

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lenvatinib Viatris 4 mg tvrdé tobolky
Lenvatinib Viatris 10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lenvatinib Viatris 4 mg tvrdé tobolky

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

Lenvatinib Viatris 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).

Lenvatinib Viatris 4 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky velikosti 4 (přibližně 14,3 mm) s neprůhledným tělem karamelové barvy a neprůhledným víčkem karamelové barvy s potiskem „L7VB“ nad číslem „4“.

Lenvatinib Viatris 10 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky velikosti 4 (přibližně 14,3 mm) se sytě žlutým neprůhledným tělem a neprůhledným víčkem karamelové barvy s potiskem „L7VB“ nad číslem „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC)

Přípravek Lenvatinib Viatris je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilárním/folikulárním/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (*differentiated thyroid carcinoma*, DTC), který je refrakterní na léčbu radioaktivním jódem (*radioactive iodine*, RAI).

Hepatocelulární karcinom (HCC)

Přípravek Lenvatinib Viatris je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří nedostávali předchozí systémovou léčbu (viz bod 5.1).

Karcinom endometria (EC)

Přípravek Lenvatinib Viatris je v kombinaci s pembrolizumabem indikován k léčbě dospělých pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria (EC), které mají progresi onemocnění při nebo po předchozí terapii obsahující platinu a nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo ozařování.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Vynechá-li pacient dávku 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 je pozorován klinický přínos nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC)

Doporučená denní dávka lenvatinibu je 24 mg (dvě 10mg tobolky a jedna 4mg tobolka) jednou denně. Denní dávka má být upravena dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity.

Úprava dávkování a přerušení podávání u DTC

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení léčby, úpravu dávkování nebo ukončení léčby lenvatinibem (viz bod 4.4). Lehké až středně těžké nežádoucí účinky (např. 1. nebo 2. stupeň) zpravidla vyžadují přerušení léčby lenvatinibem pouze v případě, že pacient léčbu netoleruje ani po její optimalizaci. Závažné (např. 3. stupeň) nebo netolerovatelné nežádoucí účinky vyžadují přerušení léčby lenvatinibem až do zlepšení reakce na 0. až 1. stupeň nebo na úroveň výchozího stavu.

Při toxicitě související s užíváním lenvatinibu (viz tabulka 4) se po odeznění/zlepšení nežádoucího účinku na 0. až 1. stupeň nebo na úroveň výchozího stavu má v léčbě pokračovat sníženou dávkou lenvatinibu tak, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Úprava dávkování oproti doporučené denní dávce lenvatinibu u pacientů s DTC^a		
Úroveň dávky	Denní dávka	Počet tobolek
Doporučená denní dávka	24 mg perorálně jednou denně	Dvě 10mg tobolky plus jedna 4mg tobolka
První snížení dávky	20 mg perorálně jednou denně	Dvě 10mg tobolky
Druhé snížení dávky	14 mg perorálně jednou denně	Jedna 10mg tobolka plus jedna 4mg tobolka
Třetí snížení dávky	10 mg perorálně jednou denně ^a	Jedna 10mg tobolka
^a . Další snižování dávky je třeba zvážit dle individuálních potřeb pacienta, jelikož o dávkách do 10 mg jsou k dispozici pouze omezené údaje.		

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

Hepatocelulární karcinom

Doporučená denní dávka lenvatinibu činí 8 mg (dvě 4mg tobolky) jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg a 12 mg (tři 4mg tobolky) jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 60 kg. Úpravy dávky jsou založeny pouze na pozorovaných toxicitách, a ne na změnách tělesné hmotnosti

během léčby. Denní dávku je třeba upravit dle potřeby v souladu s plánem řízení dávky/toxicity.

Úpravy dávky a ukončení podávání u HCC

Zvládnutí některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení, úpravu dávky nebo ukončení léčby lenvatinibem. Lehké až středně těžké nežádoucí účinky (např. 1. nebo 2. stupeň) obecně nevyžadují přerušení užívání lenvatinibu, pokud navzdory optimální léčbě nejsou pacientem netolerovatelné. Toxicita související s užíváním lenvatinibu viz tabulka 4. Podrobnosti o sledování, úpravách dávkování a ukončení podávání jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Úpravy dávky oproti doporučené denní dávce lenvatinibu u pacientů s HCC			
Počáteční dávka		≥60 kg tělesné hmotnosti 12 mg (tři 4mg tobolky perorálně jednou denně)	<60 kg tělesné hmotnosti 8 mg (dvě 4mg tobolky perorálně jednou denně)
Přetrvávající a netolerovatelné toxicity 2. nebo 3. stupně^a			
Nežádoucí účinek	Úprava	Upravená dávka^b (≥ 60 kg tělesné hmotnosti)	Upravená dávka^b (< 60 kg tělesné hmotnosti)
První výskyt ^c	Přerušení do odeznění na 0.–1. stupeň nebo výchozí úroveň ^d	8 mg (dvě 4mg tobolky) perorálně jednou denně	4 mg (jedna 4mg tobolka) perorálně jednou denně
Druhý výskyt (stejná reakce nebo nová reakce)	Přerušení do odeznění na 0.–1. stupeň nebo výchozí úroveň ^d	4 mg (jedna 4mg tobolka) perorálně jednou denně	4 mg (jedna 4mg tobolka) perorálně jednou za dva dny
Třetí výskyt (stejná reakce nebo nová reakce)	Přerušení do odeznění na 0.–1. stupeň nebo výchozí úroveň ^d	4 mg (jedna 4mg tobolka) perorálně obden	Ukončení podávání
Život ohrožující toxicity (4. stupeň): Ukončení podávání^e			
a. Před přerušením nebo snížením dávky zahajte léčbu nauzey, zvracení nebo průjmů. b. Snižujte dávku postupně na základě předchozí úrovně dávky (12 mg, 8 mg, 4 mg nebo 4 mg obden). c. Hematologická toxicita nebo proteinurie: u prvního výskytu není třeba provádět úpravy dávkování. d. V případě hematologické toxicity lze dávkování obnovit při odeznění na 2. stupeň; u proteinurie obnovte při úpravě na méně než 2 g/24 hodin. e. Nezahrnuje laboratorní abnormality posuzované jako neohrožující život, které mají být léčeny jako 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).

Karcinom endometria (EC)

Doporučené dávkování přípravku Lenvatinib Viatris je 20 mg jednou denně perorálně, v kombinaci s pembrolizumabem v dávce buď 200 mg každé 3 týdny, nebo 400 mg každých 6 týdnů podávaným intravenózní infuzí po dobu 30 minut, dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita nebo nedojde k progresi onemocnění (viz bod 5.1).

Další informace o dávkování viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro pembrolizumab.

Úpravy dávky a ukončení podávání u EC

Toxicita související s užíváním lenvatinibu viz tabulka 4. Při podávání přípravku Lenvatinib Viatriis v kombinaci s pembrolizumabem podle potřeby přerušete, snižte dávku nebo ukončete léčbu přípravkem Lenvatinib Viatriis (viz tabulka 3). Podávání pembrolizumabu přerušete nebo ukončete v souladu s pokyny v SmPC pro pembrolizumab. Snižování dávky pembrolizumabu se nedoporučuje.

Tabulka 3: Úpravy dávky oproti doporučené denní dávce lenvatinibu u pacientů s EC^a		
Počáteční dávka v kombinaci s pembrolizumabem		20 mg perorálně jednou denně (dvě 10mg tobolek)
Přetrvávající a netolerovatelné toxicity 2. nebo 3. stupně		
Nežádoucí účinek	Úprava	Upravená dávka
První výskyt	Přerušeno do odeznění na 0.–1. stupeň nebo výchozí úroveň	14 mg perorálně jednou denně (jedna 10mg tableta + jedna 4mg tableta)
Druhý výskyt (stejný nebo nový nežádoucí účinek)	Přerušeno do odeznění na 0.–1. stupeň nebo výchozí úroveň	10 mg perorálně jednou denně (jedna 10mg tableta)
Třetí výskyt (stejný nebo nový nežádoucí účinek)	Přerušeno do odeznění na 0.–1. stupeň nebo výchozí úroveň	8 mg perorálně jednou denně (dvě 4mg tablety)
Život ohrožující toxicity (4. stupeň): Ukončení podávání^e		
a. O dávkách nižších než 8 mg jsou k dispozici pouze omezené údaje.		
b. Léčbu je nutné ukončit v případě život ohrožujících reakcí (např. 4. stupeň) s výjimkou laboratorních abnormalit, které jsou posouzeny jako život neohrožující a v tom případě je lze zvládnout stejně jako závažné reakce (např. 3. stupeň).		

Tabulka 4: Nežádoucí účinky vyžadující úpravu dávkování lenvatinibu			
Nežádoucí účinek	Závažnost	Postup	Úprava dávkování a pokračování
Hypertenze	3. stupeň (navzdory optimální antihypertenzní léčbě)	Přerušete	Do odeznění na 0., 1. nebo 2. stupeň. Viz podrobný návod v tabulce 5 v bodě 4.4.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 hodin	Přerušete	Do poklesu na méně než 2 g/ 24 hodin.
Nefrotický syndrom	-----	Ukončete	Nepokračujte.

Porucha funkce ledvin nebo renální selhání	3. stupeň	Přerušete	Do odeznění na 0.–1. stupeň nebo na úroveň výchozího stavu.
	4. stupeň*	Ukončete	Nepokračujte.
Srdeční dysfunkce	3. stupeň	Přerušete	Do odeznění na 0.–1. stupeň nebo na úroveň výchozího stavu.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte.
Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) / syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS)	Všechny stupně	Přerušete	Zvažte zahájení podávání snížené dávky, pokud odezní na 0.–1. stupeň.
Hepatotoxicita	3. stupeň	Přerušete	Do odeznění na 0.–1. stupeň nebo na úroveň výchozího stavu.
	4. stupeň*	Ukončete	Nepokračujte.
Arteriální tromboembolie	Všechny stupně	Ukončete	Nepokračujte.
Krvácení	3. stupeň	Přerušete	Do odeznění na 0.–1. stupeň.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte.
Gastrointestinální perforace nebo píštěl	3. stupeň	Přerušete	Do odeznění na 0.–1. stupeň nebo na úroveň výchozího stavu.
	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte.
Píštěl mimo GIT	4. stupeň	Ukončete	Nepokračujte.
Prodloužení QT intervalu	>500 ms	Přerušete	Do poklesu na <480 ms nebo na úroveň výchozího stavu.
Průjem	3. stupeň	Přerušete	Do odeznění na 0.–1. stupeň nebo na úroveň výchozího stavu.
	4. stupeň (navzdory léčbě)	Ukončete	Nepokračujte.
*Laboratorní abnormality 4. stupně, které byly posouzeny jako život neohrožující, lze léčit stejně jako závažné reakce (např. 3. stupně).			

Zvláštní populace

DTC

Zdá se, že pacienti od 75 let, asijského etnického původu, s komorbiditami (jako například s hypertenzí a poruchou funkce jater nebo ledvin) nebo s tělesnou hmotností pod 60 kg mají sníženou snášenlivost lenvatinibu (viz bod 4.8). U všech ostatních pacientů, kteří nemají těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin (viz níže), se má léčba zahájit doporučenou dávkou 24 mg a následně má být dávka upravena v závislosti na individuální snášenlivosti.

HCC

Zdá se, že pacienti od 75 let, bílé pleti nebo ženského pohlaví nebo osoby s horší výchozí úrovní poruchy funkce jater (skóre 6 na stupnici třídy A dle Childa a Pughy v porovnání se skóre 5) mají sníženou toleranci vůči lenvatinibu.

Jiní pacienti s HCC než ti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nebo s těžkou poruchou funkce ledvin mají zahájit léčbu doporučenou počáteční dávkou 8 mg (dvě 4mg tobolky) při tělesné hmotnosti < 60 kg a 12 mg (tři 4mg tobolky) při tělesné hmotnosti ≥ 60 kg, po které bude dávka dále upravena na základě individuální tolerance.

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

DTC

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pughy) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pughy) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava počáteční dávky podle funkce jater. U pacientů s těžkou (třída C dle Childa a Pughy) poruchou funkce jater je doporučená počáteční dávka 14 mg užívaných jednou denně. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. Viz také bod 4.8.

HCC

U populací pacientů zařazených do studie HCC nebyly nutné úpravy dávky na základě funkce jater u těch pacientů, kteří mají lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pughy). Dostupné velmi omezené údaje nejsou dostatečné k poskytnutí doporučeného dávkování u pacientů s HCC se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pughy). U těchto pacientů doporučujeme pečlivé sledování celkové bezpečnosti (viz body 4.4 a 5.2). Lenvatinib nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pughy) a není doporučen k užívání těmito pacienty.

