

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Syltezib 4 mg tvrdé tobolky
Syltezib 10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Syltezib 4 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenvatinib-besilát, což odpovídá 4 mg lenvatinibu.

Syltezib 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenvatinib-besilát, což odpovídá 10 mg lenvatinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Syltezib 4 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 4 (přibližně 14,3 mm) s karamelovým neprůhledným tělem a karamelovým neprůhledným víčkem, s potiskem „L7VB“ nad „4“.

Syltezib 10 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka velikosti 4 (přibližně 14,3 mm) se sytě žlutým neprůhledným tělem a karamelovým neprůhledným víčkem, s potiskem „L7VB“ nad „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Syltezib je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem ledvin (*renal cell carcinoma*, RCC):

- v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby (viz bod 5.1).
- v kombinaci s everolimem po jedné předcházející léčbě cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat a vést lékař se zkušenostmi s onkologickou léčbou.

Dávkování

Syltezib v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby

Doporučená dávka lenvatinibu je 20 mg (dvě 10mg tobolky) perorálně jednou denně v kombinaci s pembrolizumabem buď 200 mg každé 3 týdny, nebo 400 mg každých 6 týdnů podávaném ve formě intravenózní infuze po dobu 30 minut. Denní dávka lenvatinibu má být upravena dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity. Léčba lenvatinibem má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Léčba pembrolizumabem má pokračovat do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po maximální délku léčby, jak je uvedeno pro pembrolizumab.

Úplné informace týkající se dávkování pembrolizumabu jsou dostupné v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pembrolizumabu.

Syltežib v kombinaci s everolimem jako druhá linie léčby

Doporučená denní dávka lenvatinibu je 18 mg (jedna 10mg tobolka a dvě 4mg tobolky) perorálně jednou denně v kombinaci s 5 mg everolimu jednou denně. Denní dávky lenvatinibu a, pokud je to nezbytné, everolimu mají být upraveny dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity.

Úplné informace týkající se dávkování everolimu jsou dostupné v SmPC everolimu.

Vynechá-li pacient dávku lenvatinibu a nebude-li ji moci užít v průběhu 12 hodin, musí tuto dávku vynechat a další dávku užít v obvyklé době podání.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává klinický přínos nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Úprava dávkování a ukončení léčby lenvatinibem

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat přerušeni léčby, úpravu dávkování nebo ukončení léčby lenvatinibem (viz bod 4.4). Lehké až středně těžké nežádoucí účinky (např. 1. nebo 2. stupeň) zpravidla vyžadují přerušeni léčby lenvatinibem pouze v případě, že pacient léčbu netoleruje ani po její optimalizaci. Závažné (např. 3. stupeň) nebo netolerovatelné nežádoucí účinky vyžadují přerušeni léčby lenvatinibem, dokud se stav nezlepší na 0. až 1. stupeň nebo výchozí stav.

Před jakýmkoliv přerušeni léčby nebo snížením dávky lenvatinibu má být zahájena optimální léčba nauzey, zvracení a průjmu; gastrointestinální toxicitu je třeba aktivně léčit, aby se snížilo riziko rozvoje poruchy funkce ledvin nebo renálního selhání (viz bod 4.4).

Při toxicitě související s užíváním lenvatinibu (viz tabulka 2) se po odeznění/zlepšení nežádoucích účinků na 0. až 1. stupeň nebo výchozí stav má v léčbě pokračovat sníženou dávkou lenvatinibu tak, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Úprava dávkování z doporučené denní dávky lenvatinibu^a		
	Dávka lenvatinibu v kombinaci s pembrolizumabem	Dávka lenvatinibu v kombinaci s everolimem
Doporučená denní dávka	20 mg perorálně jednou denně (dvě 10mg tobolky)	18 mg perorálně jednou denně (jedna 10mg tobolka + dvě 4mg tobolky)
První snížení dávky	14 mg perorálně jednou denně (jedna 10mg tobolka + jedna 4mg tobolka)	14 mg perorálně jednou denně (jedna 10mg tobolka + jedna 4mg tobolka)
Druhé snížení dávky	10 mg perorálně jednou denně (jedna 10mg tobolka)	10 mg perorálně jednou denně (jedna 10mg tobolka)

Třetí snížení dávky	8 mg perorálně jednou denně (dvě 4mg tablety)	8 mg perorálně jednou denně (dvě 4mg tablety)
^a O dávkách do 8 mg jsou k dispozici pouze omezené údaje		

Pokud se používá v kombinaci s pembrolizumabem, má se léčba jedním nebo oběma léčivými přípravky podle potřeby přerušit. Podle potřeby se má podávání lenvatinibu přerušit, ukončit nebo snížit jeho dávku. Léčbu pembrolizumabem přerušte nebo ukončete v souladu s pokyny v SmPC pembrolizumabu. Snížení dávky pembrolizumabu se nedoporučuje.

Při toxicitě, u které se předpokládá, že má spojitost s užíváním everolimu, má být léčba přerušena, dávkování sníženo na užívání obden nebo má být léčba zcela ukončena (viz doporučení pro úpravu dávky týkající se specifických nežádoucích účinků v SmPC everolimu).

Při toxicitě, u které se předpokládá, že má spojitost s užíváním lenvatinibu i everolimu, se má snižovat nejprve dávka lenvatinibu (viz tabulka 1) a pak everolimu.

Veškerou léčbu je nutné ukončit v případě život ohrožujících reakcí (např. 4. stupeň) s výjimkou laboratorních abnormalit, které byly posouzeny jako život neohrožující, a v tom případě je lze zvládnout stejně jako závažné reakce (např. 3. stupeň).

Stupně se zakládají na obecných terminologických kritériích Národního institutu pro zhoubné nádory (*National Cancer Institute, NCI*) definujících nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky vyžadující úpravu dávkování lenvatinibu			
Nežádoucí účinek	Závažnost	Postup	Úprava dávkování a pokračování v užívání lenvatinibu
Hypertenze	Hypertenze 3. stupeň (navzdory její optimální léčbě)	Přerušte	Po odeznění na 0., 1. nebo 2. stupeň. Viz podrobný návod v tabulce 3 v bodě 4.4.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
Proteinurie	≥ 2 g/24 hodin	Přerušte	Po odeznění na méně než 2 g/24 hodin.
Nefrotický syndrom	-----	Ukončete	Nepokračujte
Porucha funkce ledvin a renální selhání	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň *	Ukončete	Nepokračujte
Srdeční dysfunkce	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
PRES/RPLS	Všechny stupně	Přerušte	Zvažte pokračování v léčbě při snížené dávce po odeznění na 0.-1. stupeň
Hepatotoxicita	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.

	4. stupeň *	Ukončete	Nepokračujte
Arteriální tromboembolie	Všechny stupně	Ukončete	Nepokračujte
Krvácení	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
Gastrointestinální perforace nebo píštěl	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
Píštěl mimo GIT	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte
Prodloužení QT intervalu	> 500 ms	Přerušte	Po odeznění na < 480 ms nebo výchozí stav.
Průjem	3. stupeň	Přerušte	Po odeznění na 0.-1. stupeň nebo výchozí stav.
	4. stupeň (navzdory odpovídající léčbě)	Ukončete	Nepokračujte
* Laboratorní abnormality 4. stupně, které byly posouzeny jako život neohrožující, lze léčit stejně jako závažné reakce (např. 3. stupeň).			

Zvláštní populace

Informace týkající se klinické zkušenosti s kombinovanou léčbou lenvatinibem a pembrolizumabem jsou uvedeny v bodu 4.8.

Zdá se, že pacienti ve věku od 65 let s hypertenzí na počátku léčby nebo s poruchou funkce ledvin mají sníženou toleranci lenvatinibu (viz bod 4.8).

Pro většinu ze zvláštních populací nejsou dostupné údaje týkající se kombinace lenvatinibu a everolimu. Následující informace jsou odvozeny z klinických zkušeností při podávání lenvatinibu v monoterapii u pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy (*differentiated thyroid carcinoma* – DTC; viz SmPC lenvatinibu v indikaci diferencovaný karcinom štítné žlázy, hepatocelulární karcinom a karcinom endometria).

U všech ostatních pacientů, kteří nemají těžkou poruchu funkce jater nebo ledvin (viz níže), se má léčba zahájit doporučenou dávkou 20 mg lenvatinibu denně s pembrolizumabem nebo 18 mg lenvatinibu s 5 mg everolimu jednou denně, jak je indikováno, a následně má být dávka upravena v závislosti na individuální snášenlivosti.

Pacienti s hypertenzí

Před zahájením léčby lenvatinibem je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku a v průběhu léčby jej pravidelně kontrolovat (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti s poruchou funkce jater

O podávání kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem pacientům s poruchou funkce jater jsou dostupné pouze omezené údaje. U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná podle funkce jater žádná úprava počáteční dávky této kombinace. U pacientů s těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce

jater je doporučená počáteční dávka lenvatinibu 10 mg užívaná jednou denně. Dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater naleznete v SmPC pembrolizumabu. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. Tato kombinace se má používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případě, že předpokládaný přínos léčby převáží nad riziky (viz bod 4.8).

Nejsou dostupné údaje týkající se podávání kombinace lenvatinibu s everolimem pacientům s poruchou funkce jater. U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava počáteční dávky této kombinace podle funkce jater. U pacientů s těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater je doporučená počáteční dávka lenvatinibu 10 mg užívaná jednou denně v kombinaci s dávkou everolimu doporučenou pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater dle souhrnu údajů o přípravku pro everolimus. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. Tato kombinace se má používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případě, že předpokládaný přínos léčby převáží nad riziky (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava počáteční dávky podle funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučená počáteční dávka 10 mg lenvatinibu užívaná jednou denně. Dávkování pro pacienty s poruchou funkce ledvin naleznete v SmPC pembrolizumabu nebo everolimu. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. Nebyly provedeny studie u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění, a proto se používání lenvatinibu u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.8).

Starší populace

Není nutná žádná úprava počáteční dávky podle věku. O používání tohoto přípravku u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lenvatinibu u dětí ve věku od 2 do < 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Z důvodu bezpečnostních rizik identifikovaných ve studiích na zvířatech se lenvatinib nemá používat u dětí ve věku do 2 let (viz bod 5.3).

Etnický původ

Není nutná žádná úprava počáteční dávky podle etnického původu (viz bod 5.2). V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodu 4.8.

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 60 kg

Není nutná žádná úprava počáteční dávky podle tělesné hmotnosti. O léčbě lenvatinibem v kombinaci s everolimem u pacientů s RCC a s tělesnou hmotností nižší než 60 kg jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 4.8).

Stav výkonnosti

Pacienti se skóre ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) o hodnotě 2 nebo vyšší byli vyloučeni z RCC studie 205 (viz bod 5.1). Pacienti s KPS (*Karnofsky Performance Status*) < 70 byli ze studie 307 (CLEAR) vyloučeni. Přínos a rizika léčby nebyly u těchto pacientů hodnoceny.

Způsob podání

Lenvatinib je určen k perorálnímu podání. Tobolky se mají užívat s jídlem nebo bez jídla každý den přibližně ve stejnou denní dobu (viz bod 5.2). Pečovatelé nesmí tobolky otevírat, aby se zabránilo jejich opakované expozici obsahu tobolky.

Tobolky lenvatinibu lze spolknout celé a zapít vodou. U pacientů s obtížemi při polykání mají být použity jiné léky obsahující lenvatinib.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena hypertenze, která se obvykle objevovala v počáteční fázi léčby (viz bod 4.8). Před zahájením léčby lenvatinibem je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku, a pokud je známo, že pacient má hypertenzi, má být takový pacient léčen stabilní dávkou antihypertenziv po dobu alespoň 1 týdne před léčbou lenvatinibem. Byly hlášeny závažné komplikace nedostatečně kontrolované hypertenze, včetně aortální disekce. Je důležité včasné zjištění a účinná léčba hypertenze, aby byla minimalizována potřeba přerušit léčbu a snížit dávku lenvatinibu. S podáváním antihypertenziv se má začít, jakmile je potvrzen zvýšený krevní tlak. Krevní tlak je třeba sledovat po 1 týdnu léčby lenvatinibem, následně každé 2 týdny po dobu prvních 2 měsíců a poté jednou za měsíc. Výběr antihypertenzní léčby má být přizpůsoben klinické situaci pacienta a má probíhat podle standardní lékařské praxe. U pacientů, kteří byli dříve normotenzní, se má při zjištění zvýšeného krevního tlaku začít s monoterapií jednou ze tříd antihypertenziv. U pacientů, kteří již užívají antihypertenzní léčivý přípravek, je možné zvýšit dávku užívaného přípravku nebo, pokud je to vhodné, lze přidat jeden nebo více přípravků z jiné třídy antihypertenziv. V případě potřeby zahajte léčbu hypertenze postupem doporučeným v tabulce 3.

