

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LENVIMA 4 mg kapsułki twarde

LENVIMA 10 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

LENVIMA 4 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu).

LENVIMA 10 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

LENVIMA 4 mg kapsułki twarde

Żółtawoczerwona część dolna z żółtawoczerwonym wieczkiem, o długości około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol “E” na wieczku oraz symbol “LENV 4 mg” na części dolnej.

LENVIMA 10 mg kapsułki twarde

Żółta część dolna z żółtawoczerwonym wieczkiem, o długości około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol “E” na wieczku oraz symbol “LENV 10 mg” na części dolnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak zróżnicowany tarczycy

Produkt LENVIMA w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, rakiem zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Rak wątrobowokomórkowy

Produkt LENVIMA w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu (patrz punkt 5.1).

Rak endometrium

Produkt LENVIMA w skojarzeniu z pembrolizumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia związkami platyny w dowolnym ustawieniu i którzy nie stanowią kandydatów do leczenia operacyjnego lub za pomocą radioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem LENVIMA powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez pracownika opieki zdrowotnej doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą nowotworową.

Przed przerwaniem podawania lenwatynibu lub zmniejszeniem dawki należy rozpocząć działania mające na celu kontrolę nudności, wymiotów i biegunki (tj. leczenie lub terapię). Należy leczyć objawy działania toksycznego na układ pokarmowy w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności lub niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta i braku możliwości przyjęcia jej w ciągu 12 godzin, dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną o zwykłej porze podawania.

Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyść kliniczną lub do momentu, kiedy wystąpią objawy toksyczności na nieakceptowalnym poziomie.

Rak zróżnicowany tarczycy

Zalecana dobową dawką lenwatynibu to 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę. Dawka dobową powinna zostać zmieniona w razie potrzeby, zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności.

Dostosowanie dawki i przerwanie leczenia raka zróżnicowanego tarczycy

Kontrolowanie objawów niepożądanych może wymagać wstrzymania podania dawki, dostosowania dawki lub przerwania leczenia lenwatynibem (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) ogólnie nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynibu, chyba że są one nieakceptowalne dla pacjenta, niezależnie od zastosowanych środków zaradczych. Wystąpienie ciężkich (np. stopnia 3.) lub nieakceptowalnych dla pacjenta objawów niepożądanych wymaga przerwania podawania lenwatynibu do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia od 0. do 1. lub do powrotu do stanu początkowego.

W przypadku wystąpienia reakcji toksyczności związanej z podawaniem lenwatynibu (patrz Tabela 4), po ustąpieniu/zmniejszeniu ciężkości objawów do stopnia od 0. do 1. lub po powrocie stanu początkowego leczenie należy podjąć z wykorzystaniem zmniejszonej dawki, zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Tabeli 1.

Tabela 1 Modyfikacja dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy^a		
Poziom dawki	Dawka dobową	Liczba kapsulek
Zalecana dawka dobową	24 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	20 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg
Drugie zmniejszenie dawki	14 mg doustnie raz na dobę	Jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg
Trzecie zmniejszenie dawki	10 mg doustnie raz na dobę ^a	Jedna kapsułka 10 mg
a: U poszczególnych pacjentów należy rozważyć dalsze zmniejszanie dawki, ponieważ istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dawek poniżej 10 mg.		

Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyłączeniem sytuacji, w których występują uznane za niezagrożające życiu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Działania takie powinny być traktowane podobnie jak ciężkie objawy niepożądane (np. stopnia 3.).

Rak wątrobowokomórkowy

Zalecana dawka dobową lenwatynibu to 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała <60 kg i 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg) raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥60 kg. Zmiany dawki oparte są tylko na zaobserwowanej toksyczności, nie zaś zmianach masy ciała podczas leczenia. Dawkę dobową należy modyfikować zgodnie z potrzebami według planu dawkowania/kontroli toksyczności.

Modyfikacja dawki i przerwanie stosowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego

Kontrolowanie niektórych objawów niepożądanych może wymagać wstrzymania podania dawki, dostosowania dawki lub przerwania leczenia lenwatynibem. Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) ogólnie nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynibu, chyba że są one nieakceptowalne dla pacjenta, niezależnie od zastosowanych środków zaradczych. Toksyczność związana z lenwatynibem przedstawiono w Tabeli 4. Szczegóły odnośnie monitorowania, dostosowania dawki i przerwania stosowania podane są w Tabeli 2.