EC

O používání kombinace lenvatinibu a pembrolizumabu u pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje. U pacientek s lehkou (třída A dle Childa a Pughy) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pughy) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava počáteční dávky této kombinace podle funkce jater. U pacientek s těžkou (třída C dle Childa a Pughy) poruchou funkce jater je doporučená počáteční dávka lenvatinibu 10 mg jednou denně. Dávkování u pacientek s poruchou funkce jater viz SmPC pro pembrolizumab. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

DTC

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava počáteční

dávky podle funkce ledvin. U pacientů s těžkou renální poruchou je doporučená počáteční dávka 14 mg užívaná jednou denně. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. Nebyly provedeny studie u pacientů s terminálním stadiem renálního onemocnění, a proto se používání lenvatinibu u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.8).

HCC

Na základě funkce ledvin u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nejsou potřeba žádné úpravy dávkování. Dostupné údaje neumožňují doporučení dávkování u pacientů s HCC a těžkou poruchou funkce ledvin.

EC

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava počáteční dávky podle funkce ledvin. U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučená počáteční dávka lenvatinibu 10 mg užívaná jednou denně. Dávkování u pacientek s poruchou funkce ledvin viz SmPC pro pembrolizumab. Může být nezbytná další úprava dávkování v závislosti na individuální snášenlivosti. U pacientek s terminálním stadiem renálního onemocnění nebyly provedeny studie, a proto se používání lenvatinibu u těchto pacientek nedoporučuje.

Starší populace

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lenvatinibu u dětí od 2 do < 18 let nebyla stanovena. 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 do 2 let (viz bod 5.3).

Etnický původ

Není nutná žádná úprava počáteční dávky podle etnického původu (viz bod 5.2). O použití u pacientů jiného než europoidního nebo asijského etnického původu jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 4.8).

Způsob podání

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

Tobolky lenvatinibu se mají spolknout celé a zapít vodou.

U pacientů s polykacími obtížemi, kteří nejsou schopni polykat tvrdé tobolky, mají být místo přípravku Lenvatinib Viatris použity jiné léčivé přípravky obsahující lenvatinib.

Užívání v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro pembrolizumab.

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 (TK), 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 TK. TK je třeba kontrolovat 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 léčiva 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 5.

Tabulka 5: Doporučený postup léčby hypertenze	
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 následky (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.

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 ukončit v případě nefrotického syndromu.

Hepatotoxicita

Nežádoucí účinky související s játry, které byly nejčastěji hlášeny u pacientů s DTC léčených lenvatinibem, zahrnovaly zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) a zvýšení bilirubinu v krvi. U pacientů s DTC léčených lenvatinibem bylo hlášeno selhání jater

a akutní hepatitida (< 1 %; viz bod 4.8). Případy selhání jater byly zpravidla hlášeny u pacientů s progresivním metastazujícím onemocněním jater.

U pacientů s HCC léčených lenvatinibem ve studii REFLECT byly hlášeny nežádoucí účinky související s játry, včetně hepatální encefalopatie a selhání jater (včetně fatálních reakcí) s vyšší četností (viz bod 4.8) v porovnání s pacienty léčenými sorafenibem. Pacientům s horší poruchou funkce jater a/nebo velkou nádorovou zátěží tumoru jater ve výchozím stavu hrozí vyšší riziko rozvoje hepatální encefalopatie a selhání jater. Hepatální encefalopatie se také častěji vyskytovala u pacientů ve věku 75 let a starších. Přibližně polovina příhod selhání jater a jedna třetina hepatální encefalopatie byly hlášeny u pacientů s progresí onemocnění.

Údaje u pacientů s HCC se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) jsou velmi omezené a momentálně nejsou dostupné žádné údaje u pacientů s HCC s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Jelikož je lenvatinib převážně eliminován jaterním metabolismem, očekává se zvýšení expozice u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater.

Nežádoucí účinky související s játry, které byly nejčastěji hlášeny u pacientek s EC léčených lenvatinibem a pembrolizumabem, zahrnovaly zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a zvýšení aspartátaminotransferázy (AST). U pacientek s EC léčených lenvatinibem a pembrolizumabem bylo hlášeno selhání jater a hepatitida (< 1 %; viz bod 4.8).

Pečlivé sledování celkové bezpečnosti se doporučuje u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2). 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. Pacienty s HCC je třeba sledovat ohledně zhoršování funkce jater, včetně hepatální encefalopatie. V případě hepatotoxicity může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

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. 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).

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 léčbu průjmu. Podávání lenvatinibu se musí přerušit v případě přetrvávání průjmu 4. stupně navzdory léčbě.

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 projevovat 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 zobrazení pomocí magnetické rezonance. Je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku (viz bod 4.4). U pacientů se známky nebo příznaky PRES může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit (viz bod 4.2).

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 po arteriální trombotické příhodě ukončit.

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.

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. tracheoezofageální 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). Byl hlášen jeden fatální případ krvácení jaterního tumoru u pacienta s HCC.

Screening a následnou léčbu jícnových varixů u pacientů s cirhózou jater je třeba provést podle standardu péče před zahájením léčby lenvatinibem.

V případě krvácení může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu ukončit (viz bod 4.2, tabulka 4).

Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí

U pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena gastrointestinální perforace a tvorba píštělí (viz bod 4.8). Ve většině případů se gastrointestinální perforace a tvorba píštělí 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 další části těla než žaludek nebo střeva (např. píštělí tracheálních, tracheoezofageálních, 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 poškozením a jakoukoliv píštělí 4. stupně (viz bod 4.2); ohledně přerušování léčby 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 skupiny 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 na začátku léčby a pravidelně během léčby 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 prodloužují QT interval, včetně antiarytmik třídy Ia a III. Podávání lenvatinibu se má přerušit v případě rozvoje prodloužení QT intervalu na > 500 ms. V léčbě lenvatinibem se má pokračovat se sníženou dávkou, když se zmenší prodloužení QTc na < 480 ms nebo na úroveň výchozího stavu.

Elektrolytové poruchy, jako například hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnezemie, 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 je třeba pravidelně sledovat hladiny elektrolytů (hořčíku, draslíku a vápníku). Hladina vápníku v krvi se má sledovat nejméně jednou měsíčně a vápník se má během léčby lenvatinibem v případě potřeby doplňovat. Podávání lenvatinibu se má přerušit nebo se má upravit dávkování v závislosti na závažnosti, přítomnosti změn na EKG a přetrvávající hypokalcemii.

Porucha suprese tyreostimulačního hormonu / Porucha funkce štítné žlázy

Hypotyreóza 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. Hypotyreóza se léčí podle standardní lékařské praxe, aby se zachoval eutyreoidní 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.

Komplikace hojení ran

Nebyly provedeny žádné formální 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 (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 nebo jiné inhibitory angiogeneze, např. bevacizumab, TKI, inhibitory mTOR. Je proto třeba postupovat opatrně, pokud je lenvatinib používán současně nebo následně po antiresorpční terapii 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 ≥ 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 období. Minimální vymývací období v klinických studiích bylo 4 týdny.

Pacienti s ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ≥ 2 byli vyloučeni z klinických studií (kromě těch s karcinomem štítné žlázy).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to 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.

Vliv lenvatinibu na jiné léčivé přípravky

Klinická studie lékových interakcí (drug-drug interaction, DDI) u onkologických pacientů ukázala, že plazmatické koncentrace midazolamu (citlivý substrát CYP3A a Pgp) se v přítomnosti lenvatinibu nezměnily. 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

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

Shrnutí bezpečnostního profilu

DTC

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 30 % pacientů) jsou hypertenze (68,6 %), průjem (62,8 %), snížená chuť k jídlu (51,5 %), snížení tělesné hmotnosti (49,1 %), únava (45,8 %), nauzea (44,5 %), proteinurie (36,9 %), stomatitida (35,8 %), zvracení (34,5 %), dysfonie (34,1 %), bolest hlavy (34,1 %) a syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPE) (32,7 %).

Hypertenze a proteinurie se obvykle vyskytují v časných fázích léčby lenvatinibem (viz body 4.4 a 4.8). Většina nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně se objevila během prvních 6 měsíců léčby s výjimkou průjmu, který se objevoval v průběhu celé léčby, a snížení tělesné hmotnosti, které mělo tendenci v průběhu času narůstat.

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly renální selhání a porucha funkce ledvin (2,4 %), arteriální tromboembolie (3,9 %), srdeční selhání (0,7 %), krvácení z intrakraniálního nádoru (0,7 %) PRES/RPLS (0,2 %), selhání jater (0,2 %) a arteriální tromboembolie (cévní mozková příhoda [1,1 %], tranzitorní ischemická ataka [0,7 %] a infarkt myokardu [0,9 %]).

Z 452 pacientů s DTC refrakterním na léčbu RAI bylo kvůli nežádoucímu účinku u 63,1 % pacientů přistoupeno ke snížení dávky a u 19,5 % pacientů k ukončení léčby. Nežádoucími účinky, které nejčastěji vedly ke snížení dávky (u ≥ 5 % pacientů), byly hypertenze, proteinurie, průjem, únava, PPE, snížená tělesná hmotnost a snížená chuť k jídlu. Nežádoucími účinky, které nejčastěji vedly k ukončení léčby lenvatinibem, byly proteinurie, astenie, hypertenze, cévní mozková příhoda, průjem a plicní embolie.

HCC

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u ≥ 30 % pacientů) jsou hypertenze (44,0 %), průjem (38,1 %), snížená chuť k jídlu (34,9 %), únava (30,6 %) a snížení tělesné hmotnosti (30,4 %).

Nejdůležitější závažné nežádoucí účinky představovaly selhání jater (2,8 %), hepatální encefalopatie (4,6 %), krvácení z jícnových varixů (1,4 %), cerebrální hemoragie (0,6 %), arteriální tromboembolické příhody (2,0 %) včetně infarktu myokardu (0,8 %), cerebrálního infarktu (0,4 %) a cerebrovaskulárních příhod (0,4 %) a selhání ledvin / poruchy funkce ledvin (1,4 %). Došlo k vyšší incidenci sníženého počtu neutrofilů u pacientů s HCC (8,7 % u lenvatinibu než u jiných typů tumorů bez HCC (1,4 %)), které nesouvisely s infekcí, sepsí nebo bakteriální peritonitidou.

U 62,3 % ze 496 pacientů s HCC bylo z důvodu nežádoucích účinků přistoupeno k úpravě (přerušeni nebo omezení) dávkování, u 20,2 % pacientů pak byla léčba ukončena. Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k úpravě dávky (u ≥ 5 % pacientů), byly snížená chuť k jídlu, průjem, proteinurie, hypertenze, únava, PPE a snížený počet trombocytů. Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k

ukončení podávání lenvatinibu, byly hepatální encefalopatie, únava, zvýšený bilirubin v krvi, proteinurie a selhání jater.

EC

Bezpečnost lenvatinibu v kombinaci s pembrolizumabem byla hodnocena u 530 pacientek s pokročilým EC léčených 20 mg lenvatinibu jednou denně a 200 mg pembrolizumabu každé 3 týdny. Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 20 % pacientek) byly hypertenze (63 %), průjem (57 %), hypotyreóza (56 %), nauzea (51 %), snížená chuť k jídlu (47 %), zvracení (39 %), únava (38 %), snížení tělesné hmotnosti (35 %), artralgie (33 %), proteinurie (29 %), zácpa (27 %), bolest hlavy (27 %), infekce močových cest (27 %), dysfonie (25 %), bolest břicha (23 %), astenie (23 %), syndrom palmoplantární erytrodysestázie (23 %), stomatitida (23 %) anémie (22 %) a hypomagnezémie (20 %).

Nejčastějšími závažnými (≥ 3 . stupeň) nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 5 % pacientek) byly hypertenze (37,2 %), snížení tělesné hmotnosti (9,1 %), průjem (8,1 %), zvýšená hladina lipázy (7,7 %), snížená chuť k jídlu (6,4 %), astenie (6 %), únava (6 %), hypokalemie (5,7 %), anémie (5,3 %) a proteinurie (5,1 %).

Kvůli nežádoucímu účinku došlo k ukončení léčby lenvatinibem u 30,6 % pacientek, k ukončení léčby lenvatinibem a pembrolizumabem u 15,3 % pacientek. Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 1 % pacientek) vedoucími k ukončení léčby lenvatinibem byly hypertenze (1,9 %), průjem (1,3 %), astenie (1,3 %), snížená chuť k jídlu (1,3 %), proteinurie (1,3 %) a snížení tělesné hmotnosti (1,1 %).

Kvůli nežádoucímu účinku došlo k přerušení léčby u 63,2 % pacientek. Kvůli nežádoucímu účinku došlo k přerušení léčby lenvatinibem a pembrolizumabem u 34,3 % pacientek. Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 5 % pacientek) vedoucími k ukončení léčby lenvatinibem byly hypertenze (12,6 %), průjem (11,5 %), proteinurie (7,2 %), zvracení (7 %), únava (5,7 %) a snížená chuť k jídlu (5,7 %).