Hodnota krevního tlaku (TK)	Doporučený postup
Systolický TK ≥ 140 mmHg až < 160 mmHg nebo diastolický TK ≥ 90 mmHg až < 100 mmHg	Pokračujte v podávání lenvatinibu a zahajte antihypertenzní léčbu, nebyla-li již zahájena. NEBO Pokračujte v podávání lenvatinibu a zvyšte dávku stávající antihypertenzní léčby nebo zahajte léčbu dalšími antihypertenzivy.
Systolický TK ≥ 160 mmHg nebo diastolický TK ≥ 100 mmHg navzdory optimální léčbě antihypertenzivy	1. Přerušete léčbu lenvatinibem. 2. Bude-li systolický TK ≤ 150 mmHg a diastolický TK ≤ 95 mmHg a pacient bude užívat stabilní dávku antihypertenzní léčby po dobu minimálně 48 hodin, obnovte léčbu lenvatinibem ve snížené dávce (viz bod 4.2).
Život ohrožující stavy (maligní hypertenze, neurologický deficit nebo hypertenzní krize)	Je indikována okamžitá intervence. Přerušete podávání lenvatinibu a zahajte odpovídající léčbu.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání lenvatinibu toto riziko pečlivě zvážit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby lenvatinibem a ještě jeden měsíc po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). V současné době není známo, zda lenvatinib v kombinaci s perorální antikoncepcí zvyšuje riziko tromboembolických příhod.

Proteinurie

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena proteinurie, která se obvykle objevovala v počáteční fázi léčby (viz bod 4.8). Je třeba pravidelně sledovat množství bílkovin v moči. Bude-li testovací proužek indikovat proteinurii $\geq 2+$, může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2). U pacientů léčených lenvatinibem byly hlášeny případy nefrotického syndromu. Léčba lenvatinibem se má v případě nefrotického syndromu ukončit.

Porucha funkce ledvin a renální selhání

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena porucha funkce ledvin a renální selhání (viz bod 4.8). Primárním identifikovaným rizikovým faktorem byla dehydratace a/nebo hypovolemie následkem gastrointestinální toxicity. Gastrointestinální toxicitu je třeba aktivně léčit, aby se snížilo riziko rozvoje poruchy funkce ledvin nebo renálního selhání. U pacientů užívajících přípravky působící na renin-angiotenzin aldosteronový systém je zapotřebí dbát opatrnosti vzhledem k možnému vyššímu riziku akutního renálního selhání při kombinované léčbě. Může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné počáteční dávku lenvatinibu upravit (viz body 4.2 a 5.2).

Srdeční dysfunkce

U pacientů léčených lenvatinibem bylo hlášeno srdeční selhání ($< 1\%$) a snížená ejekční frakce levé srdeční komory (viz bod 4.8). U pacientů je nutné sledovat klinické příznaky nebo známky srdeční dekompenzace, neboť může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) / syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (*reversible posterior leucoencephalopathy syndrome, RPLS*)

U pacientů léčených lenvatinibem byl hlášen PRES (rovněž známý jako RPLS) ($< 1\%$; viz bod 4.8). PRES je neurologická porucha, která se může projevat bolestmi hlavy, epileptickými záchvaty, letargií, zmateností, změněnou mentální funkcí, slepotou a jinými poruchami vidění nebo neurologickými poruchami. Může být přítomna lehká až těžká hypertenze. Pro potvrzení diagnózy PRES je nutné vyšetření pomocí magnetické rezonance. Je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku (viz bod 4.4, Hypertenze). U pacientů se známkami nebo příznaky PRES může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita

Nežádoucí účinky související s játry, které byly nejčastěji hlášeny u pacientů léčených lenvatinibem, zahrnovaly zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy a zvýšení bilirubinu v krvi. U pacientů léčených lenvatinibem bylo hlášeno selhání jater a akutní hepatitida ($< 1\%$; viz bod 4.8). Případy selhání jater byly zpravidla hlášeny u pacientů s progresivními jaterními metastázami.

Funkční jaterní testy je nutné sledovat před zahájením léčby, následně každé 2 týdny po dobu prvních 2 měsíců a poté v průběhu léčby jednou za měsíc. V případě hepatotoxicity může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutné počáteční dávku lenvatinibu upravit (viz body 4.2 a 5.2).

Arteriální tromboembolie

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena arteriální tromboembolie (cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka a infarkt myokardu) (viz bod 4.8). Lenvatinib nebyl hodnocen u pacientů, u kterých se vyskytla arteriální tromboembolie v předcházejících 6 měsících, a proto je třeba jej u takových pacientů používat s opatrností. Rozhodnutí o léčbě má vycházet z posouzení přínosů a rizik u každého pacienta. Léčba lenvatinibem se má ukončit po arteriální trombotické příhodě.

Krvácení

Závažné krvácení související s nádorem, včetně fatálních hemoragických příhod, se objevilo v klinických studiích a bylo hlášeno po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.8). Během sledování po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy závažného a fatálního krvácení z karotid u pacientů s anaplastickým karcinomem štítné žlázy (*anaplastic thyroid carcinoma*, ATC) častěji než u pacientů s DTC nebo jiným typem nádoru. Stupeň invaze/infiltrace nádoru do velkých cév (např. karotid) se má zvážit kvůli potenciálnímu riziku závažného krvácení spojeného se zmenšením/nekrózou nádoru po terapii lenvatinibem. Některé případy krvácení se objevily sekundárně po zmenšení nádoru a vytvoření píštěle, např. tracheozofageální píštěle. U některých pacientů s mozkovými metastázami nebo bez mozkových metastáz byly hlášeny případy fatálního intrakraniálního krvácení. Také byly hlášeny případy krvácení v jiných částech těla než mozku (např. v trachee, v břišní dutině, v plicích).

V případě krvácení může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu ukončit (viz bod 4.2, tabulka 2).

Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena gastrointestinální perforace a píštěle (viz bod 4.8). Ve většině případů se gastrointestinální perforace a píštěle objevily u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předchozí operace nebo radioterapie. V případě gastrointestinální perforace nebo píštělí může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

Píštěl mimo gastrointestinální trakt

U pacientů léčených lenvatinibem může být zvýšené riziko vzniku píštělí. Během klinických studií a po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy tvorby píštělí nebo jejich rozšíření, které zahrnovaly jiné části těla než žaludek nebo střeva (např. píštělí tracheálních, tracheozofageálních, ezofageálních, kožních, postihujících ženské pohlavní ústrojí). Kromě toho byl hlášen pneumotorax s jasným průkazem bronchopleurální píštěle nebo bez tohoto průkazu. Některá hlášení píštěle a pneumotoraxu byla spojena s regresí nádoru nebo nekrózou. Další přispívající rizikové faktory mohou být předchozí operace a radioterapie. Riziko pneumotoraxu mohou zvyšovat také plicní metastázy. U pacientů s píštělí se nemá zahájit podávání lenvatinibu, aby nedošlo ke zhoršení stavu, a podávání lenvatinibu se má trvale ukončit u pacientů s ezofageálním nebo tracheobronchiálním postižením a jakoukoli píštělí 4. stupně (viz bod 4.2); ohledně přerušení a úpravy dávkování při řešení jiných příhod jsou dostupné omezené informace, ale bylo pozorováno zhoršení některých případů a je třeba dbát opatrnosti. Lenvatinib může jako další látky ze stejné třídy nepříznivě ovlivnit proces hojení ran.

Prodloužení QT intervalu

Prodloužení QT/QTc intervalu bylo u pacientů léčených lenvatinibem hlášeno s vyšší incidencí než u pacientů léčených placebem (viz bod 4.8). U všech pacientů je třeba sledovat elektrokardiogramy, přičemž zvláštní pozornost se má věnovat pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT, s městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, včetně antiarytmik třídy Ia a III. Podávání lenvatinibu se musí přerušit v případě rozvoje prodloužení QT intervalu na více než 500 ms. V léčbě lenvatinibem se má pokračovat se sníženou dávkou, když se upraví prodloužení QTc na < 480 ms nebo výchozí hladinu.

Elektrolytové poruchy, jako například hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie, zvyšují riziko prodloužení QT intervalu, a proto je u všech pacientů před zahájením léčby a poté pravidelně v průběhu léčby nutné monitorovat a korigovat abnormální hladiny elektrolytů. V průběhu léčby se má se zvážit pravidelné sledování EKG a elektrolytů (hořčíku, draslíku a vápníku). Hladina vápníku v krvi se musí sledovat nejméně jednou měsíčně a vápník se musí během léčby lenvatinibem v případě potřeby doplňovat. Podávání lenvatinibu se musí přerušit nebo se musí upravit dávkování v závislosti na závažnosti, přítomnosti změn EKG a přetrvávající hypokalcemii.

Porucha suprese tyreostimulačního hormonu / Porucha funkce štítné žlázy

Hypothyreóza byla hlášena u pacientů léčených lenvatinibem (viz bod 4.8). Funkce štítné žlázy se má monitorovat před zahájením léčby lenvatinibem a také pravidelně během této léčby. Hypothyreóza se léčí podle standardní lékařské praxe, aby se zachoval eutyroidní stav.

Lenvatinib narušuje exogenní supresi štítné žlázy (viz bod 4.8). Je třeba pravidelně kontrolovat hladiny tyreostimulačního hormonu (*thyroid stimulating hormone*, TSH) a upravit podávání tyreoidálních hormonů, aby se dosáhlo přiměřené hladiny TSH podle léčebného cíle pacienta.

Průjem

U pacientů léčených lenvatinibem byl často hlášen průjem, který se obvykle objevoval v počáteční fázi léčby (viz bod 4.8). Aby se předešlo dehydrataci, je třeba okamžitě zahájit odpovídající léčbu průjmu. Podávání lenvatinibu se musí přerušit v případě přetrvávání průjmu 4. stupně navzdory poskytnutí odpovídající léčby.

Komplikace hojení ran

Nebyly provedeny žádné studie účinku lenvatinibu na hojení ran. U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena porucha hojení ran. U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok je třeba zvážit dočasné přerušování podávání lenvatinibu. Klinické zkušenosti týkající se načasování opětovného zahájení podávání lenvatinibu po velkém chirurgickém zákroku jsou omezené. Proto má být rozhodnutí znovu zahájit podávání lenvatinibu po velkém chirurgickém zákroku založeno na klinickém posouzení dostatečného zhojení rány.

Osteonekróza čelisti (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ)

U pacientů léčených lenvatinibem byla pozorována ONJ. Některé případy byly hlášeny u pacientů, kteří podstoupili v minulosti nebo užívali jako souběžnou léčbu antiresorpční terapii kostí a/nebo jiné inhibitory angiogeneze, např. bevacizumab, TKI, inhibitory mTOR. Je proto třeba postupovat opatrně, pokud je lenvatinib používán současně nebo následně po antiresorpční terapii a/nebo jiných inhibitorech angiogeneze.

Invasivní zubařské zákroky jsou identifikovány jako rizikový faktor. Před léčbou lenvatinibem je třeba zvážit zubní vyšetření a vhodné preventivní zubařské ošetření. U pacientů, kteří užívali nebo užívají intravenózní bisfosfonáty, je třeba se vyhnout zubařským zákrokům, pokud je to možné (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu (*tumour lysis syndrome*, TLS)

Lenvatinib může způsobit TLS, což může mít fatální následky. Mezi rizikové faktory TLS patří mimo jiné vysoká nádorová zátěž, preexistující porucha funkce ledvin a dehydratace. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat, léčit dle klinické indikace a je u nich třeba zvážit profylaktickou hydrataci.

Zvláštní populace

U pacientů jiného než europoidního či asijského etnického původu a u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou dostupné omezené údaje. Vzhledem ke snížené snášenlivosti lenvatinibu u pacientů asijského etnika a u starších pacientů (viz bod 4.8) se má lenvatinib používat u těchto pacientů s opatrností.

Neexistují žádné údaje o použití lenvatinibu ihned po sorafenibu nebo jiné protinádorové léčbě a může existovat riziko aditivních toxicit, pokud mezi léčbami není dodrženo přiměřené vymývací (wash out) období. Minimální vymývací období v klinických studiích bylo 4 týdny.

Sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na lenvatinib

Chemoterapeutika

Současné podání lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemělo žádný významný vliv na farmakokinetiku jakékoli z těchto 3 látek. U pacientů s RCC nebyla navíc farmakokinetika lenvatinibu významně ovlivněna současným podáváním everolimu.

Vliv lenvatinibu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A4

Klinická studie lékových interakcí (drug-drug interaction, DDI) u pacientů s rakovinou ukázala, že plazmatické koncentrace midazolamu (citlivý substrát CYP3A a Pgp) se v přítomnosti lenvatinibu nezměnily. U pacientů s RCC nebyla navíc farmakokinetika everolimu významně ovlivněna současným podáváním lenvatinibu. Proto se neočekává žádná významná léková interakce mezi lenvatinibem a jinými substráty CYP3A4/Pgp.

Perorální antikoncepce

V současné době není známo, zda může lenvatinib snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto mají ženy užívající perorální hormonální antikoncepci používat ještě bariérovou ochranu (viz bod 4.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby lenvatinibem a ještě minimálně jeden měsíc po ukončení terapie vyvarovat otěhotnění a musí používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda může lenvatinib snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto mají ženy užívající perorální hormonální antikoncepci používat ještě bariérovou ochranu.

Těhotenství

Údaje o podávání lenvatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Lenvatinib byl embryotoxický a teratogenní při podávání potkanům a králíkům (viz bod 5.3).

Lenvatinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to naprosto nezbytné a až po pečlivém zvážení potřeb matky a rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se lenvatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Lenvatinib a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka potkanů (viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence nebo kojence nelze vyloučit, a proto je podávání lenvatinibu v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinky u člověka nejsou známy. U potkanů, psů a opic však byla pozorována testikulární a ovariální toxicita (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lenvatinib má kvůli nežádoucím účinkům, jako jsou únava a závratě, malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto příznaky, mají při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil lenvatinibu vychází ze souhrnných údajů od 497 pacientů s RCC léčených lenvatinibem v kombinaci s pembrolizumabem, včetně studie 307 (CLEAR), souhrnných údajů od 623 pacientů s RCC léčených lenvatinibem v kombinaci s everolimem: od 458 pacientů s DTC a 496 pacientů s HCC léčených lenvatinibem v monoterapii.

Lenvatinib v kombinaci s pembrolizumabem u RCC

Bezpečnostní profil lenvatinibu v kombinaci s pembrolizumabem vychází z údajů získaných od 497 pacientů s RCC. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (které se vyskytly u ≥ 30 % pacientů) byly průjem (61,8 %), hypertenze (51,5 %), únava (47,1 %), hypotyreóza (45,1 %), snížená chuť k jídlu (42,1 %), nauzea (39,6 %), stomatitida (36,6 %), proteinurie (33,0 %), dysfonie (32,8 %) a artralgie (32,4 %).

Nejčastější závažné (stupeň ≥ 3) nežádoucí účinky (≥ 5 %) byly hypertenze (26,2 %), zvýšená hladina lipázy (12,9 %), průjem (9,5 %), proteinurie (8,0 %), zvýšená hladina amylázy (7,6 %), snížení tělesné hmotnosti (7,2 %) a únava (5,2 %).

K ukončení léčby lenvatinibem, pembrolizumabem nebo oběma přípravky z důvodu nežádoucího účinku došlo u 33,4 % pacientů, k ukončení léčby lenvatinibem došlo u 23,7 % pacientů a k ukončení léčby oběma přípravky u 12,9 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky (≥ 1 %), které měly za následek ukončení léčby lenvatinibem, pembrolizumabem nebo oběma přípravky, byly infarkt myokardu (2,4 %), průjem (2,0 %), proteinurie (1,8 %) a vyrážka (1,4 %). Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k ukončení léčby lenvatinibem (≥ 1 %), byly infarkt myokardu (2,2 %), proteinurie (1,8 %) a průjem (1,0 %).

K přerušení léčby lenvatinibem, pembrolizumabem nebo oběma přípravky z důvodu nežádoucího účinku došlo u 80,1 % pacientů, léčba lenvatinibem byla přerušena u 75,3 % pacientů a léčba oběma přípravky u 38,6 % pacientů. Dávka lenvatinibu byla snížena u 68,4 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 5 %), které měly za následek snížení dávky nebo přerušení léčby lenvatinibem,

byly průjem (25,6 %), hypertenze (16,1 %), proteinurie (13,7 %), únava (13,1 %), snížená chuť k jídlu (10,9 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPE) (10,7 %), nauzea (9,7 %), astenie (6,6 %), stomatitida (6,2 %), zvýšená hladina lipázy (5,6 %) a zvracení (5,6 %).

Lenvatinib v kombinaci s everolimem u RCC

Bezpečnostní profil lenvatinibu v kombinaci s everolimem vychází z údajů získaných od 623 pacientů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 30 % pacientů) byly průjem (69,0 %), únava (41,9 %), hypertenze (41,7 %), snížená chuť k jídlu (41,6 %), stomatitida (40,6 %), nauzea (38,8 %), proteinurie (34,2 %), zvracení (32,7 %) a snížení tělesné hmotnosti (31,3 %). Nejčastější závažné (stupeň ≥ 3) nežádoucí účinky (≥ 5 %) byly hypertenze (19,3 %), průjem (13,8 %), proteinurie (8,8 %), únava (7,1 %), snížená chuť k jídlu (6,3 %) a snížení tělesné hmotnosti (5,8 %).

K ukončení léčby lenvatinibem, everolimem nebo oběma přípravky z důvodu nežádoucích účinků došlo u 27,0 % pacientů; 21,7 % u lenvatinibu a 18,7 % u obou přípravků. Nejčastější nežádoucí účinky (≥ 1 %), které vedly k ukončení léčby lenvatinibem, everolimem nebo oběma přípravky, byly proteinurie (2,7 %), průjem (1,0 %) a snížená chuť k jídlu (1,0 %). Nežádoucí účinek, který nejčastěji vedl k ukončení léčby lenvatinibem (≥ 1 %), byla proteinurie (2,1 %).

K přerušení léčby lenvatinibem, everolimem nebo oběma přípravky z důvodu nežádoucího účinku došlo u 82,2 % pacientů; u pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o jednotlivých úpravách léku, byla léčba lenvatinibem přerušena u 74,3 % pacientů a léčba oběma přípravky u 71,9 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 5 %), které měly za následek snížení dávky nebo přerušení léčby lenvatinibem, byly průjem (30,4 %), únava (15,3 %), proteinurie (14,7 %), snížená chuť k jídlu (13,4 %), stomatitida (13,2 %), nauzea (10,9 %), zvracení (10,2 %), hypertenze (9,2 %), astenie (7,9 %), snížení počtu trombocytů (5,7 %) a snížení tělesné hmotnosti (5,1 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené při podávání lenvatinibu po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 4. Nežádoucí účinky, o nichž je známo, že se vyskytují u lenvatinibu nebo složek kombinované léčby podávaných samostatně, se mohou vyskytnout během léčby těmito přípravky v kombinaci, i když tyto účinky nebyly hlášené v klinických studiích s kombinovanou léčbou.

Další informace týkající se bezpečnosti při podávání lenvatinibu v kombinaci viz SmPC pro příslušnou složku kombinované léčby.

Frekvence jsou definovány takto:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem[§]			
Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Monoterapie lenvatinibem	Kombinace s everolimem	Kombinace s pembrolizumabem

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem[§]			
Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Monoterapie lenvatinibem	Kombinace s everolimem	Kombinace s pembrolizumabem
Infekce a infestace			
Velmi časté	Infekce močových cest		
Časté		Infekce močových cest	Infekce močových cest
Méně časté	Perineální absces	Perineální absces	Perineální absces
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	Trombocytopenie [‡] Lymfopenie [‡] Leukopenie [‡] Neutropenie [‡]	Trombocytopenie [‡] Lymfopenie [‡] Leukopenie [‡] Neutropenie [‡]	Trombocytopenie [‡] Lymfopenie [‡] Leukopenie [‡] Neutropenie [‡]
Méně časté	Infarkt sleziny		
Endokrinní poruchy			
Velmi časté	Hypotyreóza* Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ^{*‡}	Hypotyreóza* Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ^{*‡}	Hypotyreóza* Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ^{*‡}
Časté			Adrenální insuficience
Méně časté	Adrenální insuficience	Adrenální insuficience	
Poruchy metabolismu a výživy			
Velmi časté	Hypokalcemie ^{*‡} Hypokalemie [‡] Hypomagnesemie [‡] Hypercholesterolemie ^{*‡} Snížení tělesné hmotnosti Snížená chuť k jídlu	Hypokalcemie ^{*‡} Hypokalemie [‡] Hypomagnesemie [‡] Hypercholesterolemie ^{*‡} Snížení tělesné hmotnosti Snížená chuť k jídlu	Hypokalcemie ^{*‡} Hypokalemie [‡] Hypomagnesemie [‡] Hypercholesterolemie ^{*‡} Snížení tělesné hmotnosti Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace	Dehydratace	Dehydratace
Vzácné	Syndrom nádorového rozpadu [†]	Syndrom nádorového rozpadu [†]	Syndrom nádorového rozpadu [†]
Psychiatrické poruchy			
Velmi časté	Insomnie	Insomnie	Insomnie
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	Závrať Bolest hlavy Dysgeuzie	Bolest hlavy Dysgeuzie	Závrať Bolest hlavy Dysgeuzie
Časté	Cévní mozková příhoda [†]	Závrať	
Méně časté	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie Monoparéza Tranzitorní ischemická ataka	Cévní mozková příhoda [†] Tranzitorní ischemická ataka	Cévní mozková příhoda Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie Tranzitorní ischemická ataka
Srdeční poruchy			
Časté	Infarkt myokardu ^{a, †} Srdeční selhání Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu Snížení ejekční frakce	Infarkt myokardu ^{a, †} Srdeční selhání [†] Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu	Infarkt myokardu ^{a, †} Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
Méně časté		Snížení ejekční frakce	Srdeční selhání [†] Snížení ejekční frakce

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem[§]			
Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Monoterapie lenvatinibem	Kombinace s everolimem	Kombinace s pembrolizumabem
Cévní poruchy			
Velmi časté	Krvácení ^{b, *, †} Hypertenze ^{c, *} Hypotenze	Krvácení ^{b, *, †} Hypertenze ^{c, *}	Krvácení ^{b, *, †} Hypertenze ^{c, *}
Časté		Hypotenze	Hypotenze
Není známo	Aneurysmata a arteriální disekce	Aneurysmata a arteriální disekce	Aneurysmata a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Velmi časté	Dysfonie	Dysfonie	Dysfonie
Časté	Plicní embolie [†]	Plicní embolie Pneumotorax	Plicní embolie
Méně časté	Pneumotorax		Pneumotorax
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	Průjem* Gastrointestinální a břišní bolest ^d Zvracení Nauzea Zánět v dutině ústní Bolest v dutině ústní ^f Zácpa Dyspepsie Sucho v ústech Zvýšená hladina lipázy [‡] Zvýšená hladina amylázy [‡]	Průjem* Gastrointestinální a břišní bolest ^d Zvracení Nauzea Zánět v dutině ústní ^e Bolest v dutině ústní ^f Zácpa Dyspepsie Zvýšená hladina lipázy [‡] Zvýšená hladina amylázy [‡]	Průjem* Gastrointestinální a břišní bolest ^d Zvracení Nauzea Zánět v dutině ústní ^e Bolest v dutině ústní ^f Zácpa Dyspepsie Sucho v ústech Zvýšená hladina lipázy [‡] Zvýšená hladina amylázy [‡]
Časté	Anální píštěl Flatulence Gastrointestinální perforace	Sucho v ústech Flatulence Gastrointestinální perforace	Pankreatitida ^g Kolitida Flatulence Gastrointestinální perforace
Méně časté	Pankreatitida ^g Kolitida	Pankreatitida ^g Anální píštěl Kolitida	Anální píštěl
Poruchy jater a žlučových cest			
Velmi časté	Zvýšený bilirubin v krvi ^{*, ‡} Hypalbuminemie ^{*, ‡} Zvýšená alaninaminotransferáza ^{*, ‡} Zvýšená aspartátaminotransferáza ^{*, ‡} Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi [‡] Zvýšená gamaglutamyltransferáza [‡]	Hypalbuminemie ^{*, ‡} Zvýšená alaninaminotransferáza [‡] Zvýšená aspartátaminotransferáza [‡] Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi [‡]	Zvýšený bilirubin v krvi [‡] Hypalbuminemie [‡] Zvýšená alaninaminotransferáza [‡] Zvýšená aspartátaminotransferáza [‡] Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi [‡]
Časté	Jaterní selhání ^{h, †} Jaterní encefalopatie ^{i, *, †} Cholecystitida Abnormální jaterní funkce	Cholecystitida Abnormální jaterní funkce Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšený bilirubin v krvi ^{*, ‡}	Cholecystitida Abnormální jaterní funkce Zvýšená gamaglutamyltransferáza

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem[§]			
Třídy orgánových systémů (terminologie MedDRA)	Monoterapie lenvatinibem	Kombinace s everolimem	Kombinace s pembrolizumabem
Méně časté	Hepatoceulární poškození/hepatitida ^l	Jaterní selhání ^{h, †} Jaterní encefalopatie ⁱ	Jaterní selhání ^{h, †} Jaterní encefalopatie ⁱ Hepatoceulární poškození/hepatitida ^l
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Vyrážka Alopecie	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Vyrážka	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Vyrážka
Časté	Hyperkeratóza	Alopecie	Hyperkeratóza Alopecie
Méně časté		Hyperkeratóza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Velmi časté	Bolest zad Artralgie Myalgie Bolest v končetině Muskuloskeletální bolest	Bolest zad Artralgie	Bolest zad Artralgie Myalgie Bolest v končetině Muskuloskeletální bolest
Časté		Myalgie Bolest v končetině Muskuloskeletální bolest	
Méně časté	Osteonekróza čelisti	Osteonekróza čelisti	
Poruchy ledvin a močových cest			
Velmi časté	Proteinurie* Zvýšení kreatininu v krvi [‡]	Proteinurie* Zvýšení kreatininu v krvi [‡]	Proteinurie* Zvýšení kreatininu v krvi [‡]
Časté	Renální selhání ^{k, *, †} Porucha funkce ledvin* Zvýšení močoviny v krvi	Renální selhání ^{k, *, †} Porucha funkce ledvin* Zvýšení močoviny v krvi	Renální selhání ^{k, *, †} Zvýšení močoviny v krvi
Méně časté	Nefrotický syndrom		Nefrotický syndrom Porucha funkce ledvin*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	Únava Astenie Periferní edém	Únava Astenie Periferní edém	Únava Astenie Periferní edém
Časté	Malátnost	Malátnost	Malátnost
Méně časté	Porucha hojení	Porucha hojení Píštěl mimo gastrointestinální trakt ^l	Porucha hojení Píštěl mimo gastrointestinální trakt ^l
Není známo	Píštěl mimo gastrointestinální trakt ^l		

§: Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 4 nemusí být zcela přisuzovány samotnému lenvatinibu, ale mohou obsahovat podíl ze základního onemocnění nebo jiných léčivých přípravků používaných v kombinaci.

