so bile randomizirane (1:1) v eno izmed naslednjih oblik zdravljenja:

- lenvatinib 20 mg peroralno enkrat na dan v kombinaciji s pembrolizumabom 200 mg intravensko vsake 3 tedne,
- zdravilo po izbiri raziskovalca, bodisi doksorubicin 60 mg/m² vsake 3 tedne ali paklitaksel 80 mg/m², ki se daje tedensko, 3 tedne zdravljenja/1 teden premora.

Zdravljenje z lenvatinibom in pembrolizumabom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR - *Blinded Independent Central Review*) na podlagi meril RECIST v1.1, nesprejemljive toksičnosti oz. pri pembrolizumabu največ 24 mesecev.

Zdravljenje v študiji je bilo dovoljeno nadaljevati tudi po dosegu meril RECIST za napredovanje bolezni, če je zdravnik raziskovalec presodil, da ima bolnica klinično korist in zdravljenje dobro prenaša. Skupno 121/411 (29 %) bolnic, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, je zdravljenje prejelo tudi po dosegu meril RECIST za napredovanje bolezni. Mediano trajanje zdravljenja po napredovanju bolezni je bilo 2,8 meseca. Ocena statusa tumorja je bila izvedena vsakih 8 tednov.

Skupno je bilo 827 bolnic vključenih in randomiziranih za prejemanje lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom (n = 411) ali za prejemanje zdravila po izbiri raziskovalca, tj. doksorubicina (n = 306) ali paklitaksela (n = 110). Izhodiščne značilnosti teh bolnic so bile: mediana starost 65 let (razpon od 30 do 86), 50 % starih 65 ali več; 61 % bolnic kavkazijske rase, 21 % azijske rase in 4 % temnopoltih; ECOG PS 0 (59 %) ali 1 (41 %), 84 % s statusom tumorja pMMR in 16 % s statusom tumorja dMMR. Histološki podtipi so bili endometrioidni karcinom (60 %), serozni karcinom (26 %), svetlocelični karcinom (6 %), mešani karcinom (5 %) in drugi karcinom (3 %). Vseh 827 bolnic je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje za EC: 69 % je imelo enega, 28 % je imelo dve in 3 % so imele tri ali več predhodnih sistemskih zdravljenj. 37 % bolnic je prejelo samo predhodno predoperativno ali pooperativno zdravljenje. Mediano trajanje zdravljenja v študiji je bilo 7,6 mesecev (razpon od 1 dne do 26,8 mesecev). Mediano trajanje izpostavljenosti lenvatinibu je bilo 6,9 mesecev (razpon od 1 dne do 26,8 mesecev).

Primarna cilja učinkovitosti sta bila OS in PFS (po oceni BICR z uporabo meril RECIST 1.1). Sekundarni cilj učinkovitosti je vključeval ORR po oceni BICR z uporabo meril RECIST 1.1. Pri vnaprej določeni vmesni analizi s mediano časa spremljanja 11,4 mesecev (razpon: od 0,3 do 26,9 mesecev) je študija pokazala statistično značilno pomembno izboljšanje OS in PFS v populaciji vseh udeležencev.

Rezultati učinkovitosti glede na podskupine MMR so bili skladni s splošnimi rezultati študije.

Vnaprej določena končna analiza OS s približno 16 meseci dodatnega trajanja spremljanja iz vmesne analize (skupni mediani čas spremljanja 14,7 mesecev [razpon: od 0,3 do 43,0 mesecev]) je bila izvedena brez prilagoditve zaradi multiplicitete. Rezultati učinkovitosti v populaciji vseh udeležencev so povzeti v Preglednici 9. Kaplan-Meierjeve krivulje za končno analizo OS in vmesno analizo PFS so prikazane na Slikah 3 oz. 4.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti pri karcinomu endometrija v študiji 309		
Opazovani dogodek	lenvatinib s pembrolizumabom N = 411	doksorubicin ali paklitaksel N = 416