Kvůli nežádoucím účinkům došlo ke snížení dávky lenvatinibu u 67,0 % pacientek. Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 5 % pacientek), které měly za následek snížení dávky lenvatinibu, byly hypertenze (16,2 %), průjem (12,5 %), syndrom palmoplantární erytrodysestázie (9,1 %), únava (8,7 %), proteinurie (7,7 %), snížená chuť k jídlu (6,6 %), nauzea (5,5 %), astenie (5,1 %) a snížení tělesné hmotnosti (5,1 %).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnostní profil lenvatinibu v monoterapii je založen na údajích od 452 pacientů s DTC a 496 pacientů s HCC. To umožňuje charakterizovat pouze časté nežádoucí účinky přípravku u pacientů s DTC a HCC. Nežádoucí účinky uvedené v této části jsou založené na bezpečnostních údajích pacientů s DTC i HCC (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil lenvatinibu v kombinační terapii je založen na údajích od 530 pacientek s EC léčených lenvatinibem v kombinaci s pembrolizumabem (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s DTC, HCC a EC hlášené při podávání lenvatinibu po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 6. Kategorie četnosti nežádoucích účinků představuje nejkonzervativnější odhad četnosti ze samostatných populací. Nežádoucí účinky, o nichž je známo, že se vyskytují u lenvatinibu nebo složek kombinované léčby podávaných samostatně, se mohou vyskytnout během léčby těmito léčivými přípravky v kombinaci, i když tyto účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s kombinovanou léčbou.

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

Frekvence jsou definovány takto:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10000$)
- Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

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

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem[§]		
Třídy orgánových systémů (Terminologie MedDRA)	Monoterapie lenvatinibem	Kombinace s pembrolizumabem
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce močových cest	Infekce močových cest
Méně časté	Perineální absces	Perineální absces
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Trombocytopenie ^{a,†} Lymfopenie ^{a,†} Leukopenie ^{a,†} Neutropenie ^{a,†}	Trombocytopenie ^{a,†} Lymfopenie ^{a,†} Leukopenie ^{a,†} Neutropenie ^{a,†} Anémie
Méně časté	Infarkt sleziny	
Endokrinní poruchy		
Velmi časté	Hypotyreóza Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ^{*,†}	Hypotyreóza Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi [*] Hypertyreóza
Časté		Adrenální insuficience
Méně časté	Adrenální insuficience	
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Hypokalcemie ^{*,†} Hypokalemie [†] Hypercholesterolemie [†] Hypomagnezemie [†] Snížení tělesné hmotnosti Snížená chuť k jídlu	Hypokalcemie ^{*,†} Hypokalemie [†] Hypercholesterolemie [†] Hypomagnezemie [†] Snížení tělesné hmotnosti Snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace	Dehydratace
Vzácné	Syndrom nádorového rozpadu [†]	Syndrom nádorového rozpadu [†]
Psychiatrické poruchy		
Velmi časté	Insomnie	
Časté		Insomnie
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Závratě Bolest hlavy Dysgeuzie	Závratě Bolest hlavy Dysgeuzie
Časté	Cévní mozková příhoda [†]	
Méně časté	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie Monoparéza Tranzitorní ischemická ataka	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie Cévní mozková příhoda [†] Monoparéza Tranzitorní ischemická ataka
Srdeční poruchy		

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem[§]		
Třídy orgánových systémů (Terminologie MedDRA)	Monoterapie lenvatinibem	Kombinace s pembrolizumabem
Časté	Infarkt myokardu ^{c,†} Srdeční selhání Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu Snížená ejekční frakce	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
Méně časté		Infarkt myokardu ^{c,†} Srdeční selhání Snížená ejekční frakce
Cévní poruchy		
Velmi časté	Hemoragie ^{d,*,†} Hypertenze ^{e,*} Hypotenze	Haemorrhage ^{d,*,†} Hypertension ^{e,*}
Časté		Hypotenze
Není známo	Aneurysmata a arteriální disekce	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Dysfonie	Dysfonie
Časté	Plicní embolie [†]	Plicní embolie [†]
Méně časté	Pneumotorax	Pneumotorax
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Průjem Gastrointestinální a břišní bolest ^f Zvracení Nauzea Zánět v dutině ústní ^g Bolest v dutině ústní ^h Zácpa Dyspepsie Sucho v ústech Zvýšená hladina lipázy [‡] Zvýšená hladina amylázy [‡]	Průjem Gastrointestinální a břišní bolest ^f Zvracení Nauzea Zánět v dutině ústní ^g Bolest v dutině ústní ^h Zácpa Sucho v ústech Zvýšená hladina lipázy [‡] Zvýšená hladina amylázy [‡]
Časté	Anální píštěl Flatulence Gastrointestinální perforace	Pankreatitida ⁱ Flatulence Dyspepsie Kolitida Gastrointestinální perforace
Méně časté	Pankreatitida ⁱ Kolitida	Anální píštěl
Poruchy jater a žlučových cest		
Velmi časté	Zvýšený bilirubin v krvi ^{j,*,‡} Hypoalbuminemie ^{j,*,‡} Zvýšená alaninaminotransferáza ^{*,‡} Zvýšená aspartátaminotransferáza ^{*,‡} Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi [‡] Zvýšená gama glutamyltransferáza [‡]	Zvýšený bilirubin v krvi ^{j,*,‡} Hypoalbuminemie ^{j,*,‡} Zvýšená alaninaminotransferáza ^{*,‡} Zvýšená aspartátaminotransferáza ^{*,‡} Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi [‡]
Časté	Selhání jater ^{k,*,†} Hepatální encefalopatie ^{l,*,†} Abnormální jaterní funkce Cholecystitida	Cholecystitida Abnormální jaterní funkce Zvýšená gama glutamyltransferáza
Méně časté	Hepatocelulární poškození/hepatitida ^m	Selhání jater ^{k,*,†} Hepatální encefalopatie ^{l,†} Hepatocelulární

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených lenvatinibem[§]		
Třídy orgánových systémů (Terminologie MedDRA)	Monoterapie lenvatinibem	Kombinace s pembrolizumabem
		poškození/hepatitida ^m
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestézie Vyrážka Alopecie	Syndrom palmoplantární erytrodysestézie Vyrážka
Časté	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 Myalgie Bolest v končetině
Časté		Muskuloskeletální bolest
Méně časté	Osteonekróza čelisti	
Poruchy ledvin a močových cest		
Velmi časté	Proteinurie* Zvýšení kreatininu v krvi [‡]	Proteinurie* Zvýšení kreatininu v krvi [‡]
Časté	Selhání ledvin ^{n,*,†} Porucha funkce ledvin* Zvýšená močovina v krvi	Selhání ledvin ^{n,*,†}
Méně časté	Nefrotický syndrom	Porucha funkce ledvin* Zvýšená močovina v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Unava Astenie Periferní edém	Unava Astenie Periferní edém
Časté	Malátnost	Malátnost
Méně časté	Porucha hojení	Porucha hojení
Není známo	Píštěl mimo gastrointestinální trakt ^o	

[§]: Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 6 nemusí být zcela přisuzovány samotnému lenvatinibu, ale mohou obsahovat podíl ze základního onemocnění nebo jiných léčivých přípravků používaných v kombinaci.

*: Pro další charakterizaci viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků.

†: Zahrnuje případy s fatálními následky.

‡: Četnost na základě laboratorních údajů.

Byly zkombinovány následující pojmy:

a: Trombocytopenie zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů. Neutropenie zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů. Leukopenie zahrnuje leukopenii a snížený počet leukocytů. Lymfopenie zahrnuje lymfopenii a snížený počet lymfocytů.

b: Hypomagnezémie zahrnuje hypomagnezémii a snížený hořčík v krvi. Hypercholesterolemie zahrnuje hypercholesterolemii a zvýšený cholesterol v krvi.

c: Infarkt myokardu zahrnuje infarkt myokardu a akutní infarkt myokardu.

d: Zahrnuje všechny krvácivé stavy.

Krvácivé stavy, ke kterým došlo u 5 a více subjektů s DTC, byly: epistaxe, hemoptýza, hematurie, kontuze, hematochezie, krvácení z dásně, petechie, plicní krvácení, rektální krvácení, přítomnost krve v moči, hematom a vaginální krvácení.

Krvácivé stavy, ke kterým došlo u 5 a více subjektů s HCC, byly: epistaxe, hematurie, krvácení z dásně,

hemoptýza, krvácení z jícnových varixů, krvácení z hemoroidů, krvácení z úst, krvácení z konečníku a krvácení z horního gastrointestinálního traktu.

Krvácivé stavy, ke kterým došlo u 5 a více subjektů s EC, byly: vaginální krvácení.

e: Hypertenze zahrnuje: hypertenzi, hypertenzní krizi, zvýšený diastolický krevní tlak, ortostatickou hypertenzi a zvýšený krevní tlak.

f: Gastrointestinální a břišní bolest zahrnuje: břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní citlivost, epigastrický diskomfort a gastrointestinální bolest.

g: Zánět v dutině ústní zahrnuje: aftózní stomatitidu, aftózní vřed, erozi dásní, vředy na dásních, puchýře ústní sliznice, stomatitidu, glositidu, vřed v ústech a zánět sliznice.

h: Bolest v dutině ústní zahrnuje: bolest v dutině ústní, glosodynii, bolest dásní, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest a diskomfort jazyka.

i: Pankreatitida zahrnuje: pankreatitidu a akutní pankreatitidu.

j: Hyperbilirubinemie zahrnuje: hyperbilirubinemii, zvýšený bilirubin v krvi, ikterus a zvýšený konjugovaný bilirubin. Hypalbuminemie zahrnuje hypalbuminemii a sníženou hladinu albuminu v krvi.

k: Selhání jater zahrnuje: selhání jater, akutní selhání jater a chronické selhání jater.

l: Hepatální encefalopatie zahrnuje: hepatální encefalopatii, jaterní kóma, metabolickou encefalopatii a encefalopatii.

m: Hepatocelulární poškození a hepatitida zahrnuje: polékové poškození jater, jaterní steatózu a cholestatické poškození jater.

n: Případy renálního selhání zahrnují: akutní prerenální selhání, renální selhání, akutní renální selhání, akutní poškození ledvin a renální tubulární nekrózu.

o: Píštěle mimo gastrointestinální trakt zahrnují případy píštělí, které se vyskytly mimo žaludek a střevo, jako píštěle tracheální, tracheoezofageální, ezofageální, postihující ženské pohlavní ústrojí a kožní píštěl.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypertenze (viz bod 4.4)

DTC

V pilotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byla hypertenze (včetně hypertenze, hypertenzní krize, zvýšeného diastolického krevního tlaku a zvýšeného krevního tlaku) hlášena u 72,8 % pacientů léčených lenvatinibem a 16,0 % pacientů ve skupině léčené placebem. Medián doby do nástupu u pacientů léčených lenvatinibem byl 16 dnů. Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně (včetně 1 nežádoucího účinku 4. stupně) se objevily u 44,4 % pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání s 3,8 % pacientů léčených placebem. Ve většině případů ustoupily nebo byly vyřešeny po přerušení léčby nebo snížení dávky, ke kterému bylo přistoupeno u 13,0 %, resp. 13,4 % pacientů. U 1,1 % pacientů vedla hypertenze k trvalému ukončení léčby.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) byla hypertenze (včetně hypertenze, zvýšeného krevního tlaku, zvýšeného diastolického krevního tlaku a ortostatické hypertenze) hlášena u 44,5 % pacientů léčených lenvatinibem a 3. stupeň hypertenze se vyskytl u 23,5 %. Medián doby do nástupu činil 26 dní. Většina případů se zotavila po přerušení podávání dávky nebo její redukci k čemuž došlo u 3,6 % a 3,4 % pacientů v tomto pořadí. Jeden subjekt (0,2 %) přestal lenvatinib užívat z důvodu hypertenze.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byla hypertenze ve skupině užívající lenvatinib plus pembrolizumab hlášena u 65 % patientek. Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u 38,4 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem. Medián doby do nástupu u patientek léčených lenvatinibem a pembrolizumabem byl 15 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 11,6 % patientek, ke snížení dávky lenvatinibu u 17,7 % patientek a k ukončení léčby lenvatinibem u 2,0 % patientek.