*: Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků.

†: Zahrnuje případy s fatálními následky.

‡: Četnost vychází z laboratorních údajů.

Následující pojmy byly zkombinovány:

- a: Infarkt myokardu zahrnuje infarkt myokardu a akutní infarkt myokardu.
- b: Zahrnuje všechny krvácivé stavy: Krvácivé stavy, ke kterým došlo u 5 nebo více pacientů s RCC léčených lenvatinibem a pembrolizumabem byly: epistaxe, hematurie, kontuze, gingivální krvácení, rektální krvácení, hemoptýza, ekchymóza a hematochezie.
- c: Hypertenze zahrnuje: hypertenzi, hypertenzní krizi, zvýšení diastolického krevního tlaku, ortostatickou hypertenzi a zvýšení krevního tlaku.
- d: Gastrointestinální a břišní bolest zahrnuje: břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní citlivost, epigastrický diskomfort a gastrointestinální bolest.
- e: Zánět v dutině ústní zahrnuje: aftózní stomatitidu, aftózní vřed, gingivální erozi, gingivální ulceraci, puchýře na sliznici dutiny ústní, stomatitidu, glositidu, vřed úst a zánět sliznice.
- f: Bolest v dutině ústní zahrnuje: bolest v dutině ústní, glosodynii, bolest dásní, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest a diskomfort v oblasti jazyka.
- g: Pankreatitida zahrnuje: pankreatitidu a akutní pankreatitidu.
- h: Jaterní selhání zahrnuje: jaterní selhání, akutní jaterní selhání a chronické jaterní selhání.
- i: Jaterní encefalopatie zahrnuje: jaterní encefalopatii, jaterní kóma, metabolickou encefalopatii a encefalopatii.
- j: Hepatocelulární poškození a hepatitida zahrnuje: polékové poškození jater, jaterní steatózu a cholestatické poranění jater.
- k: Renální selhání zahrnuje: akutní prerenální selhání, renální selhání, akutní renální selhání, akutní poškození ledvin a renální tubulární nekrózu.
- l: Píštěle mimo gastrointestinální trakt zahrnují případy píštělí, které se vyskytly mimo žaludek a střevo, jako píštěle tracheální, tracheoefageální, ezofageální, kožní píštěl a píštěl postihující ženské pohlavní ústrojí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypertenze (viz bod 4.4)

Ve studii CLEAR (viz bod 5.1) byla hypertenze hlášena ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem u 56,3 % pacientů a ve skupině léčené sunitinibem u 42,6 % pacientů. Frekvence hypertenze upravená podle expozice byla ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 0,65 příhod na pacientorok a ve skupině léčené sunitinibem 0,73 příhod na pacientorok. Medián doby do nástupu u pacientů léčených lenvatinibem a pembrolizumabem byl 0,7 měsíce. Reakce 3. nebo vyššího stupně se ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem vyskytly u 28,7 % pacientů ve srovnání s 19,4 % ve skupině léčené sunitinibem. U 16,8 % pacientů s hypertenzí došlo k úpravě dávky lenvatinibu (u 9,1 % k přerušení léčby a u 11,9 % ke snížení dávky). U 0,9 % pacientů vedla hypertenze k trvalému ukončení léčby lenvatinibem.

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byla hypertenze hlášena u 42,5 % pacientů (incidence hypertenze 3. a 4. stupně byla 19,7 %). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 9,8 % pacientů s hypertenzí upravena dávka lenvatinibu (5,3 % snížení dávky a 6,2 % přerušení léčby) a u 0,9 % pacientů došlo k ukončení léčby. Medián doby do nástupu příhod hypertenze u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 0,5 měsíce.

Proteinurie (viz bod 4.4)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byla proteinurie hlášena u 34,8 % pacientů (u 9,0 % byla ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 15,1 % pacientů s proteinurií upravena dávka lenvatinibu (9,6 % snížení a 9,8 % přerušení) a u 2,1 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Medián doby do nástupu příhod proteinurie u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 1,4 měsíce.

Renální selhání a porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem se u 1,3 % pacientů rozvinulo renální selhání (u 0,6 % bylo ≥ 3 . stupně) a u 5,3 % pacientů se rozvinulo akutní poškození ledvin (u 2,7 % bylo ≥ 3 . stupně). Renální příhody byly hlášeny u 17,2 % pacientů (u 4,3 % bylo ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 5,5 % pacientů s

renálními příhodami upravena dávka lenvatinibu (2,3 % snížení a 4,0 % přerušení) a u 1,9 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Medián doby do nástupu renálních příhod u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 3,5 měsíce.

Srdeční dysfunkce (viz bod 4.4)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byla u 3,5 % pacientů hlášena srdeční dysfunkce (u 1,8 % byla ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 0,9 % pacientů se srdeční dysfunkcí upravena dávka lenvatinibu (0,4 % snížení a 0,8 % přerušení) a u 0,6 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Medián doby do nástupu srdeční dysfunkce u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 3,6 měsíce.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) / syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byl hlášen 1 případ PRES (stupeň 2); vyskytl se po 1,3 měsíce léčby a nebyla nutná žádná úprava dávky ani přerušení léčby.

Hepatotoxicita (viz bod 4.4)

Ve studii CLEAR (viz bod 5.1) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s játry ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem zvýšení jaterních enzymů, včetně zvýšení alaninaminotransferázy (11,9 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (11,1 %) a zvýšení bilirubinu v krvi (4,0 %). Podobné příhody se vyskytly ve skupině léčené sunitinibem, a to v poměrech 10,3 %, 10,9 % a 4,4 %. Medián doby do nástupu jaterních příhod byl ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 3,0 měsíce (jakýkoli stupeň) a ve skupině léčené sunitinibem 0,7 měsíce. Frekvence hepatotoxických příhod upravená podle expozice byla ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 0,39 příhod na pacientorok a ve skupině léčené sunitinibem 0,46 příhod na pacientorok.

Reakce 3. stupně související s játry se vyskytly u 9,9 % pacientů léčených lenvatinibem a pembrolizumabem a u 5,3 % pacientů léčených sunitinibem. Reakce související s játry vedly k přerušení léčby lenvatinibem u 8,5 % pacientů, ke snížení dávky lenvatinibu u 4,3 % pacientů a k trvalému ukončení léčby lenvatinibem u 1,1 % pacientů.

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s játry zvýšení jaterních enzymů, včetně zvýšení alaninaminotransferázy (11,9 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (11,4 %) a zvýšení gamaglutamyltransferázy (2,7 %). Nežádoucí účinky 3. stupně související s játry se vyskytly u 6,1 % pacientů léčených lenvatinibem s everolimem. U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 6,0 % pacientů s příhodami hepatotoxicity upravena dávka lenvatinibu (2,8 % snížení a 4,2 % přerušení) a u 0,9 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Medián doby do nástupu nežádoucích účinků souvisejících s játry u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 1,8 měsíce.

Arteriální tromboembolie (viz bod 4.4)

Ve studii CLEAR (viz bod 5.1) nahlásilo ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem příhody arteriální tromboembolie 5,4 % pacientů (z toho 3,7 % bylo stupně ≥ 3) ve srovnání s 2,1 % pacientů ve skupině léčené sunitinibem (z toho 0,6 % bylo stupně ≥ 3). Žádná příhoda nebyla fatální. Frekvence příhod arteriální tromboembolie upravená podle expozice byla ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 0,04 příhody na pacientorok a ve skupině léčené sunitinibem 0,02 příhody na pacientorok. Nejčastěji hlášenou příhodou arteriální tromboembolie ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem byl infarkt myokardu (3,4 %). Jedna příhoda infarktu myokardu (0,3 %) se vyskytla ve skupině léčené sunitinibem. Medián doby do nástupu příhod arteriální tromboembolie byl ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 10,4 měsíců.

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byly u 2,7 % pacientů hlášeny příhody arteriální tromboembolie (u 2,2 % byly ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 0,6 % pacientů s příhodami arteriální tromboembolie upravena dávka lenvatinibu (0,6 % přerušení) a u 1,5 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Nejčastěji hlášenou příhodou arteriální tromboembolie ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem byl infarkt myokardu (1,3 %). Medián doby do nástupu příhod arteriální tromboembolie u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 6,8 měsíce.

Krvácení (viz bod 4.4)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byly u 28,6 % pacientů hlášeny příhody krvácení (u 3,2 % byly ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 4,9 % pacientů s příhodami krvácení upravena dávka lenvatinibu (4,2 % přerušení a 0,8 % snížení) a u 0,6 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Nejčastěji hlášenou příhodou krvácení ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem byly epistaxe (19,4 %) a hematurie (4,2 %). Medián doby do nástupu příhod krvácení u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 1,9 měsíce.

Hypokalcemie (viz bod 4.4, Prodloužení QT intervalu)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byla u 4,8 % pacientů hlášena hypokalcemie (u 1,1 % byla ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 0,8 % pacientů s hypokalcemií upravena dávka lenvatinibu (0,6 % přerušení léčby a 0,4 % snížení dávky) a u žádných pacientů nedošlo k trvalému ukončení léčby. Medián doby do nástupu příhod hypokalcemie u pacientů léčených lenvatinibem a everolimem byl 2,9 měsíce.

Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí (viz bod 4.4)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byly u 3,7 % pacientů hlášeny příhody GI perforace (u 2,9 % byly ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 2,1 % pacientů s GI perforacemi upravena dávka lenvatinibu (1,5 % přerušení a 0,6 % snížení) a u 1,1 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Medián doby do nástupu příhod GI perforace u pacientů léčených lenvatinibem a everolimem byl 3,6 měsíce.

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byly u 1,0 % pacientů hlášeny příhody vzniku píštěle (u 0,5 % byly ≥ 3 . stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 0,8 % pacientů s GI perforacemi upravena dávka lenvatinibu (0,8 % přerušení) a u 0,4 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby. Medián doby do nástupu příhod vzniku píštěle u pacientů léčených lenvatinibem a everolimem byl 3,7 měsíce.

Píštěle mimo gastrointestinální trakt (viz bod 4.4)

Používání lenvatinibu bylo spojeno s případy tvorby píštělí včetně nežádoucích účinků končících úmrtím. Případy píštělí v jiných částech těla než žaludku a střevě byly pozorovány u různých indikací. Nežádoucí účinky byly hlášeny v různých fázích během léčby v rozmezí od dvou týdnů do více než 1 roku od zahájení podávání lenvatinibu. Medián latence je přibližně 3 měsíce.

Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byly ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem u 9,8 % pacientů hlášeny nárůsty QTcF intervalu o více než 60 ms. Incidence QTc intervalu delšího než 500 ms byla ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem 3,3 %. Medián doby do nástupu příhod prodloužení QT intervalu u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 3,0 měsíce.

Zvýšený tyreostimulační hormon v krvi / hypotyreóza (viz bod 4.4)

Ve studii CLEAR (viz bod 5.1) se hypotyreóza ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem vyskytla u 47,2 % pacientů a ve skupině léčené sunitinibem u 26,5 % pacientů. Frekvence hypotyreózy upravená podle expozice byla ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 0,39 příhod na pacientorok a ve skupině léčené sunitinibem 0,33 příhod na pacientorok. Obecně byla většina případů hypotyreózy ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 1. nebo 2. stupně. Hypotyreóza 3. stupně byla ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem hlášena u 1,4 % pacientů oproti žádnému pacientovi ve skupině léčené sunitinibem. Na počátku mělo ve skupině léčené lenvatinibem a pembrolizumabem 90,0 % pacientů a ve skupině léčené sunitinibem 93,1 % pacientů výchozí hladiny TSH \leq horní limit normální hodnoty. Zvýšení TSH $>$ horní limit normální hodnoty bylo pozorováno po zahájení léčby u 85,0 % pacientů léčených lenvatinibem a pembrolizumabem vs. u 65,6 % pacientů léčených sunitinibem. U pacientů léčených lenvatinibem a pembrolizumabem vedly případy hypotyreózy k úpravě dávky lenvatinibu (ke snížení dávky nebo k přerušení léčby) u 2,6 % pacientů a k ukončení léčby lenvatinibem u 1 pacienta.