OS		
Število (%) bolnic z dogodkom	276 (67 %)	329 (79 %)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,65 (0,55; 0,77)	
Vrednost p ^b	< 0,0001	
PFS^d		
Število (%) bolnic z dogodkom	281 (68 %)	286 (69 %)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,56 (0,47; 0,66)	
Vrednost p ^c	< 0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95-odstotni IZ)	32 % (27, 37)	15 % (11, 18)
Popolni odziv	7 %	3 %
Delni odziv	25 %	12 %
Vrednost p ^f	< 0,0001	
Trajanje odziva^d		
Mediana v mesecih ^g (razpon)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

a: na osnovi stratificiranega Coxovega regresijskega modela.

b: Enostranska nominalna vrednost p na osnovi stratificiranega testa log-rank (končna analiza). Pri vnaprej določeni vmesni analizi OS z mediano časa spremljanja 11,4 mesecev (razpon: od 0,3 do 26,9 mesecev) je bila dosežena statistično značilno pomembna superiornost za OS v primerjavi s kombinacijo lenvatiniba in pembrolizumaba z doksorubicinom ali paklitakselom (razmerje ogroženosti: 0,62 [95 % IZ: 0,51; 0,75], vrednost p < 0,0001).

c: enostranska vrednost p na osnovi stratificiranega testa log-rank.

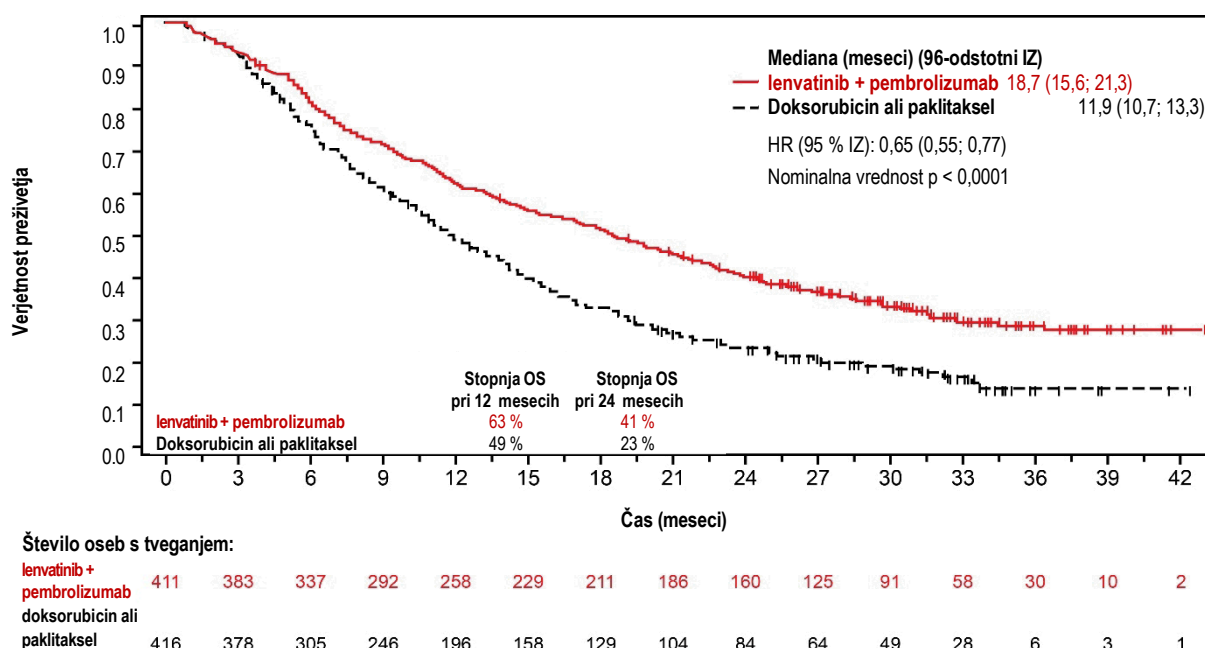
d: pri vnaprej določeni vmesni analizi.

e: odziv: najboljši objektivni odziv, kot je potrjen popolni odziv ali delni odziv.

f: na osnovi metode Miettinen in Nurminen, stratificirane glede na status zmogljivosti po lestvici ECOG, geografsko regijo in anamnezo obsevanja medeničnega predela.