Tabela 2 Zmiana dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym			
Dawka początkowa		masa ciała ≥60 kg 12 mg (trzy 4 mg kapsułki doustnie raz na dobę)	masa ciała <60 kg 8 mg (dwie 4 mg kapsułki doustnie raz na dobę)
Uporczywa toksyczność stopnia 2. lub 3. na nieakceptowalnym poziomie^a			
Działania niepożądane	Modyfikacja	Dawka zmieniona^b (masa ciała ≥60 kg)	Dawka zmieniona^b (masa ciała <60 kg)
Pierwsze zdarzenie ^c	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego ^d	8 mg (dwie kapsułki 4 mg) doustnie raz na dobę	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie raz na dobę
Drugie zdarzenie (to samo lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego ^d	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie raz na dobę	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie co drugi dzień
Trzecie zdarzenie (to samo lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego ^d	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie co drugi dzień	Przerwać leczenie
Toksyczność zagrażająca życiu (stopnia 4.): Przerwać leczenie^e			
a: Przed przerywaniem podawania lenwatynibu lub zmniejszeniem dawki rozpocząć działania mające na celu kontrolę nudności, wymiotów i biegunki.			
b: Zmniejszyć dawkę stopniowo na podstawie poprzedniego poziomu dawki (12 mg, 8 mg, 4 mg lub 4 mg co drugi dzień).			
c: Toksyczność hematologiczna lub białkomocz: pierwsze zdarzenie nie wymaga dostosowania dawki.			
d: Toksyczność hematologiczna: dawkowanie można wznowić w momencie zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 2.; białkomocz: dawkowanie wznowić w momencie zmniejszenia do 2 g/24 godziny.			
e: Z wyjątkiem nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych uznanych za niezagrożające życiu, które powinny być traktowane podobnie jak objawy niepożądane stopnia 3.			

Stopień ciężkości opiera się na kryteriach opisujących działania niepożądane CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) Narodowego Instytutu Raka.

Rak endometrium

Zalecana dawka produktu LENVIMA wynosi 20 mg doustnie raz na dobę, w skojarzeniu z pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawanym w postaci wlewu dożylnego trwającego 30 minut, aż do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby (patrz punkt 5.1).

Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla pembrolizumabu.

Dostosowanie dawki i przerwanie leczenia w przypadku raka endometrium

Informacje dotyczące działań toksycznych związanych z lenwatynibem, patrz Tabela 4. W przypadku podawania produktu LENVIMA w skojarzeniu z pembrolizumabem należy odpowiednio przerwać dawkowanie, zmniejszyć dawkę lub odstawić produkt LENVIMA (patrz Tabela 3). Należy wstrzymać lub odstawić pembrolizumab zgodnie z instrukcjami zawartymi w ChPL pembrolizumabu. Nie zaleca się zmniejszania dawki pembrolizumabu.

Tabela 3 Zmiana dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem endometrium^a		
Dawka początkowa w skojarzeniu z pembrolizumabem		20 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 10 mg)
Trwała i niedająca się zaakceptować toksyczność stopnia 2. lub 3.		
Działania niepożądane	Modyfikacja	Dawka zmodyfikowana
Pierwsze zdarzenie	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego	14 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg + jedna kapsułka 4 mg)
Drugie zdarzenie (to same lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)
Trzecie zdarzenie (to same lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego	8 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 4 mg)
Toksyczność zagrażająca życiu (stopnia 4.): Przerwać leczenie^b		
a: Dostępne są ograniczone dane dotyczące dawek poniżej 8 mg. b: Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia działań zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyjątkiem nieprawidłowości laboratoryjnych uznanych za niezagrożające życiu, w którym to przypadku powinny być traktowane jak ciężkie działania niepożądane (np. stopnia 3.).		