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem se u 24,1 % pacientů vyskytla hypotyreóza. Většina příhod hypotyreózy byla obecně 1. stupně nebo 2. stupně. Hypotyreóza 3. stupně byla hlášena u 0,3 pacientů léčených lenvatinibem s everolimem. Medián doby do nástupu hypotyreózy u pacientů léčených lenvatinibem s everolimem byl 2,7 měsíce. Při zahájení léčby mělo 83,0 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem s everolimem hladiny TSH \leq horní limit normálu. Zvýšení TSH $>$ horní limit normálu byla pozorována po zahájení léčby u 71,3 % pacientů léčených lenvatinibem s everolimem. U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, vedly případy hypotyreózy k úpravě dávky lenvatinibu u 1,3 % pacientů (0,4 % snížení dávky a 0,9 % přerušení léčby). Nebylo hlášeno žádné ukončení léčby.

Průjem (viz bod 4.4)

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byl u 69,0 % pacientů hlášen průjem (u 13,8 % byl \geq 3. stupně). U pacientů, u nichž byly shromažďovány údaje o individuálních úpravách léku, byla u 30,4 % pacientů upravena dávka lenvatinibu (17,7 % přerušení a 19,6 % snížení) a u 0,6 % pacientů došlo k trvalému ukončení léčby.

Pediatrická populace

V pediatrických studiích 216 a 231 (viz bod 5.1) byl celkový bezpečnostní profil lenvatinibu v monoterapii nebo v kombinaci s everolimem konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých léčených lenvatinibem.

Ve studii 216 byl hlášen pneumotorax u 3 pacientů (4,7 %) s Ewingovým sarkomem, rhabdomyosarkomem (RMS) a Wilmsovým tumorem; všichni 3 pacienti měli ve výchozím stavu plicní metastázy. Ve studii 231 byl pneumotorax hlášen u 7 pacientů (5,5 %) s vřetenobuněčným sarkomem, nediferencovaným sarkomem, RMS, maligním tumorem z pochvy periferního nervu, synoviálním sarkomem, vřetenobuněčným karcinomem a maligním osifikujícím fibromyxoidním tumorem; všech 7 pacientů mělo ve výchozím stavu plicní metastázy nebo základní onemocnění v hrudní stěně nebo pleurální dutině. Ve studiích 216 a 231 kvůli pneumotoraxu žádný pacient neukončil hodnocenou léčbu (další informace o pediatrické populaci viz také bod 4.8 SmPC přípravku obsahující lenvatinib v indikaci diferencovaný karcinom štítné žlázy, hepatocelulární karcinom, karcinom endometria).

Ve fázi 1 (kohorta ke stanovení dávkování kombinací léčiv) studie 216 byly nejčastěji (\geq 40 %) hlášenými nežádoucími účinky hypertenze, hypotyreóza, hypertriacylglycerolemie, bolest břicha a průjem; ve fázi 2 (rozšířená kohorta pacientů léčených kombinací přípravků) byly nejčastěji (\geq 35 %) hlášenými nežádoucími účinky hypertriacylglycerolemie, proteinurie, průjem, snížený počet lymfocytů, snížený počet leukocytů, zvýšený cholesterol v krvi, únava a snížený počet trombocytů.

Ve studii 231 byly nejčastěji ($\geq 15\%$) hlášenými nežádoucími účinky hypotyreóza, hypertenze, proteinurie, snížení chuti k jídlu, průjem a snížený počet trombocytů.

Další zvláštní populace

Starší pacienti

Ve studii CLEAR měli starší pacienti (≥ 75 let) vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) incidenci proteinurie než mladší pacienti (< 65 let).

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem měli starší pacienti (≥ 75 let) vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) incidenci snížení počtu trombocytů, snížení tělesné hmotnosti, proteinurie a hypertenze než mladší pacienti (< 65 let).

Pohlaví

Ve studii CLEAR měli muži vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) incidenci průjmu než ženy.

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem měly ženy vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) incidenci nauzey, zvracení, astenie a hypertenze než muži.

Etnický původ

Ve studii CLEAR měli pacienti asijského etnického původu vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) incidenci syndromu palmoplantární erythrodysestezie, proteinurie a hypotyreózy (včetně zvýšené hladiny tyreostimulačního hormonu v krvi) než pacienti europoidního etnika, zatímco u pacientů europoidního etnika byla vyšší incidence únavy, nauzey, artralgie, zvracení a astenie.

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem měli pacienti asijského etnického původu vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) incidenci hypotyreózy, stomatitidy, snížení počtu trombocytů, proteinurie, dysfonie, PPE a hypertenze než pacienti europoidního etnika, zatímco u pacientů europoidního etnika byla vyšší incidence nauzey, astenie, únavy a hypercholesterolemie.

Hypertenze ve výchozím stavu

Ve studii CLEAR měli pacienti s hypertenzí ve výchozím stavu vyšší incidenci proteinurie než pacienti bez hypertenze ve výchozím stavu.

Diabetes mellitus ve výchozím stavu

V souhrnné populaci RCC léčené lenvatinibem a everolimem byla u pacientů, kteří měli diabetes mellitus ve výchozím stavu, vyšší incidence ($\geq 10\%$ rozdíl) proteinurie než u těch bez diabetu ve výchozím stavu.

Porucha funkce jater

U pacientů s RCC, kteří měli poruchu funkce jater, jsou dostupné omezené údaje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s RCC léčených lenvatinibem a everolimem měli pacienti s poruchou funkce ledvin ve výchozím stavu vyšší incidenci trombocytopenie nebo snížení počtu trombocytů v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Pacienti s tělesnou hmotností < 60 kg

U pacientů s RCC léčených lenvatinibem a everolimem měli pacienti s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg) vyšší incidenci ($\geq 10\%$ rozdíl) snížení počtu trombocytů a hypertenze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávky lenvatinibu podávaného v klinických studiích byly 32 mg a 40 mg denně. V klinických studiích se také objevily náhodné chyby v medikaci vedoucí k jednorázovým dávkám 40 až 48 mg. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky při těchto dávkách byly hypertenze, nauzea, průjem, únava, stomatitida, proteinurie, bolest hlavy a zhoršení PPE. Byly rovněž hlášeny případy předávkování lenvatinibem zahrnující jednorázová podání 6 až 10násobku doporučené denní dávky. Tyto případy byly spojeny s výskytem nežádoucích účinků ve shodě se známým bezpečnostním profilem lenvatinibu (tj. renální a srdeční selhání) nebo byly bez nežádoucích účinků.

Na předávkování lenvatinibem neexistuje žádné specifické antidotum. V případě podezření na předávkování se má přerušit podávání lenvatinibu a poskytnout vhodná podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX08

Mechanismus účinku

Lenvatinib je inhibitor receptorové tyrosinkinázy (RTK), který selektivně inhibuje kinázovou aktivitu receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), kromě jiných RTK souvisejících s proangiogenní a onkogenní dráhou, včetně receptorů pro růstový faktor pro fibroblasty FGFR1, 2, 3 a 4, receptoru pro růstový faktor pro trombocyty PDGFR α , KIT a RET. V modelech syngenních myších nádorů snižoval lenvatinib počet makrofágů asociovaných s nádory, zvyšoval počet aktivovaných cytotoxických T-buněk a ve srovnání se samotnou léčbou prokazoval v kombinaci s monoklonální protilátkou proti PD-1 větší protinádorovou aktivitu.

Kombinace lenvatinibu a everolimu vykazovala zvýšenou antiangiogenní a protinádorovou aktivitu, prokázanou sníženou proliferací lidských endoteliálních buněk, tvorbou tubulů a signalizací VEGF *in vitro* a větší zmenšení objemu nádoru u myších xenograftových modelů lidského karcinomu ledvin, než každá látka samostatně.

Přestože mechanismus účinku pro hypertenzi nebyl studován přímo s lenvatinibem, předpokládá se, že je zprostředkován inhibicí VEGFR2 v endoteliálních buňkách cév. Podobně přestože nebyl přímo studován, se předpokládá, že mechanismus účinku pro proteinurii je zprostředkován *down* regulací VEGFR1 a VEGFR2 v podocytech glomerulu.

Mechanismus účinku pro hypotyreózu není zcela objasněn.

Mechanismus účinku kombinace lenvatinibu a everolimu související se zhoršováním hypercholesterolemie nebyl přímo studován a není plně objasněn.

Ačkoliv neproběhly konkrétní studie, předpokládá se, že mechanismus účinku kombinace lenvatinibu a everolimu související se zhoršováním průjmu je zprostředkován poruchou funkce střeva související s

mechanismy účinku jednotlivých látek – inhibicí VEGF/VEGFR a c-KIT lenvatinibem a inhibicí mTOR/NHE3 everolimem.

Klinická účinnost a bezpečnost

První linie léčby pacientů s RCC (v kombinaci s pembrolizumabem)

Účinnost lenvatinibu v kombinaci s pembrolizumabem byla hodnocena ve studii 307 (CLEAR), multicentrické, otevřené, randomizované studii, které se účastnilo 1069 pacientů v první linii léčby s pokročilým RCC s komponentou ze světlých buněk zahrnující další histologické znaky, jako sarkomatoidní a papilární varianty. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na stav nádorové exprese PD-L1. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním nebo onemocněním, které vyžadovalo imunosupresi, byli ze studie vyloučeni. Randomizace byla stratifikována podle geografického regionu (Severní Amerika a západní Evropa vs. „zbytek světa“) a prognostických skupin podle MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) (dobrá, střední a špatná prognóza).

Pacienti byli randomizováni k užívání lenvatinibu v dávce 20 mg perorálně jednou denně v kombinaci s pembrolizumabem v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny (n = 355), k užívání lenvatinibu v dávce 18 mg perorálně jednou denně v kombinaci s everolimem v dávce 5 mg perorálně jednou denně (n = 357) nebo k užívání sunitinibu v dávce 50 mg perorálně jednou denně po dobu 4 týdnů, poté 2 týdny bez léčby (n = 357). Všichni pacienti v rameni s lenvatinibem a pembrolizumabem obdrželi úvodní dávku 20 mg lenvatinibu perorálně jednou denně. Medián doby prvního snížení dávky lenvatinibu byl 1,9 měsíců. Medián průměrné denní dávky lenvatinibu byl 14 mg. Léčba pokračovala do nepřijatelné toxicity nebo progresse onemocnění na základě hodnocení zkoušejícím a potvrzení výborem IRC (*Independent radiologic review committee*) podle kritérií RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1*).

Podávání lenvatinibu s pembrolizumabem bylo povoleno nad rámec progresse onemocnění definované podle RECIST, pokud byl pacient klinicky stabilní a podle názoru zkoušejícího měla léčba klinický přínos. Léčba pembrolizumabem pokračovala maximálně 24 měsíců, avšak léčba lenvatinibem mohla pokračovat déle než 24 měsíců. Hodnocení stavu nádoru se provádělo na počátku a poté každých 8 týdnů.

Charakteristika studijní populace (355 pacientů v rameni s lenvatinibem a pembrolizumabem a 357 v rameni se sunitinibem) byla následující: medián věku byl 62 let (rozmezí: 29 až 88 let); 41 % bylo ve věku 65 let nebo starších, 74 % byli muži; 75 % běloši, 21 % Asijci, 1 % černoši a 2 % jiné rasy, 17 % a 83 % pacientů mělo na počátku KPS 70 až 80 a 90 až 100, distribuce pacientů na základě rizikových kategorií podle IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*) byla 33 % pacientů s dobrým rizikovým profilem, 56 % se středním a 10 % se špatným rizikovým profilem a na základě prognostických skupin podle MSKCC mělo 27 % pacientů dobrou prognózu, 64 % střední a 9 % špatnou prognózu. Metastazující onemocnění bylo přítomné u 99 % pacientů a lokálně pokročilé onemocnění u 1 % pacientů. Častými místy metastáz u pacientů byly plíce (69 %), lymfatické uzliny (46 %) a kosti (26 %).

Primárním ukazatelem účinnosti bylo přežití bez progresse onemocnění (*progression free survival*, PFS) na základě kritérií RECIST 1.1 podle IRC. Klíčové sekundární ukazatele účinnosti zahrnovaly celkové přežití (*overall survival*, OS) a míru objektivních odpovědí (*objective response rate*, ORR). Lenvatinib v kombinaci s pembrolizumabem prokázal ve srovnání se sunitinibem statisticky významné zlepšení PFS, OS a ORR při předem specifikované průběžné analýze (konečná analýza pro PFS). Medián PFS pro lenvatinib v kombinaci s pembrolizumabem dosáhl 23,9 měsíce (95% CI: 20,8; 27,7) v porovnání s 9,2 měsíce (95% CI: 6,0; 11,0) pro sunitinib, přičemž HR bylo 0,39 (95% CI: 0,32; 0,49; hodnota p < 0,0001). Pro OS bylo HR 0,66 (95% CI: 0,49; 0,88; hodnota p 0,0049) s mediánem doby následného sledování OS 26,5 měsíce a mediánem doby léčby lenvatinibem v kombinaci s pembrolizumabem 17,0 měsíce. ORR u lenvatinibu v kombinaci s pembrolizumabem bylo 71 % (95% CI: 66; 76) versus 36 % (95% CI: 31; 41; hodnota p < 0,0001) pro sunitinib. Výsledky účinnosti pro PFS, OS a ORR v protokolem specifikované konečné analýze (medián doby

následného sledování 49,4 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 5, na obrázku 1 a obrázku 2. Výsledky PFS byly konzistentní napříč předem specifikovanými podskupinami, prognostickými skupinami podle MSKCC a stavu nádorové exprese PD-L1. Výsledky účinnosti na základě prognostických skupin podle MSKCC jsou uvedeny v tabulce 6.