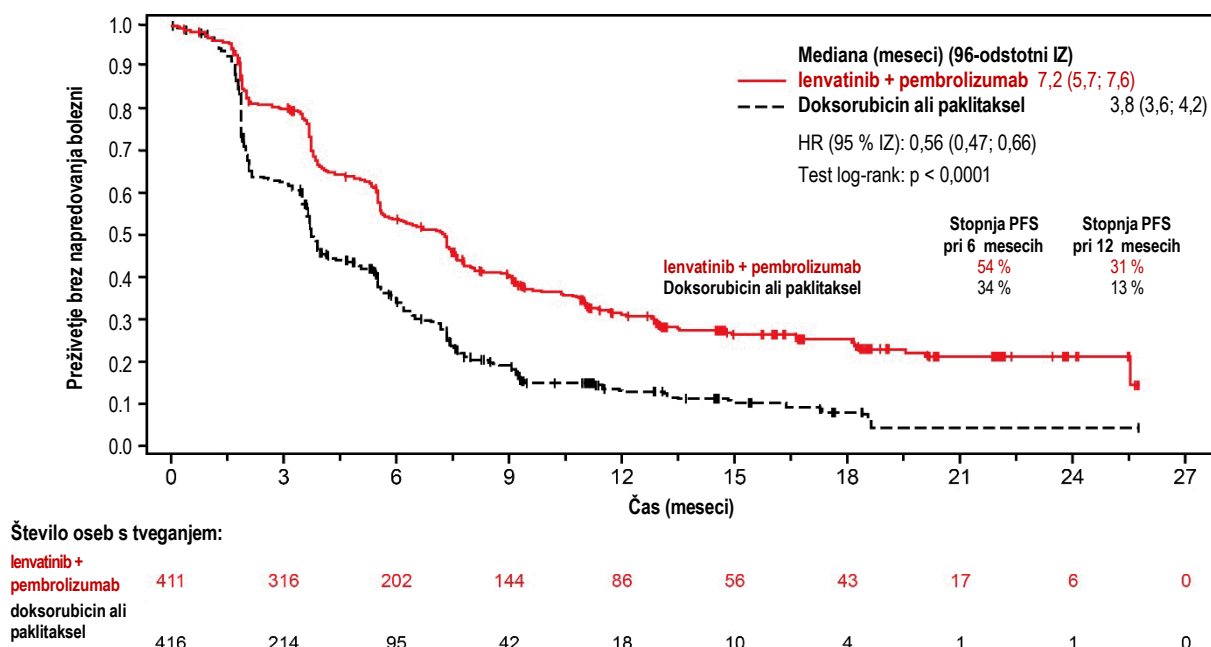
g: na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Slika 3 Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v študiji 309*



* Na podlagi končne analize, določene v protokolu

Slika 4 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni v študiji 309



Podaljšanje intervala QT

Enkratni odmerek 32 mg lenvatiniba sodeč po rezultatih temeljite študije intervala QT pri zdravih prostovoljcih ni podaljšal intervala QT/QTc, so pa o večji incidenci podaljšanja intervala QT/QTc poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z lenvatinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje hepatocelularnega karcinoma (HCC) in karcinoma endometrija (EC) (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

Pediatrične študije

Učinkovitost lenvatiniba je bila ocenjena, vendar ni bila dokazana v štirih odprtih študijah:

Študija 207 je bila odprta, multicentrična študija faze 1/2 za ugotavljanje odmerka in ocenjevanje aktivnosti lenvatiniba v monoterapiji in v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do < 18 let; od 2 do ≤ 25 let za osteosarkom) s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji. V raziskavo je bilo vključenih 97 bolnikov. V kohorto za ugotavljanje odmerka lenvatiniba v monoterapiji je bilo vključenih 23 bolnikov, ki so lenvatinib prejemali peroralno enkrat na dan v treh odmerkih (11, 14 ali 17 mg/m²). V kohorto za ugotavljanje odmerka lenvatiniba v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom je bilo vključenih 22 bolnikov, ki so prejemali lenvatinib v dveh odmerkih (11 ali 14 mg/m²). Za priporočeni odmerek lenvatiniba v monoterapiji in v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom je bil določen odmerek 14 mg/m² peroralno enkrat na dan.