Proteinurie (viz bod 4.4)

DTC

V pilotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byla proteinurie hlášena u 33,7 % pacientů léčených

lenvatinibem a u 3,1 % pacientů ve skupině léčené placebem. Medián doby do nástupu byl 6,7 týdnů. Nežádoucí účinky 3. stupně se objevily u 10,7 % pacientů léčených lenvatinibem; u pacientů léčených placebem se neobjevily žádné. Ve většině případů ustoupily nebo byly vyřešeny po přerušení léčby nebo snížení dávky, ke kterému bylo přistoupeno u 16,9 %, resp. 10,7 % pacientů. U 0,8 % pacientů vedla proteinurie k trvalému ukončení léčby.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) byla proteinurie hlášena u 26,3 % pacientů léčených lenvatinibem a ke 3. stupni nežádoucích účinků došlo u 5,9 %. Medián doby do nástupu činil 6,1 týdnů. Většina případů se zotavila po přerušení podávání dávky nebo její redukci, k čemuž došlo u 6,9 % a 2,5 % pacientů v tomto pořadí. Proteinurie vedla k trvalému ukončení léčby u 0,6 % pacientů.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byla proteinurie hlášena u 29,6 % pacientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 5,4 % pacientek. Medián doby do nástupu byl 34,5 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 6,2 % pacientek, ke snížení dávky lenvatinibu u 7,9 % pacientek a k ukončení léčby lenvatinibem u 1,2 % pacientek.

Renální selhání a porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)

DTC

V pivotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) se u 5,0 % pacientů rozvinulo renální selhání a u 1,9 % se rozvinula porucha funkce ledvin (u 3,1 % pacientů se objevily příhody renálního selhání nebo poruchy funkce ledvin ≥ 3 . stupně). Ve skupině užívající placebo se u 0,8 % pacientů rozvinulo renální selhání nebo porucha funkce ledvin (0,8 % bylo ≥ 3 . stupně).

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) u 7,1 % pacientů léčených lenvatinibem došlo k selhání ledvin / poruše funkce ledvin. Nežádoucí účinky 3. stupně nebo vyšší se vyskytly u 1,9 % pacientů léčených lenvatinibem.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) se u 18,2 % pacientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem rozvinulo renální selhání / porucha funkce ledvin. Nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 4,2 % pacientek. Medián doby do nástupu byl 86,0 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 3,0 % pacientek, ke snížení dávky lenvatinibu u 1,7 % pacientek a k ukončení léčby lenvatinibem u 1,2 % pacientek.

Srdeční dysfunkce (viz bod 4.4)

DTC

V pivotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byl hlášen pokles ejekční frakce / srdeční selhání u 6,5 % pacientů (1,5 % bylo ≥ 3 . stupně) ve skupině léčené lenvatinibem a 2,3 % ve skupině užívající placebo (žádné nebyly ≥ 3 . stupně).

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) byly kardiální dysfunkce (včetně městnavého srdečního selhání, kardiogenního šoku a kardiopulmonálního selhání) hlášeny u 0,6 % pacientů (0,4 % bylo ≥ 3 . stupně) ze skupiny léčené lenvatinibem.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byla srdeční dysfunkce hlášena u 1,0 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 0,5 % patientek. Medián doby do nástupu byl 112,0 dnů. Ke snížení dávky lenvatinibu i k ukončení léčby lenvatinibem došlo u 0,2 % patientek.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) / Syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS) (viz bod 4.4)

DTC

V pilotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) se ve skupině léčené lenvatinibem objevil 1 případ PRES (2. stupně) a žádný případ nebyl hlášen ve skupině užívající placebo.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) došlo k 1 případu PRES (2. stupeň) ve skupině léčené lenvatinibem.

Mezi 1 823 pacienty léčenými v klinických studiích s lenvatinibem v monoterapii bylo 5 případů (0,3 %) PRES (0,2 % byly 3. nebo 4. stupně), přičemž po léčbě a/nebo vynechání dávky nebo trvalém ukončení podávání všechny odezněly.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) došlo ve skupině léčené lenvatinibem plus pembrolizumabem k jednomu případu PRES (1. stupeň), u kterého byla léčba lenvatinibem přerušena.

Hepatotoxicita (viz bod 4.4)

DTC

V pilotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s játry hypalbuminémie (9,6 % lenvatinib vs. 1,5 % placebo) a zvýšené jaterní enzymy, včetně zvýšené alaninaminotransferázy (7,7 % lenvatinib vs. 0 placebo), zvýšené aspartátaminotransferázy (6,9 % lenvatinib vs. 1,5 % placebo) a zvýšeného bilirubinu v krvi (1,9 % lenvatinib vs. 0 placebo). Medián doby do nástupu jaterních nežádoucích účinků u pacientů léčených lenvatinibem byl 12,1 týdně. Nežádoucí účinky související s játry 3. nebo vyššího stupně (včetně 1 případu selhání jater 5. stupně) se objevily u 5,4 % pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání s 0,8 % pacientů léčených placebem. Nežádoucí účinky související s játry vedly k přerušení léčby u 4,6 % pacientů, k úpravě dávkování u 2,7 % pacientů a k trvalému ukončení léčby u 0,4 % pacientů. Mezi 1 166 pacienty léčenými lenvatinibem byly 3 případy (0,3 %) selhání jater, všechny s fatálními následky. K jednomu případu došlo u pacienta, který neměl jaterní metastázy. Rovněž se objevil případ akutní hepatitidy u pacienta bez jaterních metastáz.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) představovaly nejčastěji hlášené hepatotoxické nežádoucí účinky zvýšený bilirubin v krvi (14,9 %), zvýšenou aspartátaminotransferázu (13,7 %), zvýšenou alaninaminotransferázu (11,1 %), hypalbuminémii (9,2 %), hepatální encefalopatii (8,0 %), zvýšenou gammaglutamyltransferázu (7,8 %) a zvýšenou alkalickou fosfatázu v krvi (6,7 %). Medián nástupu hepatotoxických nežádoucích účinků činil 6,4 týdně. Hepatotoxické nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u 26,1 % pacientů léčených lenvatinibem. K selhání jater (včetně fatálních případů u 12 pacientů) došlo u 3,6 % pacientů (všichni měli ≥ 3 . stupeň). Hepatální encefalopatie (včetně fatálních případů u 4 pacientů) se vyskytla u 8,4 % pacientů (5,5 % představovalo ≥ 3 . stupeň). Došlo k 17 (3,6 %) úmrtím z důvodu hepatotoxicity v ramenu s lenvatinibem a ke 4 (0,8 %) úmrtím v ramenu se sorafenibem. Hepatotoxické nežádoucí účinky vedly k přerušení podávání u 12,2 % a ke

snížení dávky u 7,4 % pacientů léčených lenvatinibem a k trvalému ukončení u 5,5 %.

V klinických hodnoceních, ve kterých 1 327 pacientů dostávalo lenvatinib v monoterapii v jiných indikacích než HCC, bylo selhání jater (včetně fatálních případů) hlášeno u 4 pacientů (0,3 %), poškození jater u 2 pacientů (0,2 %), akutní hepatitida u 2 pacientů (0,2 %) a hepatocelulárnímu poškození u 1 pacienta (0,1 %).

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byla hepatotoxicita hlášena u 33,7 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 12,1 % patientek. Medián doby do nástupu byl 56,0 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 5,2 % patientek, ke snížení dávky lenvatinibu u 3,0 % patientek a k ukončení léčby lenvatinibem u 1,2 % patientek.

Arteriální tromboembolie (viz bod 4.4)

DTC

V pivotalní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byly u 5,4 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem a 2,3 % pacientů ve skupině užívající placebo hlášeny případy arteriální tromboembolie.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) byly případy arteriální tromboembolie hlášeny u 2,3 % pacientů léčených lenvatinibem.

Mezi 1 823 pacienty léčenými v klinických hodnoceních lenvatinibem v monoterapii bylo 10 případů (0,5 %) arteriální tromboembolie (5 případů infarktu myokardu a 5 případů cévní mozkové příhody) s fatálními následky.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byla arteriální tromboembolie hlášena u 3,7 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 2,2 % patientek. Medián doby do nástupu byl 59,0 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 0,2 % patientek, k ukončení léčby lenvatinibem u 2,0 % patientek.

Krvácení (viz bod 4.4)

DTC

V pivotalní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) bylo krvácení hlášeno u 34,9 % pacientů léčených lenvatinibem (1,9 % bylo ≥ 3 . stupně) a 18,3 % pacientů léčených placebem (3,1 % bylo ≥ 3 . stupně). Mezi nežádoucí účinky, které se objevily s incidencí $\geq 0,75$ % v porovnání s placebem patřily: epistaxe (11,9 %), hematurie (6,5 %), kontuze (4,6 %), krvácení z dásně (2,3 %), hematochezie (2,3 %), rektální krvácení (1,5 %), hematom (1,1 %), hemoroidální krvácení (1,1 %), laryngeální krvácení (1,1 %), petechie (1,1 %) a intrakraniální nádorové krvácení (0,8 %). Během této studie se mezi 16 pacienty, kterým byl podáván lenvatinib a na začátku studie měli metastázy v CNS, vyskytl 1 případ fatálního intrakraniálního krvácení.

Medián doby do prvního nástupu u pacientů léčených lenvatinibem byl 10,1 týdne. Mezi pacienty léčenými lenvatinibem a pacienty léčenými placebem nebyly pozorovány žádné rozdíly v incidenci závažných nežádoucích účinků (3,4 % vs. 3,8 %), nežádoucích účinků vedoucích k předčasnému ukončení léčby (1,1 % vs. 1,5 %) nebo nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby (3,4 % vs. 3,8 %) nebo ke snížení dávky (0,4 % vs. 0).

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) bylo krvácení hlášeno u 24,6 % pacientů a 5,0 % bylo ≥ 3 . stupně. Nežádoucí účinky 3. stupně se vyskytly ve 3,4 %, nežádoucí účinky 4. stupně ve 0,2 % a 7 pacientů (1,5 %) mělo nežádoucí účinek 5. stupně zahrnující cerebrální krvácení, krvácení v horní části zažívacího traktu, intestinální krvácení a nádorového krvácení. Medián do doby prvního nástupu byl 11,9 týdnů. Krvácivé příhody vedly k přerušení dávky ve 3,2 % nebo ke snížení dávky u 0,8 % pacientů a k ukončení léčby u 1,7 % pacientů.

Napříč klinickými hodnoceními, ve kterých 1 327 pacientů dostávalo lenvatinib v monoterapii v indikacích jiných než HCC, bylo u 2 % pacientů hlášeno krvácení ≥ 3 . nebo vyššího stupně, u 3 pacientů (0,2 %) se objevilo krvácení 4. stupně a u 8 pacientů (0,6 %) nežádoucí účinky 5. stupně, včetně arteriálního krvácení, hemoragické cévní mozkové příhody, intrakraniálního krvácení, intrakraniálního nádorového krvácení, hematomezy, melény, hemoptýzy a nádorového krvácení.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) bylo krvácení hlášeno u 24,4 % pacientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 3,0 % pacientek. Medián doby do nástupu byl 65,0 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 1,7 % pacientek, ke snížení dávky lenvatinibu u 1,2 % pacientek a k ukončení léčby lenvatinibem u 1,7 % pacientek.

Hypokalcemie (viz bod 4.4)

DTC

V pivotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byla hypokalcemie hlášena u 12,6 % pacientů léčených lenvatinibem; u pacientů ve skupině léčené placebem nebyly hlášeny žádné případy. Medián doby do prvního nástupu u pacientů léčených lenvatinibem byl 11,1 týdne. Nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně závažnosti se objevily u 5,0 % pacientů léčených lenvatinibem; u pacientů léčených placebem se neobjevily žádné. Většina nežádoucích účinků vymizela po podpůrné léčbě, aniž by muselo dojít k přerušení léčby nebo snížení dávky; ke kterému bylo přikročeno u 1,5 %, resp. 1,1 % pacientů; u 1 pacienta s hypokalcemií 4. stupně byla léčba trvale ukončena.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) byla hypokalcemie hlášena u 1,1 % pacientů s nežádoucími účinky 3. stupně, ke kterým docházelo u 0,4 %. K přerušení dávkování lenvatinibu z důvodu hypokalcemie došlo u jednoho subjektu (0,2 %) a nedošlo ke snížení dávkování nebo ukončení podávání.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byla hypokalcemie hlášena u 3,9 % pacientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 1,0 % pacientek. Medián doby do nástupu byl 148,0 dnů. Nebyly hlášeny žádné úpravy dávek lenvatinibu.

Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí (viz bod 4.4)

DTC

V pivotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byly hlášeny případy gastrointestinální perforace nebo tvorby píštělí u 1,9 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem a u 0,8 % pacientů ve skupině užívající placebo.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) byly případy gastrointestinální perforace nebo fistuly

hlášeny u 1,9 % pacientů léčených lenvatinibem.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byly případy tvorby píštělí hlášeny u 2,5 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 2,5 % patientek. Medián doby do nástupu byl 117,0 dnů. K ukončení léčby lenvatinibem došlo u 1,0 % patientek. Případy gastrointestinální perforace byly hlášeny u 3,9 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 3,0 % patientek. Medián doby do nástupu byl 42,0 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 0,5 % patientek a k ukončení léčby lenvatinibem u 3,0 % patientek.