Konečná analýza OS nebyla upravena tak, aby objasňovala následné terapie, přičemž následnou terapii anti-PD-1/PD-L1 dostávalo v rameni se sunitinibem 195/357 pacientů (54,6 %) a v rameni s lenvatinibem v kombinaci s pembrolizumabem 56/355 pacientů (15,8 %).

Tabulka 5 Výsledky hodnocení účinnosti u karcinomu ledvin podle IRC ve studii CLEAR		
	Lenvatinib 20 mg s pembrolizumabem 200 mg n = 355	Sunitinib 50 mg n = 357
Přežití bez progresse onemocnění (PFS)*		
Počet příhod, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
Medián PFS v měsících (95% CI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Poměr rizik (95% CI) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
p-hodnota ^c	<0,0001	
Celkové přežití (OS)		
Počet úmrtí, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Medián OS v měsících (95% CI) ^a	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)
Poměr rizik (95% CI) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
p-hodnota ^c	0,0424	
Míra objektivních odpovědí (potvrzených)		
Míra objektivních odpovědí, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(95% CI)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
Počet úplných odpovědí (CR), n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Počet částečných odpovědí (PR), n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
p-hodnota ^d	<0,0001	
Trvání odpovědí^a		
Medián v měsících (rozmezí)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

Hodnocení nádoru bylo založeno na kritériích RECIST 1.1; pouze potvrzené odpovědi jsou použity pro hodnocení ORR.

Datum uzávěrky údajů (DCO) = 31. července 2022

CI = interval spolehlivosti; NE= neodhadnutelné

* Primární analýza PFS zahrnovala cenzorování nové protinádorové léčby. Výsledky PFS s a bez cenzorování nové protinádorové léčby byly konzistentní.

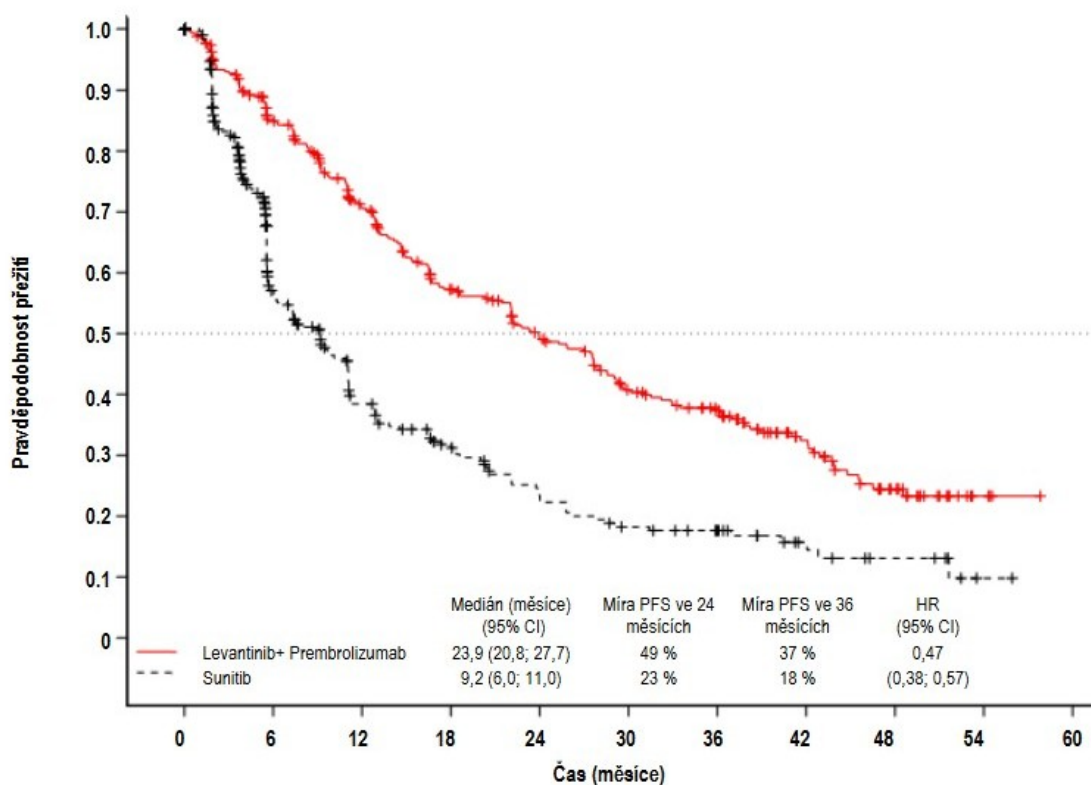
^a Kvartily jsou odhadovány Kaplanovou-Meierovou metodou.

^b Poměr rizik je vypočten pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik zahrnující léčebnou skupinu jako faktor; Efronova metoda je použita pro vazby.

^c Stratifikováno podle geografického regionu (Region 1: západní Evropa a Severní Amerika, Region 2: zbytek světa) a prognostických skupin podle MSKCC (dobrá, střední a špatná) v IxRS. Nominální oboustranná hodnota p na základě stratifikovaného log-rank testu.

^d Nominální oboustranná hodnota p na základě stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testu. V dřívější předem specifikované finální analýze ORR (medián doby následného sledování 17,3 měsíců) byla statisticky významná superiorita dosažena u ORR srovnávající lenvatinib a pembrolizumab se sunitinibem (odds ratio: 3,84 (95% CI: 2,81; 5,26), hodnota p < 0,0001).

Obrázek 1 Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresce onemocnění ve studii CLEAR



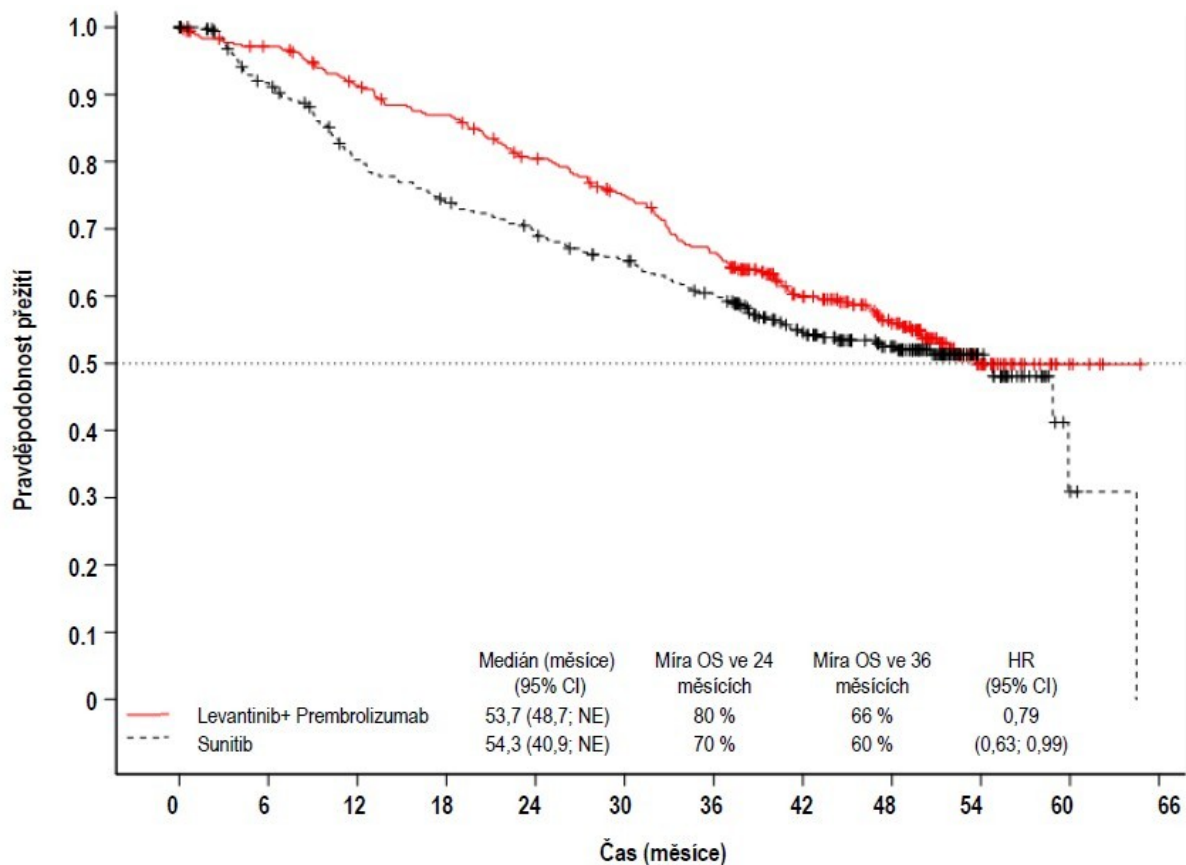
Počet pacientů v riziku:

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

DCO: 31. července 2022

*Na základě aktualizované analýzy PFS provedené v době protokolem specifikované konečné analýzy OS.

Obrázek 2 Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii CLEAR*



Počet pacientů v riziku:

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

NE = neodhadnutelné.

DOC: 31. července 2022

*Na základě protokolem specifikované konečné analýzy OS

Studie CLEAR nebyla prováděna s cílem vyhodnotit účinnost v jednotlivých podskupinách. V tabulce 6 jsou shrnuta měřítka účinnosti na základě prognostických skupin podle MSKCC z konečné analýzy OS s mediánem doby následného sledování 49,4 měsíce.

Tabulka 6 Výsledky hodnocení účinnosti ve studii CLEAR na základě prognostických skupin podle MSKCC

	Lenvatinib + Pembrolizumab (n = 355)		Sunitinib (n=357)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Počet pacientů	Počet příhod	Počet pacientů	Počet příhod	
Přežití bez progresse onemocnění (PFS) podle IRC^a					PFS HR (95% CI)
Dobrá	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Střední	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Špatná	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Celkové přežití (OS)^a					OS HR (95% CI)

Dobrá	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Střední	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Špatná	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Medián doby následného sledování 49,4 měsíce (datum uzávěrky údajů – 31. července 2022)

Otevřená jednoramenná studie fáze 2

Jsou k dispozici dodatečná data z otevřené jednoramenné studie fáze 2 KEYNOTE-B61 lenvatinibu (20 mg jednou denně) v kombinaci s pembrolizumabem (400 mg každých 6 týdnů) pro pacienty s pokročilým nebo metastazujícím RCC v první linii léčby s histologií jiných než světlých buněk (n = 58), včetně 59 % papilárních buněk, 18 % chromofobních buněk, 4 % buněk s chromozomální translokací, 1 % medulárních buněk, 13 % neklasifikovaných buněk a 6 % ostatních buněk. ORR byl 50,6 % (95% CI (42,6; 58,7)) a medián trvání odpovědi byl 19,5 měsíce (95% CI 15,3; NR).

Léčba pacientů s RCC v druhé linii (v kombinaci s everolimem)

Multicentrická, randomizovaná, otevřená klinická studie 205 byla provedena za účelem stanovení bezpečnosti a účinnosti lenvatinibu podávaného samostatně nebo v kombinaci s everolimem u pacientů s neresekovatelným pokročilým nebo metastazujícím RCC. Studie se skládala z části fáze 1b zjištění dávky a z části fáze 2. Fáze 1b zahrnovala 11 pacientů, kteří užívali kombinaci 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu. Do části fáze 2 bylo zahrnuto celkem 153 pacientů s neresekovatelným pokročilým nebo metastazujícím RCC po 1 předcházející léčbě cílené na VEGF. Celkem 62 pacientů užívalo kombinaci lenvatinibu a everolimu v doporučené dávce. U pacientů bylo mimo jiné vyžadováno, aby měli histologicky potvrzený RCC převážně ze světlých buněk, radiografický průkaz progresu onemocnění podle kritérií RECIST 1.1), jednu předcházející léčbu cílenou na VEGF a skóre (Performance Status, PS) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) hodnoty 0 nebo 1.

Pacienti byli v poměru 1:1:1 náhodně rozřazeni do jednoho ze tří ramen: 18 mg lenvatinibu a 5 mg everolimu, 24 mg lenvatinibu nebo 10 mg everolimu. Pacienti byli stratifikováni podle hladiny hemoglobinu (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl pro muže a $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl pro ženy) a korigované hladiny vápníku v séru (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl). Medián průměrné denní dávky v ramenu s kombinací byl 13,5 mg lenvatinibu (75,0 % zamýšlené dávky 18 mg) a 4,7 mg everolimu (93,6 % zamýšlené dávky 5 mg) na pacienta. Konečná úroveň dávky pro pacienty v ramenu s kombinací byla 18 mg u 29 % pacientů, 14 mg u 31 % pacientů, 10 mg u 23 % pacientů, 8 mg u 16 % pacientů a 4 mg u 2 % pacientů.