V razširjeni kohorti lenvatiniba v monoterapiji pri ponovljenem ali refraktarnem DTC je bil primarni cilj učinkovitosti stopnja objektivnega odziva (ORR; popoln odziv [CR] + delni odziv [PR]). Vključen

je bil en bolnik, ki je dosegel delni idziv. V razširjenih kohortah lenvatiniba v monoterapiji in v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom pri ponovljenem ali refraktarnem osteosarkomu je bil primarni cilj učinkovitosti stopnja preživetja brez napredovanja bolezni po 4 mesecih (PFS-4); PFS-4 z binomsko oceno, ki je vključevala vseh 31 bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom v monoterapiji, je znašala 29 % (95 % IZ: 14,2; 48,0); binomska ocena PFS-4 pri vseh 20 bolnikih, ki so bili zdravljeni v razširjeni kohorti lenvatiniba v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom, pa je znašala 50 % (95 % IZ: 27,2; 72,8).

Študija 216 je bila multicentrična, odprta študija faze 1/2 z eno skupino za ugotavljanje varnosti, prenašanja in protitumorske aktivnosti lenvatiniba, danega v kombinaciji z everolimusom pri pediatričnih bolnikih (in mladih odraslih, starih ≤ 21 let) s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji, vključno s tumorji v centralnem živčevju. Vključenih in zdravljenih je bilo skupno 64 bolnikov. V fazi 1 (kombinacija zdravil za ugotavljanje odmerka) je bilo vključenih in zdravljenih 23 bolnikov: 5 z ravniyo odmerka –1 (lenvatinib 8 mg/m² in everolimus 3 mg/m²), 18 pa z ravniyo odmerka 2 (lenvatinib 11 mg/m² in everolimus 3 mg/m²). Priporočeni odmerek za kombinacijo je bil 11 mg/m² lenvatiniba in 3 mg/m² everolimusa enkrat na dan. V fazi 2 (razširjeno s kombinacijo zdravil) je bilo vključenih 41 bolnikov in zdravljenih s priporočenim odmerkom v naslednjih kohortah: Ewingov sarkom (EWS, n = 10), rabdomiosarkom (RMS, n = 20) in gliom visokega gradusa (HGG, n = 11). Primarni cilj učinkovitosti je bil stopnja objektivnega odziva (ORR) po 16 tednih pri bolnikih, primernih za oceno, na podlagi ocene raziskovalca po merilih RECIST v1.1 ali RANO (za bolnike s HGG). V kohortah EWS in HGG niso opazili objektivnega odziva; v kohorti RMS so opazili 2 delna odziva (PR) za ORR 10 % (95-% IZ: 1,2; 31,7) po 16 tednih.

Študija OLIE (študija 230) je bilo odprto, multicentrično, randomizirano, nadzorovano preskušanje faze 2 pri bolnikih (starih od 2 do ≤ 25 let) s ponovljenim ali refraktarnim osteosarkomom. Skupaj 81 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1:1 (78 zdravljenih; 39 v vsaki skupini) na lenvatinib 14 mg/m² v kombinaciji z ifosfamidom 3.000 mg/m² in etopozidom 100 mg/m² (skupina A) ali ifosfamidom 3.000 mg/m² in etopozidom 100 mg/m² (skupina B). Ifosfamid in etopozid so dajali intravensko na 1. do 3. dan vsakega 21-dnevnega cikla, in sicer največ 5 ciklov. Zdravljenje z lenvatinibom je bilo dovoljeno do napredovanja bolezni, opredeljenega v merilih RECIST v1.1, po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR), ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po merilih RECIST 1.1 po oceni BICR. Preskušanje ni pokazalo statistično značilne razlike v mediani PFS: 6,5 mesecev (95 % IZ: 5,7; 8,2) za lenvatinib v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom, v primerjavi s 5,5 mesecev (95 % IZ: 2,9; 6,5) za ifosfamid in etopozid (HR = 0,54 [95 % IZ: 0,27; 1,08]). V okviru študije 230 ni bilo mogoče zaznati statistično značilne razlike v celokupnem preživetju. Ob koncu analize študije je vrednost HR za primerjavo lenvatiniba v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom ter ifosfamida in etopozida znašala 0,93 (95 % IZ: 0,53; 1,62), z mediano celokupnega preživetja 12,4 mesecev (95 % IZ: 10,4; 19,8), v primerjavi s 17,2 mesecev (95 % IZ: 11,1; 22,3) in z mediano časa spremljanja 24,1 oziroma 29,5 mesecev.