Tabela 4 Działania niepożądane, dla których konieczna jest modyfikacja dawki lenwatynibu

Działanie niepożądane	Ciężkość	Konieczne działanie	Zmniejszenie dawki oraz wznowienie leczenia lenwatynibem
Nadciśnienie	Stopnia 3. (pomimo właściwego leczenia nadciśnienia)	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub 2. W celu uzyskania szczegółowych wskazówek należy zapoznać się z punktem 4.4 w Tabeli 5.
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Proteinuria	≥ 2 g/24 godziny	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie do mniej niż 2 g/24 godziny.
Zespół nerczycowy	-----	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zaburzenia czynności lub niewydolność nerek	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zaburzenia czynności serca	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/ Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Niezależnie od stopnia	Wstrzymać leczenie	Rozważyć wznowienie w mniejszej dawce, jeżeli dojdzie do zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1.
Hepatotoksyczność	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa	Niezależnie od stopnia	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Krwotoki	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1.
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Perforacja układu pokarmowego lub przetoka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Przetoka poza układem pokarmowym	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Wydłużenie odstępu QT	>500 ms	Wstrzymać leczenie	Skrócenie do <480 ms lub powrót do stanu początkowego.

Tabela 4 Działania niepożądane, dla których konieczna jest modyfikacja dawki lenwatinibu			
Działanie niepożądane	Ciężkość	Konieczne działanie	Zmniejszenie dawki oraz wznowienie leczenia lenwatinibem
Biegunka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4. (pomimo właściwej kontroli medycznej)	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
* Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4., które zostaną uznane za niezagrożające życiu, mogą być traktowane jak ciężkie działania niepożądane (np. stopnia 3.)			

Specjalne grupy pacjentów

Rak zróżnicowany tarczycy

Tolerancja na lenwatinib wydaje się być ograniczona u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, Azjatów, pacjentów z chorobami podstawowymi (takimi jak nadciśnienie oraz zaburzenie czynności wątroby lub nerek) lub masą ciała poniżej 60 kg (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów, poza pacjentami z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek (patrz poniżej) leczenie należy rozpocząć w zalecanej dawce 24 mg. Następnie dawka powinna zostać dostosowana, w zależności od indywidualnej tolerancji.

Rak wątrobowokomórkowy

Pacjenci w wieku ≥ 75 , rasy białej lub płci żeńskiej, lub z cięższym zaburzeniem czynności wątroby (6 w porównaniu do 5, Child-Pugh A) wydają się wykazywać zmniejszoną tolerancję na lenwatinib.

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, poza pacjentami z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, leczenie należy rozpocząć w zalecanej dawce 8 mg (dwie kapsułki 4 mg) w przypadku masy ciała < 60 kg oraz 12 mg (trzy kapsułki 4 mg) w przypadku masy ciała ≥ 60 kg; następnie dawka powinna zostać dostosowana, w zależności od indywidualnej tolerancji.

Pacjenci z nadciśnieniem

Cięśnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatinibem i powinno być regularnie monitorowane w czasie leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Rak zróżnicowany tarczycy

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej z powodu zaburzenia czynności wątroby u dzieci z łagodnym (Child-Pugh A) lub umiarkowanym (Child-Pugh B) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C), zalecana dawka początkowa to 14 mg raz na dobę. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie. Należy zapoznać się również z treścią punktu 4.8.

Rak wątrobowokomórkowy

W populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym włączonym do badania klinicznego, u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh A) nie wymagane było żadne dostosowanie dawki na podstawie czynności wątroby. Dostępne bardzo ograniczone dane są

niewystarczające, by umożliwić zalecenie dawki dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh B). Zaleca się ściśle monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Lenwatynibu nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C) i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

Rak endometrium

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej tego skojarzenia z powodu zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z łagodnym (Child-Pugh A) lub umiarkowanym (Child-Pugh B) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim (Child Pugh C) zaburzeniem czynności wątroby zalecana dawka początkowa lenwatynibu to 10 mg raz na dobę. W celu ustalenia dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zapoznać się z ChPL dla pembrolizumabu. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Rak zróżnicowany tarczycy

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od poziomu czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa to 14 mg raz na dobę. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w krańcowym stadium choroby nerek i w związku z tym nie zaleca się stosowania lenwatynibu u pacjentów należących do tej grupy (patrz punkt 4.8).