Fistuly 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)

DTC

V pivotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) bylo hlášeno prodloužení QT/QTc u 8,8 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem a u 1,5 % pacientů ve skupině užívající placebo. Incidence prodloužení QT intervalu na více než 500 ms byla ve skupině léčené lenvatinibem 2 % ve srovnání s žádným případem ve skupině užívající placebo.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) bylo hlášeno prodloužení intervalu QT/QTc u 6,9 % lenvatinibem léčených pacientů. Incidence prodloužení intervalu QTcF větší než 500 ms činila 2,4 %.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) bylo prodloužení intervalu QT hlášeno u 3,9 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 0,5 % patientek. Medián doby do nástupu byl 115,5 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 0,2 % patientek a ke snížení dávky lenvatinibu u 0,5 % patientek.

Zvýšený tyreostimulační hormon v krvi (viz bod 4.4)

DTC

V pivotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) mělo 88 % všech pacientů výchozí hladinu TSH nižší nebo rovnu 0,5 mU/l. U pacientů s normální výchozí hladinou TSH bylo po zahájení léčby pozorováno zvýšení hladiny TSH nad 0,5 mU/l u 57 % pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání se 14 % pacientů léčených placebem.

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) 89,6 % pacientů má výchozí hladinu TSH nižší než horní limit normální hodnoty. Zvýšení TSH nad horní limit normální hodnoty bylo pozorováno po výchozím stavu u 69,6 % pacientů léčených lenvatinibem.

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byla hypotyreóza hlášena u 68,2 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 1,2 % patientek.

Medián doby do nástupu byl 62,0 dnů. K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 2,2 % patientek a ke snížení dávky lenvatinibu u 0,7 % patientek.

Zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi byla hlášena u 12,8 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem a u žádné se nevyskytly nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně. K přerušení léčby došlo u 0,2 % patientek.

Průjem (viz bod 4.4)

DTC

V pivotní studii SELECT fáze III (viz bod 5.1) byl průjem hlášen u 67,4 % pacientů ve skupině léčené lenvatinibem (9,2 % bylo ≥ 3 . stupně) a u 16,8 % pacientů ve skupině užívající placebo (žádný nebyl ≥ 3 . stupně).

HCC

Ve studii REFLECT fáze III (viz bod 5.1) byl průjem hlášen u 38,7 % pacientů léčených lenvatinibem (4,2 % dosáhly ≥ 3 . stupně).

EC

Ve studii 309 fáze III (viz bod 5.1) byl průjem hlášen u 54,2 % patientek léčených lenvatinibem plus pembrolizumabem (7,6 % ≥ 3 . stupně) K přerušení léčby lenvatinibem došlo u 10,6 % patientek, ke snížení dávky lenvatinibu u 11,1 % patientek a k ukončení léčby lenvatinibem u 1,2 % patientek.

Pediatrická populace

V pediatrických studiích 207, 216, 230 a 231 (viz bod 5.1) byl celkový bezpečnostní profil lenvatinibu v monoterapii i v kombinaci buď s ifosfamidem a etoposidem, nebo s everolimem konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých léčených lenvatinibem.

U pacientů s relabujícím/refrakterním osteosarkomem byl pneumotorax hlášen častěji než u dospělých s DTC, HCC, RCC a EC. Ve studii 207 se pneumotorax vyskytl u 6 pacientů (10,9 %) léčených lenvatinibem v monoterapii a u 7 pacientů (16,7 %) léčených lenvatinibem v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem. Celkem 2 pacienti kvůli pneumotoraxu přerušili studijní léčbu. Ve studii 230 byl pneumotorax hlášen u celkem 14 pacientů (11 pacientů [28,2 %] léčených lenvatinibem plus ifosfamidem a etoposidem a 3 pacienti [7,7 %] léčení ifosfamidem a etoposidem). 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, 230 a 231 kvůli pneumotoraxu žádný pacient neukončil hodnocenou léčbu. Zdá se, že výskyt pneumotoraxu souvisí zejména s plicními metastázami a základním onemocněním.

V kohortě studie 207 ke stanovení dávkování v monoterapii byly nejčastěji (≥ 40 %) hlášenými nežádoucími účinky snížená chuť k jídlu, průjem, hypotyreóza, zvracení, bolest břicha, horečka, hypertenze a snížení tělesné hmotnosti; v rozšířené kohortě pacientů s relabujícím nebo refrakterním osteosarkomem léčených monoterapií byly nejčastěji (≥ 40 %) hlášenými nežádoucími účinky snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, zvracení, hypotyreóza a proteinurie.

V kohortě studie 207 ke stanovení dávkování kombinací přípravků byly nejčastěji (≥ 50 %) hlášenými nežádoucími účinky zvracení, anémie, nauzea, průjem, hypotyreóza, bolest břicha, artralgie, epistaxe, neutropenie, zácpa, bolest hlavy a bolest v končetině, v rozšířené kohortě pacientů léčených kombinací přípravků byly nejčastěji (≥ 50 %) hlášenými nežádoucími účinky anémie, nauzea, snížený počet

leukocytů, průjem, zvracení a snížený počet trombocytů.

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

Ve studii OLIE (studie 230) byly nejčastěji (≥ 35 %) hlášenými nežádoucími účinky hypotyreóza, anémie, nauzea, snížený počet trombocytů, proteinurie, zvracení, bolest zad, febrilní neutropenie, hypertenze, zácpa, průjem, snížený počet neutrofilů a horečka.

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

Další zvláštní populace

Starší pacienti

DTC

U pacientů ve věku ≥ 75 let byla větší pravděpodobnost výskytu hypertenze 3. nebo 4. stupně, proteinurie, snížené chuti k jídlu a dehydratace.

HCC

Pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší pravděpodobnost výskytu hypertenze, proteinurie, snížené chuti k jídlu, astenie, dehydratace, závratí, malátnosti, periferního otoku, pruritu a hepatální encefalopatie. K hepatální encefalopatii došlo ve více než dvojnásobku případů u pacientů ve věku ≥ 75 let (17,2 %) než u pacientů < 75 let (7,1 %). Hepatální encefalopatie obvykle souvisela s negativními charakteristikami onemocnění na začátku léčby nebo se souběžnými léčivými přípravky. V této věkové skupině také docházelo ke zvýšené incidenci arteriální tromboembolie.

EC

Pacientky ve věku ≥ 75 let měly vyšší pravděpodobnost výskytu infekcí močových cest a hypertenze ≥ 3 . stupně ($\geq 10\%$ nárůst v porovnání s pacientkami ve věku < 65 let).

Pohlaví

DTC

U žen se více vyskytovala hypertenze (včetně hypertenze 3. nebo 4. stupně), proteinurie a PPE, zatímco u mužů se častěji vyskytovala snížená ejekční frakce, gastrointestinální perforace a tvorba píštělí.

HCC

Ženy měly vyšší incidenci hypertenze, únavy, prodloužení QT na EKG a alopecie. Muži měli vyšší incidenci (26,5 %) dysfonie než ženy (12,3 %), snížené tělesné hmotnosti a sníženého počtu trombocytů. Selhání jater bylo pozorováno pouze u mužů.

Etnický původ

DTC

Incidence periferního edému, hypertenze, únavy, PPE, proteinurie, stomatitidy, trombocytopenie a myalgie byla vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) u pacientů asijského etnického původu ve srovnání s pacienty

europoidního etnika, zatímco u pacientů europoidního etnika byla vyšší incidence průjmu, snížené tělesné hmotnosti, nauzey, zvracení, zácpy, astenie, bolesti břicha, bolesti v končetině a sucha v ústech. Větší část pacientů asijského etnického původu měla ve srovnání s pacienty europoidního etnika snížení dávky lenvatinibu; medián doby do prvního snížení dávky a průměrná užitá denní dávka byly nižší u pacientů asijského etnického původu ve srovnání s pacienty europoidního etnika.

HCC

Asijští pacienti měli vyšší incidenci proteinurie, sníženého počtu neutrofilů, sníženého počtu trombocytů, sníženého počtu leukocytů a PPE než pacienti bílého etnického původu, zatímco pacienti bílého etnického původu měli vyšší incidenci únavy, hepatální encefalopatie, akutního poškození ledvin, úzkosti, astenie, nauzey, trombocytopenie a zvracení.

EC

Incidence anémie, malátnosti, sníženého počtu neutrofilů, stomatitidy, sníženého počtu trombocytů, proteinurie a PPE byla vyšší ($\geq 10\%$ rozdíl) u pacientek asijského původu ve srovnání s pacientkami europoidního etnika, zatímco u pacientek europoidního etnika byla vyšší incidence zánětu sliznic, bolesti břicha, průjmu, infekce močových cest, snížení tělesné hmotnosti, hypomagnezemie, závratí, astenie a únavy.

Hypertenze ve výchozím stavu

DTC

U pacientů s hypertenzí ve výchozím stavu byla incidence hypertenze, proteinurie, průjmu a dehydratace 3. nebo 4. stupně vyšší a tito pacienti zaznamenali více závažných případů dehydratace, hypotenze, plicní embolie, maligní pleurální efuze, atriální fibrilace a gastrointestinálních příznaků (bolest břicha, průjem a zvracení).

Porucha funkce jater

DTC

U pacientů s poruchou funkce jater ve výchozím stavu byla vyšší incidence hypertenze a PPE a vyšší incidence hypertenze, astenie, únavy a hypokalcemie 3. nebo 4. stupně ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater.

HCC

Pacienti s výchozím skóre 6 na stupnici Childa a Puga (CP) (přibližně 20 % pacientů ve studii REFLECT) měli vyšší incidenci snížené chuti k jídlu, únavy, proteinurie, hepatální encefalopatie a selhání jater v porovnání s pacienty s výchozím skóre CP 5. Případy hepatotoxicity a krvácení se také vyskytovaly s vyšší incidencí u pacientů se skóre CP 6 v porovnání s pacienty s CP skóre 5.

Porucha funkce ledvin

DTC

U pacientů s poruchou funkce ledvin ve výchozím stavu byla vyšší incidence hypertenze, proteinurie, únavy, stomatitidy, periferního edému, trombocytopenie, dehydratace, prodlouženého QT intervalu na elektrokardiogramu, hypotyreózy, hyponatremie, zvýšeného tyreostimulačního hormonu v krvi a pneumonie 3. nebo 4. stupně ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U těchto pacientů byla také zaznamenána vyšší incidence renálních nežádoucích účinků a tendence k vyšší incidenci jaterních nežádoucích účinků.

HCC

Pacienti s výchozí poruchou funkce ledvin měli vyšší incidenci únavy, hypotyreózy, dehydratace, průjmu, snížené chuti k jídlu, proteinurie a hepatální encefalopatie. Tito pacienti také měli vyšší incidenci renálních nežádoucích účinků a arteriálních tromboembolií.

Pacienti s tělesnou hmotností < 60 kg

DTC

U pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 60 kg) byla zaznamenána vyšší incidence PPE, proteinurie, hypokalcemie a hyponatremie 3. nebo 4. stupně a tendence k vyšší incidenci snížené chuti k jídlu 3. nebo 4. stupně.

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 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.

Příznaky a léčba

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

Lenvatinib je multikinázový inhibitor, u kterého byly *in vitro* a *in vivo* prokázány zejména antiangiogenní vlastnosti a na modelech *in vitro* byla také pozorována přímá inhibice růstu nádoru.

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 PDGFRα,

KIT a RET.

Navíc lenvatinib měl selektivní a přímou antiproliferační aktivitu v hepatocelulárních buněčných liniích závislých na aktivované signalizaci FGFR, což se přičítá inhibici signalizace FGFR lenvatinibem.

V syngenických modelech myších nádorů snižoval lenvatinib počet makrofágů spojených s tumory, zvyšoval počet aktivovaných cytotoxických T lymfocytů a v porovnání se samostatnou léčbou prokazoval v kombinaci s monoklonální protilátkou proti PD-1 větší protinádorovou aktivitu.

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 regulací VEGFR1 a VEGFR2 v podocytech glomerulu směrem dolů.

Mechanismus účinku pro hypotyreózu není zcela objasněn.