Študija 231 je multicentrična, odprta študija košarice faze 2 za oceno protitumorske aktivnosti in varnosti pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih, starih od 2 do ≤ 21 let, s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji, vključno s EWS, RMS in HGG. Skupno je bilo 127 bolnikov vključenih in zdravljenih s priporočenim odmerkom lenvatiniba (14 mg/m²) v naslednjih kohortah: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) in drugi čvrsti tumorji (po n = 9 za difuzni gliom mediane linije, meduloblastom in ependimom; vsi drugi čvrsti tumorji n = 66). Primarni cilj učinkovitosti je bil ORR po 16 tednih pri bolnikih, primernih za oceno, na podlagi ocene raziskovalca po merilih RECIST v1.1 ali RANO (za bolnike s HGG). Pri bolnikih s HGG, difuznim gliomom mediane linije, meduloblastomom in ependimomom objektivnega odziva niso opazili. V kohortah EWS in RMS so opazili po dva delna odziva (PR) za ORR 22,2 % (95-% IZ: 2,8; 60,0) in 11,8 % (95-% IZ: 1,5; 36,4) po 16 tednih. Pet delnih odzivov (pri bolnikih s sinovialnim sarkomom [n = 2], kaposiformnim hemangioendoteliomom [n = 1], nefroblastomom, t. i. Wilmsovim tumorjem [n = 1], in svetloceličnim karcinomom [n = 1]) so opazili med vsemi drugimi čvrstimi tumorji za ORR 7,7 % (95-% IZ: 2,5; 17,0) po 16 tednih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre lenvatiniba so proučevali pri zdravih odraslih preiskovancih, odraslih preiskovancih z okvaro jeter, okvaro ledvic in s čvrstimi tumorji.

Absorpcija

Lenvatinib se po peroralnem dajanju hitro absorbira, $t_{\max}$ je navadno od 1 do 4 ure po odmerku. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije, a upočasni hitrost absorpcije. Kadar ga dajemo zdravim preiskovancem z obrokom hrane, se največje plazemske koncentracije zakasniyo za 2 uri. Absolutne biološke uporabnosti pri ljudeh niso določili, vendar podatki iz študije masnega ravnovesja kažejo, da je približno 85 %. Lenvatinib je pokazal dobro peroralno biološko uporabnost pri psih (70,4 %) in opicah (78,4 %).

Porazdelitev

In vitro vezava lenvatiniba na humane plazemske beljakovine je velika, v razponu od 98 % do 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Ta vezava je bila v glavnem na albumine z manjšo vezavo na $\alpha 1$ -kislilglikoprotein in γ -globulin.

In vitro razmerje koncentracij lenvatiniba v krvi in plazmi je bilo v mejah od 0,589 do 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

Lenvatinib je substrat za P-gp in BCRP. Lenvatinib ni substrat za OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ali izločevalno črpalko žolčnih soli BSEP.

Pri bolnikih je bila mediana navidezega volumna porazdelitve (V_z/F) prvega odmerka od 50,5 l do 92 l in je bila na splošno skladna v skupinah odmerkov od 3,2 mg do 32 mg. Podobna mediana navideznega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_z/F_{ss}) je bila tudi na splošno skladna in je znašala od 43,2 l do 121 l.