Rak wątrobowokomórkowy

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od czynności nerek. Dostępne dane nie są wystarczające do podania zalecanej dawki dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Rak endometrium

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej tego skojarzenia z powodu zaburzenia czynności nerek u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa lenwatynibu to 10 mg raz na dobę. W celu ustalenia dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL dla pembrolizumabu. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie. Nie badano pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego nie zaleca się stosowania lenwatynibu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatynibu u dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Lenwatynibu nie należy stosować u dzieci w wieku do 2 lat ze względu na problemy z bezpieczeństwem w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy (patrz punkt 5.2). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska i azjatycka (patrz punkt 4.8).

Sposób podawania

Lenwatynib przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w czasie posiłku lub poza posiłkami (patrz punkt 5.2). Opiekun nie powinien otwierać kapsułki, aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek.

Kapsułki lenwatynibu można połykać w całości, popijając wodą, albo podawać w postaci zawiesiny przygotowanej przez rozpuszczenie całej kapsułki (lub kapsułek) w wodzie, soku jabłkowym lub mleku. Zawiesinę można podawać doustnie lub przez rurkę do karmienia. Przy podawaniu przez rurkę do karmienia zawiesina powinna być przygotowana przy użyciu wody (przygotowanie i podawanie zawiesiny — patrz punkt 6.6).

Jeśli zawiesina lenwatynibu nie zostanie zużyta tuż po przygotowaniu, można ją przechowywać w zamkniętym pojemniku w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny. Po wyjęciu z lodówki zawiesinę należy wstrząsać przez około 30 sekund przed użyciem. Jeśli zawiesina nie zostanie zużyta w ciągu 24 godzin, należy ją wyrzucić.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem należy zapoznać się z ChPL dla pembrolizumabu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie nadciśnienia, pojawiającego się zazwyczaj w początkowej fazie leczenia (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem należy dokładnie sprawdzić ciśnienie krwi u pacjenta. Pacjenci ze stwierdzonym nadciśnieniem, przez przynajmniej jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem powinni przyjmować ustaloną dawkę leków na nadciśnienie. Zgłaszano występowanie ciężkich powikłań źle kontrolowanego nadciśnienia, w tym rozwarstwienie aorty. Wczesne wykrycie i skuteczna kontrola nadciśnienia są ważne dla minimalizacji ryzyka konieczności przerywania leczenia lub zmniejszenia dawki lenwatynibu. Podawanie leków na nadciśnienie należy rozpocząć natychmiast po stwierdzeniu nadciśnienia. Ciśnienie krwi należy sprawdzić po 1. tygodniu leczenia lenwatynibem, a następnie kontrolować co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. Dobór leków stosowanych w kontroli nadciśnienia powinien być dostosowany do uwarunkowań klinicznych pacjenta i powinien być zgodny ze standardową praktyką medyczną. W przypadku osób, u których nie obserwowano wcześniej nadciśnienia, po stwierdzeniu nadciśnienia należy rozpocząć monoterapię z wykorzystaniem jednej z klas leków na nadciśnienie. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej na nadciśnienie, dawkę stosowanego produktu leczniczego można zwiększyć lub można rozpocząć leczenie jednym lekiem lub kilkoma lekami należącymi do innej klasy leków na nadciśnienie. Jeżeli jest to konieczne, nadciśnienie należy kontrolować zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w Tabeli 5.

Tabela 5 Zalecane leczenie nadciśnienia	
Ciśnienie krwi	Zalecane działanie
Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mmHg do <160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mmHg do <100 mmHg	Kontynuować leczenie lenwatynibem i rozpocząć leczenie nadciśnienia, jeżeli jeszcze nie zostało włączone LUB Kontynuować leczenie lenwatynibem i zwiększyć dawkę obecnie stosowanych leków na nadciśnienie lub włączyć dodatkowe leczenie nadciśnienia
Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg, niezależnie od stosowanego leczenia nadciśnienia	1. Przerwać leczenie lenwatynibem 2. Jeżeli przez co najmniej 48 godzin skurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤ 150 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤ 95 mmHg, przy leczeniu pacjenta ustaloną dawką leków na nadciśnienie, należy ponownie rozpocząć leczenie lenwatynibem w obniżonej dawce (patrz punkt 4.2)
Skutki zagrażające życiu (nadciśnienie złośliwe, deficyty neurologiczne lub przełom nadciśnieniowy)	Zaleca się jak najszybsze działanie. Należy przerwać podawanie lenwatynibu i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku lenwatynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Proteinuria

Przypadki proteinurii zgłaszano u pacjentów leczonych lenwatynibem zazwyczaj na początku leczenia (patrz punkt 4.8). Należy regularnie kontrolować stężenie białka w moczu. Jeżeli test paskowy wykaże proteinurię $\geq 2+$, konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2). U pacjentów przyjmujących lenwatynib zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu nerczycowego. W przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego należy przerwać leczenie lenwatynibem.