Ze 153 náhodně rozdělených pacientů bylo 73 % mužů, medián věku byl 61 let, 37 % bylo ve věku 65 let a starších, 7 % bylo ve věku 75 let a starších a 97 % bylo europoidního etnického původu. Metastázy byly přítomny u 95 % pacientů a neresekovatelné pokročilé stadium onemocnění bylo přítomno u 5 %. Všichni pacienti měli výchozí skóre ECOG o hodnotě 0 (55 %) nebo 1 (45 %) s podobným rozložením ve všech třech ramenech.

Špatný rizikový profil podle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer) byl pozorován u 39 % pacientů v ramenu užívajícím lenvatinib a everolimus, 44 % v ramenu užívajícím lenvatinib a 38 % ve skupině užívající everolimus.

Špatný rizikový profil podle IMDC (International mRCC Database Consortium) byl pozorován u 20 % pacientů v ramenu užívajícím lenvatinib a everolimus, u 23 % pacientů v ramenu užívajícím lenvatinib a u 24 % pacientů v ramenu s everolimem. Medián doby od diagnózy do podání první dávky byl 32 měsíců v ramenu léčeném lenvatinibem a everolimem, 33 měsíců v ramenu léčeném lenvatinibem a 26 měsíců v ramenu léčeném everolimem. Všichni pacienti byli předtím léčeni 1 inhibítorem VEGF; 65 % sunitinibem, 23 % pazopanibem, 4 % tivozanibem, 3 % bevacizumabem, 2 % sorafenibem a 2 % axitinibem.

Primárním ukazatelem účinnosti, založeným na hodnocení odpovědi tumoru zkoušejícím, bylo přežití bez progresu onemocnění (PFS) v ramenu užívajícím lenvatinib a everolimus vs. ramenu užívajícím everolimus a u ramene užívající lenvatinib vs. ramene užívající everolimus. Dalšími ukazateli účinnosti byly celkové přežití (OS) a zkoušejícím hodnocená míra objektivních odpovědí (ORR). Hodnocení tumoru byla provedena podle kritérií RECIST 1.1.

Rameno užívající lenvatinib a everolimus vykazovalo statisticky signifikantní a klinicky významné zlepšení PFS ve srovnání s ramenem užívajícím everolimus (viz tabulka 7 a obrázek 3). Na základě výsledků post-hoc explorativní analýzy u omezeného počtu pacientů v každé podskupině byl pozitivní účinek na PFS pozorován nezávisle na tom, jaký inhibitor VEGF byl použit v předchozí terapii: sunitinib (poměr rizik [HR] = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] nebo jiné terapie (HR = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]).

Rameno užívající lenvatinib také vykazovalo zlepšení PFS ve srovnání s ramenem užívajícím everolimus. Celkové přežití bylo delší v ramenu užívajícím lenvatinib a everolimus (viz tabulka 7 a obrázek 4). Studie neměla za cíl analyzovat celkové přežití.

Účinek léčby kombinací na PFS a ORR byl také potvrzen retrospektivním nezávislým post-hoc zaslepeným přezkoumáním snímků. Rameno užívající lenvatinib a everolimus vykazovalo statisticky signifikantní a klinicky významné zlepšení PFS ve srovnání s ramenem užívajícím everolimus. Výsledky ORR se shodovaly s hodnocením zkoušejícího, 35,3 % v ramenu užívajícím lenvatinib a everolimus s jednou úplnou odpovědí a 17 částečnými odpověďmi; žádný pacient neměl objektivní odpověď v ramenu užívajícím everolimus ($P < 0,0001$) ve prospěch ramene užívajícího lenvatinib a everolimus.

Tabulka 7 Výsledky hodnocení účinnosti po jedné předchozí léčbě cílené na VEGF ve studii 205 RCC			
	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (n=51)	lenvatinib 24 mg (n=52)	everolimus 10 mg (n=50)
Přežití bez progresu onemocnění (PFS)a dle hodnocení řešitele			
Medián PFS v měsících (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Poměr rizik (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
p-hodnota lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,0005	-	-
Přežití bez progresu onemocnění (PFS)a dle retrospektivního nezávislého post-hoc hodnocení			
Medián PFS v měsících (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Poměr rizik (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
p-hodnota lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-
Celkové přežití^c			
Počet případů úmrtí, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medián celkového přežití, v měsících (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Poměr rizik (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Míra objektivních odpovědí n (%) dle hodnocení řešitele			
Úplné odpovědi	1 (2)	0	0
Částečné odpovědi	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Míra objektivních odpovědí	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilní onemocnění	21 (41)	27 (52)	31 (62)

Tabulka 7 Výsledky hodnocení účinnosti po jedné předchozí léčbě cílené na VEGF ve studii 205 RCC

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (n=51)	lenvatinib 24 mg (n=52)	everolimus 10 mg (n=50)
Doba trvání odpovědi, měsíce, medián (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Hodnocení tumoru bylo založeno na kritériích RECIST 1.1. Datum uzávěrky údajů = 13. června 2014
 Procenta jsou vypočtena pomocí celkového počtu pacientů v úplném analyzovaném souboru v odpovídající léčené skupině.

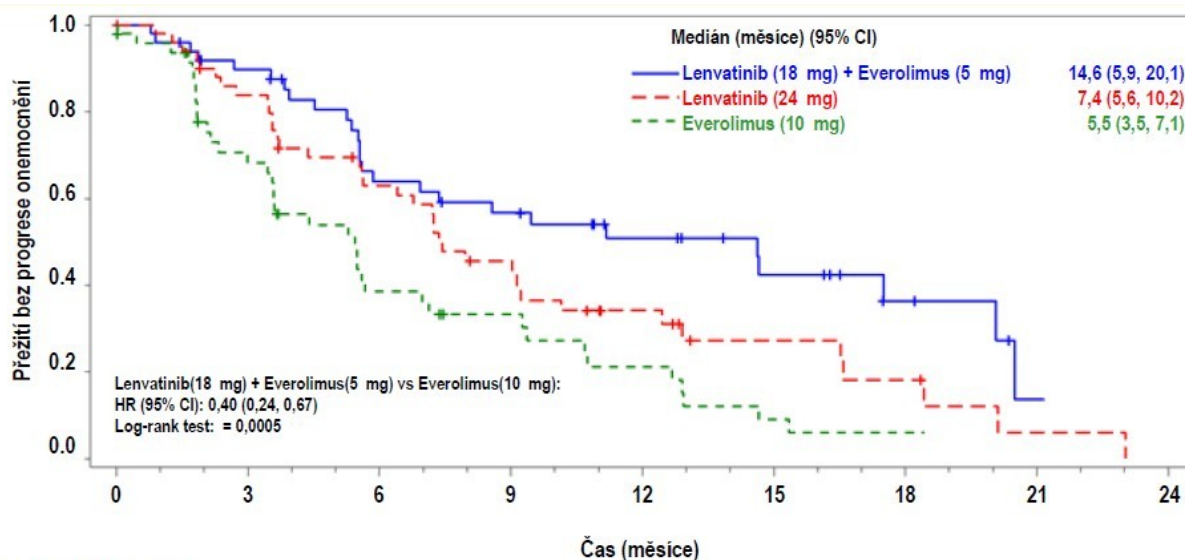
CI = interval spolehlivosti; NE = neodhadnutelné

^a Bodové odhady jsou vypočteny pomocí Kaplanovy-Meierovy metody; 95% CI vycházejí z Greenwoodova vzorce s využitím log-log transformace.

^b Stratifikovaný poměr rizik je vypočten pomocí stratifikovaného regresního Coxova modelu zahrnujícího léčbu jako kovarianční faktor a hemoglobin a korigovanou hladinu vápníku v séru jako *strata*. Efronova metoda byla použita pro korekci událostí probíhajících ve stejném čase.

^c Datum uzávěrky údajů = 31. července 2015

Obrázek 3 Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce onemocnění (hodnocení řešitele)



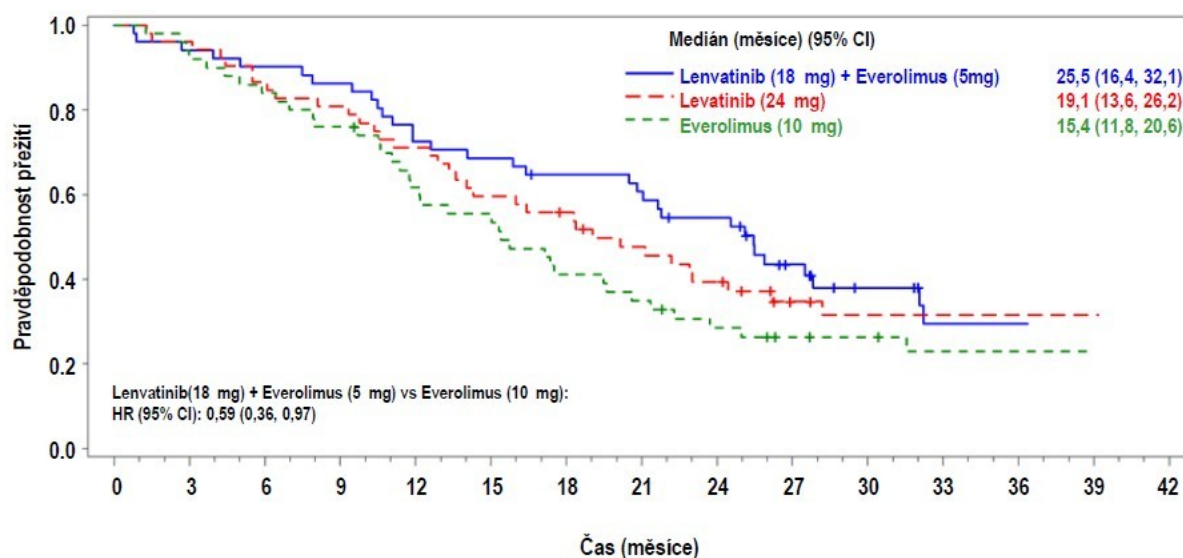
Počet pacientů v riziku:

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

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

Datum uzávěrky údajů: 13. června 2014

Obrázek 4 Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití



Počet pacientů v riziku:

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

L(18 mg) + E(5 mg) = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg) = Lenvatinib 24; E(10 mg) = Everolimus 10 mg
Datum uzavěrky údajů: 31. července 2015

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s lenvatinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě karcinomu ledvin (RCC) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Pediatrické studie

Ve dvou otevřených studiích byla hodnocena, ale nikoliv stanovena účinnost lenvatinibu, další informace o pediatrické populaci viz také SmPC bod 5.1 - lenvatinib je indikován k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy, hepatocelulárního karcinomu a karcinomu endometria.

Studie 216 byla multicentrická otevřená jednoramenná studie fáze 1/2 k určení bezpečnosti, snášenlivosti a protinádorové aktivity lenvatinibu podávaného v kombinaci s everolimem u pediatrických pacientů (a mladých dospělých ve věku ≤ 21 let) s relabujícími nebo refrakterními solidními nádory, včetně nádorů CNS. Zařazeno a léčeno bylo celkem 64 pacientů. Ve fázi 1 (stanovení dávkování kombinací léčiv) bylo zařazeno a léčeno 23 pacientů: 5 na úrovni dávky –1 (lenvatinib 8 mg/m² a everolimus 3 mg/m²) a 18 na úrovni dávky 1 (lenvatinib 11 mg/m² a everolimus 3 mg/m²). Doporučená dávka kombinace byla lenvatinib 11 mg/m² a everolimus 3 mg/m² jednou denně. Ve fázi 2 (rozšířená kohorta pacientů léčených kombinací přípravků) bylo zařazeno a doporučenou dávkou léčeno 41 pacientů v následujících kohortách: Ewingův sarkom (EWS, n = 10), rhabdomyosarkom (RMS, n = 20) a gliom s vysokým stupněm malignity (HGG, n = 11). Primárním parametrem hodnocení účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi (ORR) v 16. týdnu u hodnotitelných pacientů na základě hodnocení zkoušejícího za použití RECIST v1.1 nebo RANO (pro pacienty s HGG). V kohortách EWS a HGG nebyly pozorovány žádné objektivní odpovědi; 2 částečné odpovědi (PR) byly pozorovány v kohortě RMS pro ORR v 16. týdnu o hodnotě 10 % (95% CI: 1,2; 31,7).

Studie 231 je multicentrická otevřená studie „basket“ fáze 2 k hodnocení protinádorové aktivity a bezpečnosti lenvatinibu u dětí, dospívajících a mladých dospělých ve věku od 2 do ≤ 21 let s relabujícími nebo refrakterními solidními nádory, včetně EWS, RMS a HGG. Celkem 127 pacientů bylo zařazeno a léčeno doporučenou dávkou lenvatinibu (14 mg/m²) v následujících kohortách: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) a další solidní nádory (n = 9 pro difúzní středočarový gliom, meduloblastom a ependyom; všechny další solidní nádory n = 66). Primárním parametrem hodnocení účinnosti byl ORR v 16. týdnu u hodnotitelných pacientů na základě hodnocení

zkoušejícího za použití RECIST v1.1 nebo RANO (pro pacienty s HGG). Žádné objektivní odpovědi nebyly pozorovány u pacientů s HGG, difúzním středočarovým gliomem, meduloblastomem a ependymomem. Dvě PR byly pozorovány v 16 týdnu v kohortě EWS o hodnotě 22,2 % (95% CI: 2,8; 60,0) a v kohortě RMS o hodnotě 11,8 % (95% CI: 1,5; 36,4). Pět PR (u pacientů se synoviálním sarkomem [n = 2], kaposiformním hemangioendoteliomem [n = 1], Wilmsovým tumorem / nefroblastomem [n = 1] a světlobuněčným karcinomem [n = 1]) bylo pozorováno mezi všemi dalšími solidními nádory na ORR v 16. týdnu o hodnotě 7,7 % (95% CI: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry lenvatinibu byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů, dospělých subjektů s poruchou funkce jater, poruchou funkce ledvin a solidními nádory.