Biotransformacija

In vitro so pokazali, da je citokrom P450 3A4 prevladujoča (> 80 %) izoforma vpletena v presnovo lenvatiniba, ki poteka preko P450. Vendar so podatki *in vivo* pokazali, da so presnovne poti, ki ne potekajo preko citokroma P450, prispevale pomemben delež k celotni presnovi lenvatiniba. Zato so *in vivo* spodbujevalci in zaviralci CYP 3A4 imeli minimalen učinek na izpostavljenost lenvatinibu (glejte poglavje 4.5).

V človeških jetrnih mikrosomih so ugotovili, da je poglavitni presnovek demetilirana oblika lenvatiniba (M2). M2' in M3', poglavitna presnovka v človeškem blatu, sta nastala iz M2 oziroma lenvatiniba z aldehydno oksidazo.

V vzorcih plazme, odvzetih do 24 ur po dajanju zdravila, je lenvatinib predstavljal 97 % radioaktivnosti v radiokromatogramih plazme, presnovek M2 pa je predstavljal še dodatna 2,5 %. Na podlagi $AUC_{(0-\infty)}$ je lenvatinib predstavljal 60 % oziroma 64 % celotne radioaktivnosti v plazmi oziroma krvi.

Podatki iz študije masnega ravnovesja/izločanja pri ljudeh kažejo, da se lenvatinib pri ljudeh intenzivno presnavlja. Ugotovili so, da so poglavitne presnovne poti pri ljudeh oksidacija z aldehydno oksidazo, demetilacija s CYP3A4, konjugacija z glutationom z odstranitvijo O-arilne skupine (klorofenilni del molekule) in kombinacije teh presnovnih poti, ki jim sledijo nadaljnje biotransformacije (npr. glukuronidacija, hidroliza glutationskega dela molekule, razgradnja cisteinskega dela molekule in intramolekulska prerazporeditev cisteinilglicinskih in cisteinskih konjugatov s poznejšo dimerizacijo). Te presnovne poti *in vivo* se ujemajo s podatki, ki so jih dale študije *in vitro* s človeškimi biomateriali.

Študije prenašalcev in vitro

Za prenašalce OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 in BSEP so klinično pomembno inhibicijo izključili na podlagi meje $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{nevezan}}$.

Lenvatinib je pokazal minimalno ali nikakršno inhibicijsko aktivnost proti prenašalskim aktivnostim, ki jih posreduje P-gp in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*). Prav tako niso opazili nikakršne indukcije ekspresije mRNA P-gp.

Lenvatinib je pokazal minimalen ali nikakršen inhibicijski učinek na OATP1B3 in MATE2-K. Lenvatinib šibko inhibira MATE1. V citosolu človeških jeter lenvatinib ni zaviral aktivnosti aldehidne oksidaze.

Izločanje

Koncentracije v plazmi se po $C_{\max}$ zmanjšujejo bieksponencialno. Povprečna končna eksponencialna razpolovna doba lenvatiniba je približno 28 ur.

Po dajanju radioaktivno označenega lenvatiniba 6 bolnikom s čvrstimi tumorji se je približno dve tretjini oziroma ena četrtnina radioaktivnega označevalca odstranila iz telesa z blatom oziroma urinom. Kot analit v izločkih je prevladoval presnovek M3 (~17 % odmerka), presnovkov M2' (~11 % odmerka) in M2 (~4,4 % odmerka) je bilo manj.

Linearnost/nelinearnost

Proporcionalnost odmerku in akumulacija

Pri bolnikih s čvrstimi tumorji, ki so prejeli enkratne in večkratne odmerke lenvatiniba enkrat na dan, se je izpostavljenost lenvatinibu ($C_{\max}$ in AUC) povečala neposredno sorazmerno danemu odmerku v območju od 3,2 do 32 mg enkrat na dan.