Klinická účinnost

Diferencovaný karcinom štítné žlázy refrakterní na léčbu radioaktivním jódem

Studie SELECT byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která byla provedena u 392 pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy refrakterním na léčbu radioaktivním jódem s nezávisle provedeným, centrálně hodnoceným radiografickým průkazem progresu onemocnění do 12 měsíců (+1 měsíc) před zařazením do studie. Refrakternita na léčbu radioaktivním jódem byla definována jako jedna nebo více měřitelných lézí buď s nedostatečným vychytáváním jódu, nebo s progresí i přes léčbu radioaktivním jódem (RAI), nebo s kumulativní aktivitou RAI > 600 mCi nebo 22 GBq u poslední dávky minimálně 6 měsíců před vstupem do studie. Randomizace byla stratifikována dle geografických oblastí (Evropa, Severní Amerika a ostatní), předchozí cílené léčby VEGF/VEGFR (pacienti nepodstoupili žádnou nebo podstoupili 1 předchozí cílenou léčbu VEGF/VEGFR) a věku (≤ 65 let nebo > 65 let). Hlavním ukazatelem účinnosti bylo přežití bez progresu onemocnění (PFS) dle hodnocení pomocí zaslepeného nezávislého radiologického posudku s použitím kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1. Sekundárním ukazatelem účinnosti byl celkový výskyt odpovědi a celkové přežití. Pacienti ve skupině léčené placebem si mohli vybrat léčbu lenvatinibem v době potvrzení progresu onemocnění.

Vybraní pacienti s měřitelným onemocněním dle kritérií RECIST 1.1 byli randomizováni v poměru 2: 1 do skupiny užívající 24 mg lenvatinibu jednou denně ($n = 261$) nebo do skupiny užívající placebo ($n = 131$). Vstupní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly vyvážené v obou léčebných skupinách. Z 392 randomizovaných pacientů bylo 76,3 % neléčených předchozí cílenou léčbou VEGF/VEGFR, 49,0 % představovalo ženy, 49,7 % byli Evropané a medián věku činil 63 let. Z histologického hlediska mělo 66,1 % potvrzenou diagnózu papilárního karcinomu štítné žlázy a 33,9 % mělo folikulární karcinom štítné žlázy, který byl ve 14,8 % z Hürthleho buněk a ve 3,8 % ze světlých buněk. Metastázy byly přítomny u 99 % pacientů: v plicích u 89,3 %, lymfatických uzlinách u 51,5 %, kostech u 38,8 %, játrech u 18,1 %, pohrudnici u 16,3 % a v mozku u 4,1 %. U většiny pacientů odpovídalo skóre ECOG hodnotě 0; u 42,1 % bylo dosaženo hodnoty 1 a u 3,9 % hodnoty větší než 1. Medián kumulativní aktivity RAI podávaného před vstupem do studie byl 350 mCi (12,95 GBq).

Statisticky významné prodloužení PFS bylo prokázáno u pacientů léčených lenvatinibem v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($p < 0,0001$) (viz obrázek 1). Pozitivní účinek na PFS byl pozorován ve všech podskupinách dle věku (nad nebo pod 65 let), pohlaví, etnického původu, histologického subtypu, geografické oblasti a u pacientů, kteří nepodstoupili žádnou nebo podstoupili 1 předchozí cílenou léčbu VEGF/VEGFR. Po nezávislém potvrzení progresu onemocnění přešlo v době primární analýzy účinnosti 109 (83,2 %) pacientů randomizovaných do skupiny užívající placebo do skupiny užívající lenvatinib v otevřeném uspořádání.

Výskyt objektivních odpovědí (úplná odpověď [CR] plus částečná odpověď [PR]) dle nezávislého radiologického hodnocení byl významně ($p < 0,0001$) vyšší u skupiny léčené lenvatinibem (64,8 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (1,5 %). Čtyři (1,5 %) pacienti léčení lenvatinibem dosáhli CR a 165 pacientů (63,2 %) dosáhlo PR, zatímco žádní pacienti léčení placebem nedosáhli CR a 2 (1,5 %) pacienti dosáhli PR.

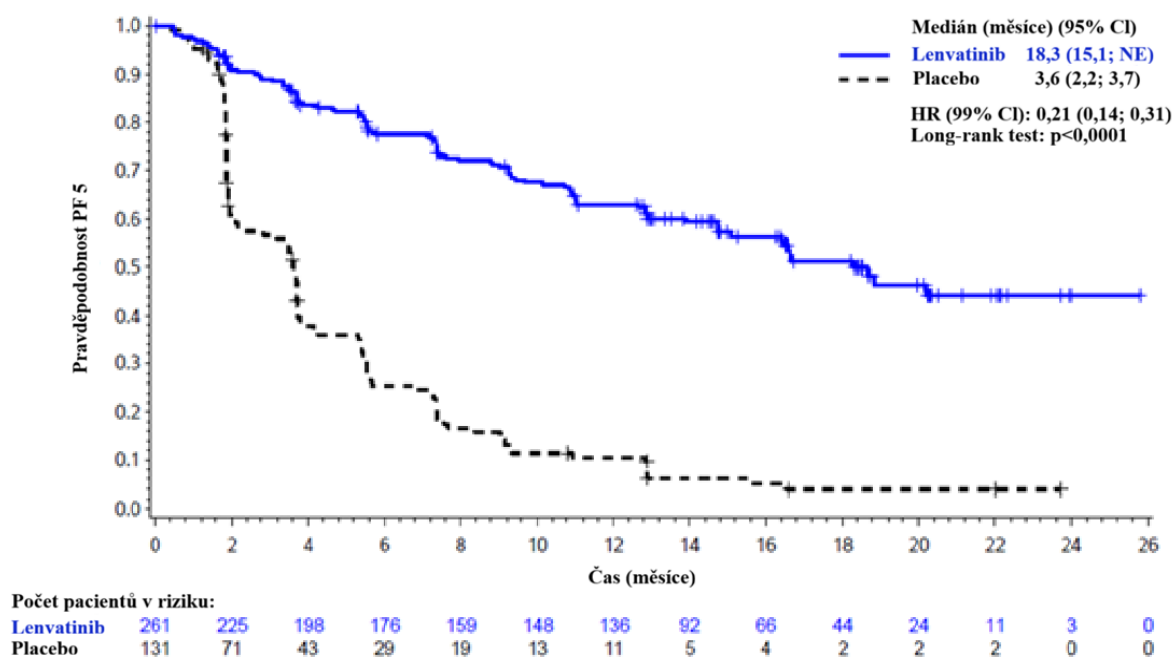
Medián doby do prvního snížení dávky činil 2,8 měsíců. Medián doby do objektivní odpovědi činil 2,0 (95% CI: 1,9; 3,5) měsíce; avšak z pacientů, kteří dosáhli úplné nebo částečné odpovědi na lenvatinib, bylo u 70,4 % pozorováno dosažení odpovědi 30. dne nebo do 30 dnů po zahájení 24mg dávky.

Analýza celkového přežití byla negována skutečností, že pacienti léčení placebem s potvrzenou progresí onemocnění mohli přejít do skupiny užívající lenvatinib v otevřeném uspořádání. V celkovém přežití nebyl mezi léčenými skupinami v době primární analýzy účinnosti žádný statisticky významný rozdíl (HR = 0,73; 95% CI: 0,50; 1,07; $p = 0,1032$). Medián celkového přežití (OS) nebyl dosažen skupinou užívající lenvatinib, ani skupinou přecházející z placeba.

Tabulka 7: Výsledky hodnocení účinnosti u pacientů DTC		
	Lenvatinib n=261	Placebo n=131
Přežití bez progresse onemocnění (PFS) ^a		
Počet případů progresse nebo úmrtí (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Medián PFS v měsících (95% CI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Poměr rizik (99% CI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
p-hodnota ^b	<0,0001	
Pacienti, kteří nepodstoupili předchozí cílenou léčbu VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Počet případů progresse nebo úmrtí	76	88
Medián PFS v měsících (95% CI)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Poměr rizik (95% CI) ^{b,c}	0,20 (0;14, 0,27)	
Pacienti, kteří podstoupili 1 předchozí cílenou léčbu VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Počet případů progresse nebo úmrtí	31	25
Medián PFS v měsících (95% CI)	15,1 (8,.8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Poměr rizik (95% CI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Četnost objektivních odpovědí ^a		
Počet pacientů s objektivní odpovědí na léčbu (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
p-hodnota ^b	<0,0001	
Počet úplných odpovědí	4	0
Počet částečných odpovědí	165	2
Medián doby do objektivní odpovědi, ^d měsíce (95% CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Medián trvání odpovědi, ^d měsíce, medián (95% CI)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Celkové přežití		
Počet případů úmrtí (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Medián celkového přežití, v měsících (95%	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Poměr rizik (95% CI) ^{b,e}	0,73 (0,50; 1,07)	

Tabulka 7: Výsledky hodnocení účinnosti u pacientů DTC		
	Lenvatinib n=261	Placebo n=131
p-hodnota ^{b, e}	0,1032	
CI, interval spolehlivosti; NE, neodhadnutelné; OS, celkové přežití; PFS, přežití bez progresse onemocnění; VEGF/VEGFR, vaskulární endoteliální růstový faktor / receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor. a: Nezávislý radiologický posudek. b: Stratifikováno dle regionů (Evropa vs. Severní Amerika vs. ostatní), věkových skupin (≤ 65 let vs. > 65 let) a předchozí cílené léčby VEGF/VEGFR (0 vs. 1) c: Vypočteno pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. d: Vypočteno pomocí Kaplanovy-Meierovy metody; 95% CI bylo sestaveno pomocí zobecněné Brookmeyerovy a Crowleyho metody u pacientů s nejlepším celkovým počtem úplných odpovědí nebo částečných odpovědí. e: Bez úpravy vzhledem k vlivu změny skupiny.		

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse onemocnění – DTC



CI, interval spolehlivosti; NE, neodhadnutelné.

Hepatocelulární karcinom

Klinická účinnost a bezpečnost lenvatinibu byla hodnocena v mezinárodní, multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (REFLECT) u pacientů s neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC).

Celkově bylo randomizováno 954 pacientů v poměru 1:1, kteří dostávali buď lenvatinib (12 mg [výchozí tělesná hmotnost ≥ 60 kg] nebo 8 mg [výchozí tělesná hmotnost < 60 kg]) podávaný jednou denně perorálně nebo sorafenib 400 mg podávaný dvakrát denně perorálně.

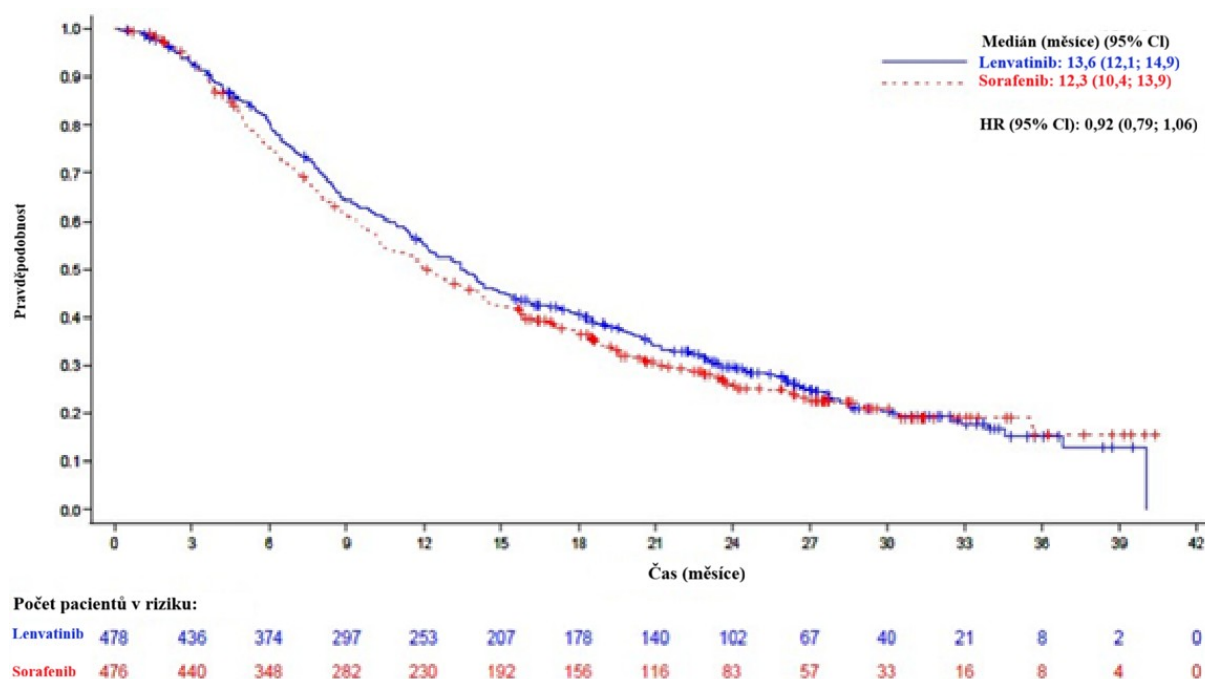
Pacienti byli způsobilí k účasti, pokud měli funkční stav jater třídy A dle Childa a Pugh a ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) skóre 0 nebo 1. Vyloučení byli pacienti, kteří podstoupili předchozí systémovou protinádorovou léčbu kvůli pokročilému/neresekovatelnému HCC nebo jakoukoli předchozí léčbu anti-VEGF. Cílové léze dříve léčené radioterapií nebo lokoregionální terapií musely vykazovat radiografický důkaz progresu onemocnění. Vyloučení byli také pacienti s postižením $\geq 50\%$ jater, jasnou invazí do žlučovodu nebo hlavní větve v. portae (Vp4) na zobrazení.

- Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění byly podobné u skupin léčených lenvatinibem i sorafenibem a jsou uvedeny níže pro všech 954 randomizovaných pacientů:
- Medián věku: 62 let
- Muži: 84 %
- Běloši: 29 %, Asijci: 69 %, černoši nebo Afroameričané: 1,4 %
- Tělesná hmotnost: <60 kg – 31 %, 60–80 kg – 50 %, >80 kg – 19 %
- Skóre ECOG PS 0: 63 %, skóre ECOG PS 1: 37 %
- Třída A dle Childa a Pugh: 99 %, třída B dle Childa a -Pugh: 1 %
- Etiologie: hepatitida B (50 %), hepatitida C (23 %), alkohol (6 %)
- Absence makroskopické invaze v. portae (*macroscopic portal vein invasion*, MPVI): 79 %
- Absence MPVI, šíření tumoru mimo játra (*extra-hepatic tumour spread*, EHS) nebo oboje: 30 %
- Základní cirhóza (podle nezávislé zobrazovací revize): 75 %
- BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) stadium B: 20 %; BCLC stadium C: 80 %
- Předchozí léčby: hepatektomie (28 %), radioterapie (11 %), lokoregionální terapie včetně transarteriální (chemo)embolizace (52 %), radiofrekvenční ablace (21 %) a perkutánní ethanolová injekce (4 %)

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Lenvatinib byl noninferiorní v OS vůči sorafenibu s HR=0,92 [95% CI z intervalu (0,79; 1,06)] s mediánem OS 13,6 měsíců proti 12,3 měsícům (viz tabulka 8 a obrázek 2). Výsledky náhradních cílových parametrů (PFS a ORR) jsou uvedeny v tabulce 8 níže.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ze studie REFLECT u HCC				
	Poměr rizika ^{a, b}		Median (95% CI) ^c	
Parametr účinnosti	(95% CI)	p-hodnota ^d	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	Nedostupné	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Procenta (95% CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	Nedostupné	<0,00001	41% (36%; 45%)	12% (9%; 15%)
Datum ukončení sběru údajů: 13. listopadu 2016.				
a: Poměr rizika (HR) je určen pro lenvatinib ve srovnání se sorafenibem na základě Coxova modelu, včetně léčené skupiny jako faktoru.				
b: Stratifikováno podle regionu (region 1: asijskopacifický; region 2: západ), makroskopická invaze v. portae nebo extrahepatální šíření nebo oboje (ano, ne), skóre ECOG PS (0, 1) a tělesná hmotnost (<60 kg, ≥ 60 kg).				
c: Výsledky jsou založeny na potvrzených a nepotvrzených odpovědích.				
d: P-hodnota je určena pro test superiority lenvatinibu vůči sorafenibu				
e: Kvartily jsou odhadovány Kaplanovou-Meierovou metodou a 95% CI je odhadován pomocí generalizované Brookmeyerovy a Crowleyovy metody.				
f: Výskyt odpovědi (úplná nebo částečná odpověď)				
g: Podle retrospektivní analýzy nezávislého radiologického hodnocení. Medián doby trvání objektivní odpovědi činil 7,3 (95% CI 5,6; 7,4) měsíců u lenvatinibu a 6,2 (95% CI 3,7; 11,2) měsíců u sorafenibu.				

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití – HCC



1. Datum ukončení sběru údajů = 13. listopadu 2016.
2. Hranice noninferiority u poměru rizika (HR: lenvatinib vs. sorafenib = 1,08).
3. Medián byl odhadován Kaplanovou-Meierovou metodou a 95% interval spolehlivosti byl vytvořen pomocí generalizované Brookmeyerovy a Crowleyovy metody.
4. HR se odhadoval z Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou jako nezávislou proměnnou a stratifikovanou pomocí stratifikačních faktorů IxRS. K navázání byla použita Efronova metoda.
5. + = cenzorovaná pozorování.

U analýz podskupiny podle stratifikačních faktorů (přítomnost nebo absence MPVI nebo EHS nebo obou, skóre ECOG PS 0 nebo 1, tělesná hmotnost <60 kg nebo ≥60 kg a region) HR konzistentně upřednostňoval lenvatinib nad sorafenibem s výjimkou západního regionu [HR 1,08 (95% CI 0,82; 1,42), pacientů bez EHS [HR 1,01 (95% CI 0,78; 1,30)] a pacientů bez MPVI, EHS nebo obou [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Výsledky analýz podskupiny je třeba interpretovat opatrně.

Medián doby trvání léčby činil 5,7 měsíců (Q1: 2,9, Q3: 11,1) u lenvatinibu a 3,7 měsíců (Q1: 1,8, Q3: 7,4) u sorafenibu.

V obou ramenech studie REFLECT byl medián OS přibližně o 9 měsíců delší u subjektů, které dostávaly následnou protinádorovou léčbu než u těch, které ji nedostávaly. V ramenu s lenvatinibem byl medián OS 19,5 měsíce (95% CI: 15,7, 23,0) u subjektů, které dostávaly následnou protinádorovou léčbu (43 %) a 10,5 měsíců (95% CI: 8,6, 12,2) u těch, které ji nedostávaly. V ramenu s sorafenibem byl medián OS 17,0 měsíců (95% CI: 14,2, 18,8) u subjektů, které dostávaly následnou protinádorovou léčbu (51 %) a 7,9 měsíců (95% CI: 6,6, 9,7) u těch, které ji nedostávaly. Medián OS byl delší přibližně o 2,5 měsíce u lenvatinibu v porovnání se sorafenibem u obou podskupin subjektů (s následnou onkologickou léčbou nebo bez ní).

Karcinom endometria

Účinnost lenvatinibu v kombinaci s pembrolizumabem byla zkoumána ve studii 309, randomizované, multicentrické, otevřené, aktivně kontrolované studii prováděné u pacientek s pokročilým EC, které dříve podstoupily alespoň jednu chemoterapii na bázi platiny v jakémkoli režimu, včetně neoadjuvantního a adjuvantního. Celkem mohly být účastnice léčeny až dvě terapiemi obsahujícími

platinu, pokud jedna byla v neoadjuvantním nebo adjuvantním režimu. Ze studie byly vyloučeny pacientky s endometriálním sarkomem (včetně karcinosarkomu) a pacientky, které měly aktivní autoimunitní onemocnění nebo jejichž zdravotní stav vyžadoval imunosupresi. Randomizace byla stratifikovaná podle stavu reparace chybného párování (MMR) (dMMR nebo pMMR [nikoli dMMR]) pomocí ověřeného testu IHC. Třída pMMR byla dále stratifikována podle stavu výkonnosti ECOG, geografické oblasti a předchozího ozařování v oblasti pánve. Pacientky byly randomizovány (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- lenvatinib 20 mg perorálně jednou denně v kombinaci s pembrolizumabem 200 mg intravenózně každé 3 týdny.
- podle volby zkoušejícího zahrnující buď doxorubicin 60 mg/m² každé 3 týdny nebo paklitaxel 80 mg/m² týdně po dobu 3 týdnů/1 týden pauza.

Léčba lenvatinibem a pembrolizumabem pokračovala až do progresi nemoci definované dle RECIST v1.1 a ověřené zaslepenou nezávislou centrální revizí (BICR), neakceptovatelné toxicity, nebo v případě pembrolizumabu maximálně 24 měsíců. Podávání studijní léčby bylo povoleno i po progresi nemoci definované dle RECIST, pokud podle úsudku zkoušejícího měla pacientka z léčby klinický prospěch a léčba byla tolerovaná. Celkem 121 ze 411 (29 %) patientek léčených lenvatinibem a pembrolizumabem pokračovalo ve studijní terapii i po progresi nemoci definované dle RECIST. Medián trvání terapie po progresi byl 2,8 měsíců. Hodnocení stavu nádoru se provádělo každých 8 týdnů.

Celkem bylo do studie zařazeno 827 patientek a randomizováno do skupiny užívající lenvatinib v kombinaci s pembrolizumabem (n=411) nebo do skupiny podle volby zkoušejícího užívající doxorubicin (n=306) či paklitaxel (n=110). Výchozí charakteristiky těchto patientek byly: medián věku 65 let (rozmezí 30 až 86), 50 % ve věku 65 let nebo starších; 61 % bělošek, 21 % Asijek a 4 % černošek; ECOG PS 0 (59 %) nebo 1 (41 %) a 84 % se stavem nádoru pMMR a 16 % se stavem nádoru dMMR. Histologické podtypy byly endometriální karcinom (60 %), serózní (26 %), světlóbněčný karcinom (6 %), smíšený (5 %) a jiný (3 %). Všechny tyto 827 patientek dříve podstoupilo systémovou léčbu EC: 69 % jednu, 28 % dvě a 3 % tři nebo více systémových terapií. Třicet sedm procent patientek podstoupilo pouze jednu předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní terapii. Medián trvání studované léčby byl 7,6 měsíců (rozmezí 1 den až 26,8 měsíců). Medián expozice lenvatinibu byl 6,9 měsíců (rozmezí 1 den až 26,8 měsíců).

Primárními parametry hodnocení účinnosti byly OS a PFS (hodnoceno pomocí BICR s využitím RECIST 1.1). Sekundární parametry hodnocení účinnosti zahrnovaly ORR hodnocenou pomocí BICR s využitím RECIST 1.1. V předem specifikované průběžné analýze s mediánem doby následného sledování 11,4 měsíce (rozmezí: 0,3 až 26,9 měsíce) studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS v zařazené populaci (*all-comer*).

Výsledky účinnosti podle podskupin MMR byly konzistentní s celkovými výsledky studie.

Předem specifikovaná konečná analýza OS s další dobou následného sledování přibližně 16 měsíců od průběžné analýzy (celkový medián doby sledování: 14,7 měsíce [rozmezí: 0,3 až 43,0 měsíce]) byla provedena bez úpravy na multiplicitu. Výsledky hodnocení účinnosti v populaci *all-comer* jsou shrnuty v tabulce 9. Kaplanovy-Meierovy křivky konečné analýzy OS a průběžné analýzy PFS jsou uvedeny na obrázku 3 a 4.

Tabulka 9: Výsledky hodnocení účinnosti u karcinomu endometria ve studii 309		
Parametr	Lenvatinib s pembrolizumabem n=411	Doxorubicin nebo paklitaxel n=416
OS		
Počet (%) pacientů s příhodou	276 (67%)	329 (79%)
Medián v měsících (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-hodnota ^b	<0,0001	
PFS ^d		

Počet (%) pacientů s příhodou	281 (68%)	286 (69%)
Medián v měsících (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-hodnota ^c	<0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95% CI)	32 % (27, 37)	15 % (11,18)
Úplná odpověď	7 %	3 %
Částečná odpověď	25 %	12 %
p-hodnota ^f	<0,0001	
Trvání odpovědi^d		
Medián v měsících ^g (rozsah)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

a: Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu

b: Jednostranná nominální hodnota p na základě stratifikovaného log-rank testu (konečná analýza).
V předem specifikované průběžné analýze OS s mediánem doby následného sledování 11,4 měsíce (rozmezí: 0,3 až 26,9 měsíce) bylo dosaženo statisticky významné převahy pro OS v porovnání kombinace lenvatinibu a pembrolizumabu s doxorubicinem nebo paklitaxelem (HR: 0,62 [95% CI: 0,51, 0,75], hodnota p < 0,0001).