Absorpce

Lenvatinib je rychle absorbován po perorálním podání s t_{max} zpravidla pozorovaným od 1 do 4 hodin po podání dávky. Jídlo nemá vliv na rozsah absorpce, zpomaluje ale rychlost absorpce. Maximální plazmatická koncentrace při podání zdravým subjektům spolu s jídlem je opožděna o 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost nebyla u člověka stanovena; údaje ze studie hmotnostní bilance však naznačují, že je v řádu 85 %.

Distribuce

Vazba lenvatinibu *in vitro* na lidské plazmatické proteiny je vysoká a pohybuje se od 98 % do 99 % (od 0,3 do 30 $\mu\text{g/ml}$, lenvatinib-mesilát). Tato vazba byla hlavně na albumin s menší vazbou na α -kyselý glykoprotein a γ -globulin. Podobná vazba na plazmatické proteiny (97 % až 99 %) bez závislosti na koncentracích lenvatinibu (0,2 až 1,2 $\mu\text{g/ml}$) byla pozorována v plazmě subjektů s poškozením jater, ledvin a u příslušných zdravých subjektů.

In vitro se poměr koncentrace lenvatinibu v krvi ke koncentraci v plazmě pohyboval od 0,598 do 0,608 (od 0,1 do 10 $\mu\text{g/ml}$, lenvatinib-mesilát).

In vitro studie naznačují, že lenvatinib je substrátem P-glykoproteinu a BCRP. Lenvatinib prokazuje minimální nebo neproказuje žádnou inhibiční aktivitu vůči transportní činnosti zprostředkované P-gp a BCRP. Podobně nebyla pozorována žádná indukce exprese P-gp mRNA. Lenvatinib není substrátem OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 nebo BSEP. V lidském jaterním cytosolu lenvatinib neinhiboval aktivitu aldehydoxidázy.

U pacientů se medián hodnoty zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) první dávky pohyboval v rozmezí 50,5 l až 92 l a byl obecně konzistentní ve všech skupinách s dávkami od 3,2 mg do 32 mg. Analogický zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu (V_z/F_{ss}) byl rovněž obecně konzistentní a pohyboval se od 43,2 l do 121 l.

Biotransformace

Bylo prokázáno, že cytochrom P450 3A4 je *in vitro* převládající (> 80 %) izoformou podílející se na metabolismu lenvatinibu zprostředkovaném P450. Údaje *in vivo* však naznačují, že významný podíl celkové metabolizace lenvatinibu je zprostředkován jinou cestou než P-450. Z toho vyplývá, že induktory a inhibitory CYP3A4 *in vivo* měly minimální vliv na expozici lenvatinibu (viz bod 4.5). V lidských jaterních mikrosomech byla demetylovaná forma lenvatinibu (M2) identifikována jako hlavní metabolit. M2' a M3', hlavní metabolity v lidské stolici, vznikly za přispění aldehyd-oxidázy z M2, resp. z lenvatinibu.

Ve vzorcích plazmy odebraných do 24 hodin po podání tvořil lenvatinib 97 % radioaktivity v radiochromatogramech plazmy, zatímco metabolit M2 tvořil dalších 2,5 %. Podle $AUC_{(0-inf)}$ tvořil lenvatinib 60 % celkové radioaktivity v plazmě a 64 % v krvi.

Údaje ze studie hmotnostní bilance / studie vylučování naznačují, že se lenvatinib u člověka v rozsáhlé míře metabolizuje. Hlavní metabolické cesty u člověka byly identifikovány jako oxidace aldehydoxidázou, demethylace cestou CYP3A4, konjugace s glutathionem s eliminací O-arylové skupiny (chlorfenylová složka) a kombinace těchto cest následované dalšími biotransformacemi (např. glukuronidace, hydrolyza glutathionové složky, degradace cysteinové složky a intramolekulární přeskupení cysteinylglycinových a cysteinových konjugátů s následnou dimerizací). Tyto *in vivo* metabolické cesty jsou v souladu s údaji získanými v *in vitro* studiích s využitím lidských biomateriálů.

In vitro studie transportérů

Viz odstavec Distribuce.

Eliminace

Koncentrace v plazmě klesají biexponenciálně po dosažení C_{max} . Průměrný terminální exponenciální poločas lenvatinibu činí přibližně 28 hodin.

Po podání radioaktivně značeného lenvatinibu 6 pacientům se solidními nádory byly přibližně dvě třetiny radioaktivně značeného lenvatinibu eliminovány ve stolici a jedna čtvrtina v moči. Převládajícím analytem v exkrementech byl metabolit M3 (~ 17 % dávky), následovaný metabolitem M2' (~ 11 % dávky) a metabolitem M2 (~ 4,4 % dávky).

Linearita/nelinearita

Závislost na dávce a akumulace

U pacientů se solidními nádory, kterým byla podána jednorázová dávka a opakované dávky lenvatinibu jednou denně, se expozice lenvatinibu (C_{max} a AUC) zvýšila přímo úměrně k podané dávce v rozmezí 3,2 až 32 mg jednou denně.

Lenvatinib vykazuje minimální akumulaci v ustáleném stavu. V tomto rozmezí se medián indexu kumulace (Rac) pohyboval od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika lenvatinibu po jednorázové 10mg dávce byla hodnocena u 6 subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Puga, resp. třída B dle Childa a Puga). 5mg dávka byla hodnocena u 6 subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Puga). Osm zdravých subjektů se shodnými demografickými parametry sloužilo jako kontrolní skupina a užívalo 10mg dávku. Medián poločasu byl srovnatelný u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, jakož i u pacientů s normální funkcí jater a pohyboval se v rozmezí od 26 hodin do 31 hodin. Procento dávky lenvatinibu vyloučeného močí bylo nízké ve všech kohortách (< 2,16 % ve všech léčených kohortách).

Expozice lenvatinibu, podle hodnot $AUC_{(0-t)}$ a $AUC_{(0-inf)}$ upravených dle dávky, byla 119 % normálu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, 107 % normálu u pacientů se středně těžkou poruchou a 180 % normálu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Bylo zjištěno, že vazba na plazmatické bílkoviny v plazmě subjektů s poruchou funkce jater byla podobná, jako u příslušných zdravých subjektů. Nebyla pozorována závislost na koncentraci. Doporučené dávkování viz bod 4.2

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika lenvatinibu po jednorázové 24mg dávce byla hodnocena u 6 subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s 8 zdravými subjekty se shodnými demografickými parametry. Subjekty s terminálním stadiem renálního onemocnění nebyly hodnoceny. Expozice lenvatinibu podle hodnot $AUC_{(0-inf)}$ byla u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin 101 %, u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin 90 % a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin 122 %. Bylo zjištěno, že vazba na plazmatické bílkoviny v plazmě subjektů s poruchou funkce ledvin byla podobná, jako u příslušných zdravých subjektů. Nebyla pozorována závislost na koncentraci. Doporučené dávkování viz bod 4.2.

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, etnický původ

Podle farmakokinetické populační analýzy dat pacientů užívajících 24 mg lenvatinibu jednou denně neměl věk, pohlaví, tělesná hmotnost a etnický původ (japonská vs. ostatní, europoidní vs. ostatní) žádný klinicky relevantní vliv na clearance (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy pediatrických pacientů ve věku od 2 do 12 let, která zahrnovala údaje od 3 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 3 let, 28 pediatrických pacientů ve věku od ≥ 3 do < 6 let a 89 pediatrických pacientů ve věku od 6 do ≤ 12 let v rámci pediatrického programu lenvatinibu byla perorální clearance lenvatinibu (Cl/F) ovlivněna tělesnou hmotností, nikoli věkem. Předpokládané úrovně expozice ve smyslu plochy pod křivkou v ustáleném stavu (AUC_{ss}) u pediatrických pacientů užívajících 14 mg/m² byly srovnatelné s úrovněmi dospělých pacientů užívajících fixní dávku 24 mg. V těchto studiích nebyly žádné patrné rozdíly ve farmakokinetice léčivé látky lenvatinibu u dětí (2–12 let), dospívajících a mladých dospělých pacientů se studovanými typy nádorů; údaje od dětí jsou však relativně omezené na to, aby bylo možné vyvozovat definitivní závěry (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách (až do 39 týdnů) způsobil lenvatinib toxikologické změny v různých orgánech a tkáních ve vztahu k očekávanému farmakologickému účinku lenvatinibu včetně glomerulopatie, testikulární hypocelularity, atrezie ovariálních folikulů, gastrointestinálních změn, změn kostí, změn nadledvin (potkaní a psi) a arteriálních (arteriální fibrinoidní nekróza, mediální degenerace nebo krvácení) lézí u potkanů, psů a opic rodu *cynomolgus* (makak). U potkanů, psů a opic byly rovněž pozorovány zvýšené hladiny aminotransferáz spojené se známkami hepatotoxicity. U všech druhů zvířat byla na konci 4týdenního období rekonvalescence pozorována reverzibilita toxikologických změn.

Genotoxicita

Lenvatinib nebyl genotoxický.

U lenvatinibu nebyly provedeny studie kancerogenity.

Reprodukční a vývojová toxicita

Nebyly provedeny žádné specifické studie na zvířatech pro zjištění vlivu lenvatinibu na fertilitu. Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u zvířat byly ale pozorovány testikulární (hypocelularita semenotvorného epitelu) a ovariální změny (atrezie folikulů) při expozicích 11- až 15násobku (potkan) nebo 0,6- až 7násobku (opice) očekávané klinické expozice (podle AUC) při maximální tolerované dávce pro člověka. Tyto nálezy byly reverzibilní na konci 4týdenního období rekonvalescence.

Podání lenvatinibu v období organogeneze vedlo k embryoletalitě a teratogenitě u potkanů (externí a skeletální anomálie plodu) při expozicích pod klinickou expozicí (podle AUC) při maximální tolerované dávce pro člověka a u králíků (externí, viscerální nebo skeletální anomálie plodu) podle

plochy povrchu těla; mg/m² při maximální tolerované dávce pro člověka. Tyto nálezy naznačují, že lenvatinib má teratogenní potenciál, pravděpodobně související s farmakologickou antiangiogenní aktivitou lenvatinibu.

Lenvatinib a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka potkanů.

Studie toxicity na juvenilních zvířatech

Příčinou mortality byla dávka limitující toxicita u juvenilních potkanů, u nichž bylo dávkování zahájeno postnatálním dnem (PND) 7 nebo PND 21. Byla pozorována při expozicích, které byly 125-, resp. 12krát nižší v porovnání s expozicí, při níž byla pozorována mortalita u dospělých potkanů, což naznačuje zvýšenou citlivost k toxicitě s klesajícím věkem. Proto lze mortalitu přisoudit komplikacím spojeným s primárními duodenálními lézemi s možným přispěním aditivních toxicit u nezralých cílových orgánů.

Toxicita lenvatinibu byla výraznější u mladších potkanů (dávkování zahájeno v PND 7) v porovnání s potkany, u nichž bylo dávkování zahájeno v PND 21 a mortalita a některé toxicity byly pozorovány dříve u juvenilních potkanů při dávce 10 mg/kg v porovnání s dospělými potkany, kterým byla podávána stejná úroveň dávky. U juvenilních potkanů byly rovněž pozorovány retardace růstu, sekundární opoždění fyzického vývoje a léze, které lze přisoudit farmakologickým účinkům (řezáky, femur [epifyzární růstová ploténka], ledviny, nadledviny a duodenum).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Hydrogenuhličitan sodný
Mannitol
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolóza
Částečně substituovaná hyprolóza
Mastek

Tělo tobolek 4 mg

Hypromelóza
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

Tělo tobolek 10 mg

Hypromelóza
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

Víčko tobolek

Hypromelóza
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý

Potiskový inkoust

Šelak

Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahuje 30, 60 nebo 90 tvrdých tobolek v oPA/Al/PVC/Al blistrech nebo 30x1, 60x1 nebo 90x1 tvrdou tobolku v jednodávkových oPA/Al/PVC/Al blistrech.

Krabička obsahuje 30, 60 nebo 90 tvrdých tobolek v oPA/Al/PVC/PE/Al blistrech s vysoušedlem nebo 30x1, 60x1 nebo 90x1 tvrdou tobolku v jednodávkových oPA/Al/PVC/PE/Al blistrech s vysoušedlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pečovatelé nesmí tobolky otevírat, aby se zabránilo jejich opakované expozici obsahu tobolky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Syltezip 4 mg tvrdé tobolky: 44/172/24-C
Syltezip 10 mg tvrdé tobolky: 44/173/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 11. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 4. 2026