Lenvatinib kaže v stanju dinamičnega ravnovesja minimalno kopičenje. V tem območju je mediana indeksa kopičenja (Rac) segala od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg). Vrednost Rac pri bolnikih s HCC z blago in zmerno okvaro jeter je bila podobna vrednosti, ki je bila opisan pri drugih čvrstih tumorjih.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Farmakokinetiko lenvatiniba so ovrednotili po enkratnem 10-miligramskem odmerku pri 6 preiskovancih z blago in pri 6 preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A oziroma Child-Pugh B). Petmiligramski odmerek so ovrednotili pri 6 preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). Osem zdravih, demografsko podobnih preiskovancev je služilo kot kontrola in prejelo 10-miligramski odmerek. Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi za odmere popravljenih podatkov AUC_{0-t} in AUC_{0-inf} je bila 119 %, 107 % oziroma 180 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter. Ugotovilo se je, da je v plazmi preiskovancev z okvaro jeter vezava na plazemske beljakovine podobna vezavi pri ustreznih zdravih preiskovancih, odvisnost od koncentracije pa ni bila opažena. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

Podatkov pri bolnikih s HCC s Child-Pugh B (zmerna okvara jeter, 3 bolniki, zdravljeni z lenvatinibom v ključni študiji) je premalo, podatkov pri bolnikih s HCC s Child-Pugh C (huda okvara jeter) pa ni na voljo. Ker se lenvatinib pretežno izloča s presnovo v jetrih, se pri teh bolnikih lahko izpostavljenost lenvatinibu poveča.

Mediana razpolovne dobe je bila pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter, pa tudi pri

tistih z normalno funkcijo jeter primerljiva in je bila v razponu od 26 ur do 31 ur. Delež odmerka lenvatiniba, izločenega v urinu je bil v vseh kohortah majhen ($< 2,16\%$ v zdravljenih kohortah).

Okvara ledvic

Farmakokinetiko lenvatiniba po enkratnem 24-miligramskem odmerku so ovrednotili pri 6 preiskovancih z blago, 6 preiskovancih z zmerno in pri 6 preiskovancih s hudo okvaro ledvic in rezultate primerjali z 8 zdravimi, demografsko podobnimi preiskovanci. Preiskovancev z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali.

Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi podatkov AUC_{0-inf} je bila 101 %, 90 % oziroma 122 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic. Ugotovilo se je, da je v plazmi preiskovancev z okvaro ledvic vezava na plazemske beljakovine podobna vezavi pri ustreznih zdravih preiskovancih, odvisnost od koncentracije pa ni bila opažena. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

Starost, spol, telesna masa, rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikov, ki so prejeli do 24 mg lenvatiniba enkrat na dan, starost, spol, telesna masa in rasa (Japonci v primerjavi z drugimi, kavkazijci v primerjavi z drugimi) niso klinično pomembno vplivali na očistek (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 12 let, ki je vključevala podatke 3 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do < 3 let, 28 pediatričnih bolnikov, starih od ≥ 3 do < 6 let, in 89 pediatričnih bolnikov, starih od 6 do ≤ 12 let, iz pediatričnega programa lenvatiniba, je na peroralni očistek lenvatiniba (CL/F) vplivala telesna masa, ne pa starost. Predvidene ravni izpostavljenosti v smislu površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{ss}) pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerek 14 mg/m^2 , so bile primerljive z ravnmi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli fiksni odmerek 24 mg. V teh študijah ni bilo očitnih razlik v farmakokinetiki učinkovine lenvatiniba med otroki (od 2 do 12 let), mladostniki in mladimi odraslimi bolniki s preučevanimi vrstami tumorjev, vendar je podatkov pri otrocih razmeroma malo za dokončne zaključke (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (do 39 tednov) je lenvatinib povzročal toksikološke spremembe v različnih organih in tkivih, ki so bile povezane s pričakovanimi farmakološkimi učinki lenvatiniba, vključno z glomerulopatijo, testikularno hipocelularnostjo, atrezijo ovarijskih foliklov, spremembami na prebavilih, spremembami na kosteh, spremembami nadledvičnic (pri podganah in psih) in arterijskimi (arterijska fibrinoidna nekroza, degeneracija medije ali krvavitev) lezijami pri podganah, psih in opicah *Cynomolgus*. Pri podganah, psih in opicah so opazili tudi povečano aktivnost transaminaz, povezano z znaki hepatotoksičnosti. Pri vseh raziskovanih živalskih vrstah so opazili reverzibilnost toksikoloških sprememb ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

Genotoksičnost

Lenvatinib ni bil genotoksičen.