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

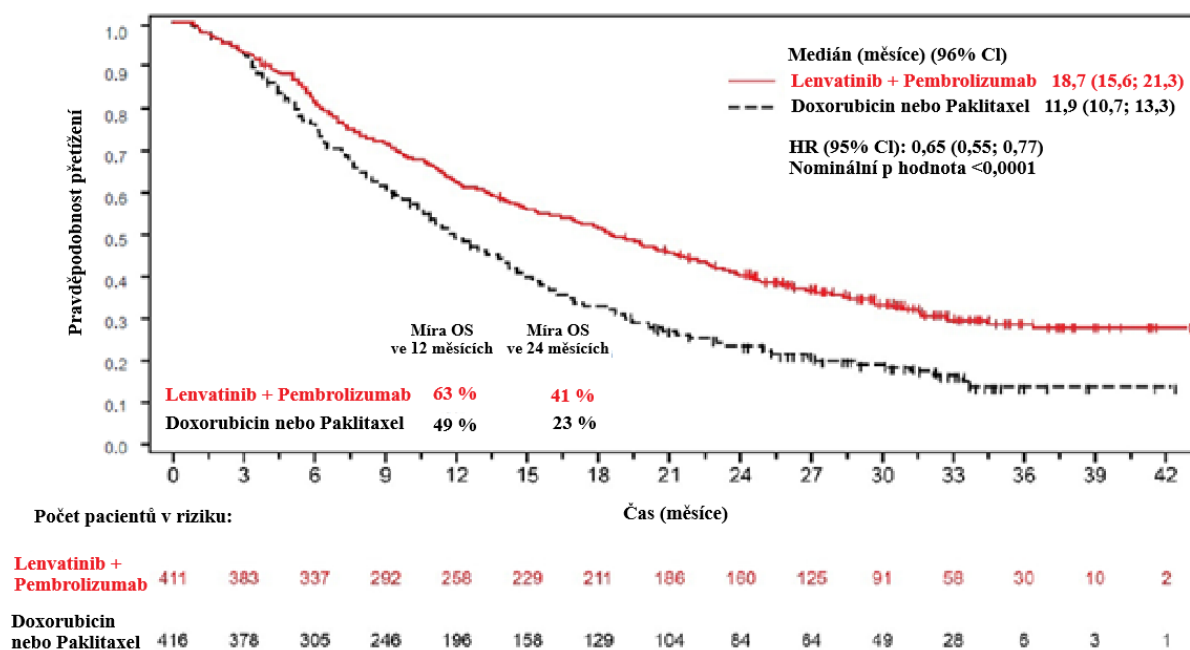
d: V předem specifikované průběžné analýze

e: Odpověď: Nejlepší objektivní odpověď potvrzená jako úplná nebo částečná odpověď

f: Na základě metody Miettinen-Nurminena stratifikované stavem výkonnosti ECOG, geografickým regionem a předchozím ozařováním v oblasti pánve.

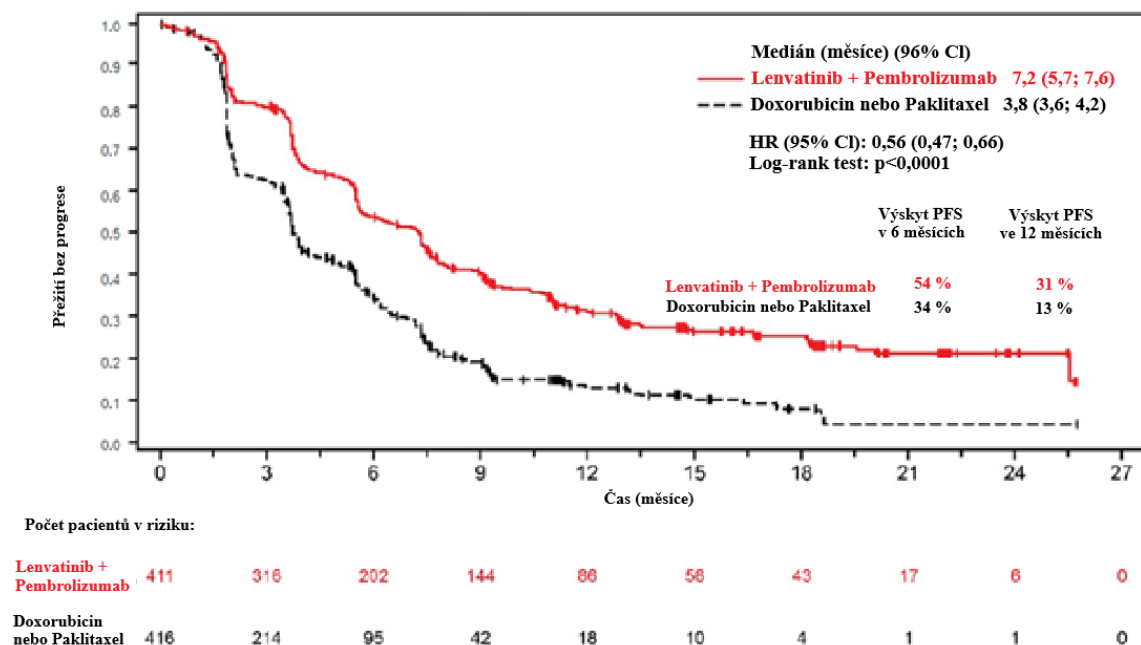
g: Na základě odhadu Kaplanovou-Meierovou metodou

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití ve studii 309*



*Na základě konečné analýzy specifikované protokolem

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce onemocnění ve studii 309



Prodloužení QT intervalu

Dle výsledků z podrobné studie intervalu QT u zdravých subjektů jedna 32mg dávka lenvatinibu neprodloužila QT/QTc interval; nicméně u pacientů léčených lenvatinibem byla hlášena vyšší incidence prodloužení QT/QTc intervalu než u pacientů léčených placebem (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím lenvatinib u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě hepatocelulárního karcinomu (HCC) a karcinomu endometria (EC) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Pediatrické studie

Ve čtyřech otevřených studiích byla hodnocena, ale nikoliv stanovena účinnost lenvatinibu:

Studie 207 byla otevřená, multicentrická studie fáze 1/2 ke stanovení dávkování a odhadnutí aktivity lenvatinibu v monoterapii a v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem u pediatrických pacientů (ve věku od 2 do < 18 let, v případě osteosarkomu ve věku od 2 do ≤ 25 let), s relabujícími nebo refrakterními solidními nádory. Celkem bylo do studie zařazeno 97 pacientů. Do kohorty ke stanovení dávkování lenvatinibu v monoterapii bylo zařazeno 23 pacientů, kteří lenvatinib užívali perorálně jednou denně ve 3 úrovních dávky (11, 14 nebo 17 mg/m²). Do kohorty ke stanovení dávkování lenvatinibu v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem bylo zařazeno celkem 22 pacientů, kteří lenvatinib užívali ve 2 úrovních dávky (11 nebo 14 mg/m²). Jako doporučená dávka lenvatinibu užívaného v monoterapii i v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem byla stanovena dávka 14 mg/m² užívaná perorálně jednou denně.

V rozšířené kohortě pacientů s relabujícím nebo refrakterním DTC léčených lenvatinibem v monoterapii byl primárním parametrem hodnocení účinnosti výskyt objektivní odpovědi (ORR; úplná odpověď [CR] + částečná odpověď [PR]). Zařazen sem byl jeden pacient a tento pacient dosáhl PR. V rozšířené kohortě pacientů léčených lenvatinibem v monoterapii i v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem byla primárním parametrem hodnocení účinnosti míra přežití bez progresce onemocnění po 4 měsících (PFS-4); PFS-4 zahrnující všech 31 pacientů léčených lenvatinibem v monoterapii činila

podle binomického odhadu 29 % (95% CI: 14,2; 48,0); PFS-4 rozšířené kohorty všech 20 pacientů léčených lenvatinibem v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem činila podle binomického odhadu 50 % (95% CI: 27,2; 72,8).

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 OLIE (studie 230) byla otevřená, multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie fáze 2 zahrnující pacienty (ve věku od 2 do ≤ 25 let) s relabujícím nebo refrakterním osteosarkomem. Celkem 81 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 (78 léčených, 39 v každém rameni) a léčeno lenvatinibem v dávce 14 mg/m² v kombinaci s ifosfamidem v dávce 3 000 mg/m² a etoposidem v dávce 100 mg/m² (rameno A) nebo ifosfamidem v dávce 3 000 mg/m² a etoposidem v dávce 100 mg/m² (rameno B). Ifosfamid a etoposid byly podávány intravenózně 1. až 3. den každého 21denního cyklu po dobu maximálně 5 cyklů. Léčba lenvatinibem byla povolena až do progresu onemocnění definované dle RECIST v1.1 a ověřené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) nebo do neakceptovatelné toxicity. Primárním parametrem hodnocení účinnosti bylo přežití bez progresu onemocnění (PFS) dle RECIST 1.1 a ověřené BICR. Klinické hodnocení neprokázalo statisticky významný rozdíl mediánu PFS: 6,5 měsíce (95% CI: 5,7; 8,2) u lenvatinibu v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem versus 5,5 měsíce (95% CI: 2,9; 6,5) u ifosfamidu a etoposidu (HR = 0,54 [95% CI: 0,27; 1,08]). Data studie 230 neumožnila zjistit statisticky významný rozdíl v OS. Na konci analýzy studie bylo HR 0,93 (95% CI: 0,53; 1,62) pro porovnání lenvatinibu v kombinaci s ifosfamidem a etoposidem oproti ifosfamidu a etoposidu, přičemž medián OS byl 12,4 měsíce (95% CI: 10,4; 19,8) versus 17,2 měsíce (95% CI: 11,1; 22,3) v tomto pořadí a medián doby následného sledování byl 24,1 měsíce a 29,5 měsíce v tomto pořadí.

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 ependymom; 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 %. Lenvatinib vykazoval dobrou biologickou dostupnost po perorálním podání u psů (70,4 %) a opic (78,4 %).

Distribuce

Vazba lenvatinibu *in vitro* na lidské plazmatické proteiny je vysoká a pohybuje se od 98 % do 99 % (od 0,3 do 30 µg/ml, mesilát). Tato vazba byla hlavně na albumin s menší vazbou na α 1-kyselé glykoprotein a γ -globulin.

In vitro se poměr koncentrací lenvatinibu v plazmě a v krvi pohyboval od 0,598 do 0,608 (0,1–10 µg/ml, mesilát).

Lenvatinib je substrátem P-glykoproteinu a BCRP. Lenvatinib není substrátem OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K nebo transportér na apikální membráně hepatocytů BSEP.

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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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, glutathionový konjugát s eliminací O-arylové skupiny (chlorfenylová složka) a kombinace těchto cest následované dalšími biotransformacemi (např. glukuronidace, hydroláza 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

U následujících transportérů OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 a BSEP byla vyloučena klinicky relevantní inhibice na základě vyřazení hodnot $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{nevázaný}}$.

Lenvatinib prokázal minimální nebo neprokázal žádnou inhibiční aktivitu vůči transportní činnosti zprostředkované P-gp a BCRP (protein rezistence karcinomu prsu). Podobně nebyla pozorována žádná

indukce exprese P-gp mRNA.

Lenvatinib prokázal minimální nebo neprokázal žádný inhibiční účinek na OATP1B3 a MATE2-K. Lenvatinib slabě inhibuje MATE1. U lidského jaterního cytosolu lenvatinib neinhiboval aktivitu aldehyd-oxidázy.

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). Rac u subjektů s HCC s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce bylo podobné jako u jiných solidních tumorů.

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 Pugh, resp. třída B dle Childa a Pugh). 5mg dávka byla hodnocena u 6 subjektů s těžkou poruchou jater (třída C dle Childa a Pugh). Osm zdravých subjektů se shodnými demografickými parametry sloužilo jako kontrolní skupina a užívalo 10mg dávku. 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.

U pacientů s HCC nejsou dostatečné údaje u třídy B dle Childa a Pugh (středně těžká porucha funkce jater, 3 pacienti léčení lenvatinibem v pilotní studii) a žádné údaje dostupné u pacientů s HCC a třídy C dle Childa a Pugh (těžká porucha funkce jater). Lenvatinib je převážně vylučován prostřednictvím jater a expozice může být u těchto populací pacientů zvýšena.

Medián poločasu byl srovnatelný u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou 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).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika lenvatinibu po jednorázové 24mg dávce byla hodnocena u 6 subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou renální poruchou 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 ledvin 101 %, u pacientů se středně těžkou poruchou 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 (AUC) 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 (potkani a psi) a arteriálních (arteriální fibrinoidní nekróza, mediální degenerace nebo krvácení) lézí u potkanů, psů a opic rodu *cynomolgus*. 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 nedospělých zvířatech

Příčinou mortality byla dávka limitující toxicita u nedospělých 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 nedospělých 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 tobolky

Hydrogenuhličitan sodný

Mannitol

Mikrokrystalická celulóza

Hyprolóza

Částečně substituovaná hyprolóza

Mastek

Tobolka

Hypromelóza

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

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 30 x 1, 60 x 1 nebo 90 x 1 tvrdou tobolku v oPA/Al/PVC/Al v jednodávkových blistrech.

Krabička obsahuje 30, 60 nebo 90 tvrdých tobolek v oPA/Al/PVC/PE/Al blistrech s vysoušedlem nebo 30 x 1, 60 x 1 nebo 90 x 1 tvrdou tobolku v oPA/Al/PVC/PE/Al v jednodávkových blistrech s vysoušedlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pečující osoby 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

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Registrační číslo Lenvatinib Viatriis 4 mg tvrdé tobolky: 44/012/26-C
Registrační číslo Lenvatinib Viatriis 10 mg tvrdé tobolky: 44/013/26-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 7. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 7. 2026