Študij kancerogenosti za lenvatinib niso opravili.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Z lenvatinibom niso opravili specifičnih študij na živalih za oceno učinka na plodnost. Vendar so

opazili testikularne (hipocelularnost seminiferne epitelija) in ovarijske (folikularna atrezija) spremembe v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri živalih, pri izpostavljenostih, ki so bile 11-krat do 15-krat večje (podgana) ali 0,6-krat do 7-krat večje (opica) od predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za ljudi. Te ugotovitve so bile reverzibilne ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

Dajanje lenvatiniba med organogenezo je povzročilo smrtnost zarodkov in teratogenost pri podganah (fetalne zunanje in skeletne anomalije) pri izpostavljenostih, manjših od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za človeka, in kuncih (fetalne zunanje, visceralne ali skeletne anomalije) na podlagi velikosti telesne površine; mg/m² pri največjem toleriranem odmerku za človeka. Te ugotovitve kažejo, da ima lenvatinib teratogen potencial, ki je verjetno povezan s farmakološko aktivnostjo lenvatiniba kot antiangiogenega sredstva.

Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan.

Študije toksičnosti na mladih živalih

Smrtnost je bila toksičnost, ki je omejevala odmerke pri mladih podganah, pri katerih se je odmerjanje začelo na postnatalni dan (PND) 7 ali PND21 in so jo opazovali pri izpostavljenostih, ki so bile 125-krat oziroma 12-krat manjše od izpostavljenosti, pri kateri so ugotavljali smrtnost pri odraslih podganah, kar kaže, da občutljivost za toksičnost raste s padanjem starosti. Zato lahko smrtnost pripišemo zapletom, povezanim s primarnimi duodenalnimi lezijami, z možnim prispevkom dodatnih toksičnosti v nezrelih ciljnih organih.

Toksičnost lenvatiniba je bila izrazitejša pri mlajših podganah (odmerjanje se je začelo na PND7) kot pri tistih, pri katerih se je odmerjanje začelo na PND21; smrtnost in nekatere toksičnosti so prej opazili pri mladih podganah pri odmerku 10 mg/kg v primerjavi z odraslimi podganami, ki so prejemale enako raven odmerkov. Pri mladih podganah so opazili tudi upočasnitev rasti, sekundarno zakasnitev telesnega razvoja in lezije, ki jih lahko pripišemo farmakološkemu učinkom (sekalci, stegenica [epifizna rastna plošča], ledvice, nadledvičnice in dvanajstnik).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

natrijev hidrogenkarbonat
manitol
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
malo substituirana hidroksipropilceluloza
smukec

Ovojnica kapsule 4 mg:

hipromeloza
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

Ovojnica kapsule 10 mg:

hipromeloza
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

Pokrovček kapsule:

hipromeloza

črni železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo:

šelak

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena kartonska škatla vsebuje 30, 60 ali 90 trdih kapsul v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija ali 30x1, 60x1 ali 90x1 trdo kapsulo v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija.

Ena kartonska škatla vsebuje 30, 60 ali 90 trdih kapsul v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC/PE/aluminija s sušilnim sredstvom ali 30x1, 60x1 ali 90x1 trdo kapsulo v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz poliamida/aluminija/PVC/PE/aluminija s sušilnim sredstvom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Skrbniki bolnikov ne smejo odpirati kapsul, da se izognejo večkratnemu izpostavljanju vsebini kapsul.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lenvatinib Sandoz 4 mg trde kapsule: H/25/03247/001-006

Lenvatinib Sandoz 10 mg trde kapsule: H/25/03247/007-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 12. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 7. 2025