Hepatotoksyczność

U pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy leczonych lenwatynibem najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym były objawy niepożądane ze strony wątroby, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. U pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie niewydolności wątroby oraz ostrego zapalenia wątroby ($<1\%$; patrz punkt 4.8). Przypadki niewydolności wątroby zgłaszano zazwyczaj u pacjentów z postępującym, przerzutowym nowotworem wątroby.

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym leczonych lenwatynibem w badaniu klinicznym REFLECT działania niepożądane związane z wątrobą, w tym encefalopatię wątrobową i niewydolność wątroby (również ze skutkiem śmiertelnym) zgłaszano częściej (patrz punkt 4.8) niż w przypadku pacjentów leczonych sorafenibem. U pacjentów z cięższym zaburzeniem czynności wątroby i/lub większą masą guza wątroby w punkcie wyjściowym ryzyko wystąpienia encefalopatii wątrobowej i niewydolności wątroby było większe. Encefalopatia wątrobowa występowała też częściej u pacjentów

w wieku 75 lat i starszych. Około połowa przypadków niewydolności wątroby i jedna trzecia przypadków encefalopatii wątrobowej zgłoszona była u pacjentów z progresją choroby.

Dane dotyczące pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh B) są bardzo ograniczone, zaś dane dotyczące pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C) nie są obecnie dostępne. Ze względu na to, że lenwatynib jest eliminowany głównie przez metabolizm wątrobowy, należy się spodziewać zwiększenia ekspozycji u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby.

W przypadku raka endometrium działania niepożądane związane z wątrobą, najczęściej zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej. Niewydolność wątroby i zapalenie wątroby (<1%; patrz punkt 4.8) zgłaszano u pacjentów z rakiem endometrium leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem.

Zaleca się ściśle monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia należy kontrolować wyniki testów czynności wątroby. Czynność wątroby należy kontrolować co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. Pacjentów w rakiem wątrobowokomórkowym należy monitorować pod kątem pogorszenia czynności wątroby, w tym wystąpienia encefalopatii wątrobowej. W przypadku wystąpienia hepatotoksyczności konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek

Zgłaszano występowanie niewydolności nerek oraz zaburzenia czynności nerek u pacjentów leczonych lenwatynibem (patrz punkt 4.8). Głównym rozpoznany czynnikiem ryzyka było odwodnienie i (lub) hipowolemia związana z toksycznością dla układu pokarmowego. Należy monitorować toksyczność dla układu pokarmowego w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności nerek lub niewydolności nerek. Konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Jeżeli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek, należy dostosować dawkę początkową lenwatynibu (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Biegunka

U pacjentów leczonych lenwatynibem często zgłaszano występowanie biegunki, zazwyczaj na początkowym etapie leczenia (patrz punkt 4.8). Aby zapobiec odwodnieniu, należy natychmiast rozpocząć leczenie. Jeżeli biegunka stopnia 4. utrzymuje się, należy zaprzestać leczenia niezależnie od zastosowanych środków kontroli biegunki.

Zaburzenia czynności serca

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie niewydolności serca (<1%) oraz zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych niewyrównanej niewydolności serca, ponieważ konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (znanego również jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii) (<1%; patrz punkt 4.8). Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii jest zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się bólem głowy, drgawkami, uczuciem znużenia, uczuciem splątania, zmienioną

aktywnością umysłową, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi. Może pojawić się nadciśnienie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W celu potwierdzenia rozpoznania zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii konieczne jest obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki w celu kontroli ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4). U pacjentów z zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (epizod mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności oraz zawał mięśnia sercowego) (patrz punkt 4.8). Nie prowadzono badań lenwatynibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiła tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów należących do tej grupy. Decyzję dotyczącą leczenia należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka. W przypadku wystąpienia incydentu zakrzepowego należy przerwać leczenie lenwatynibem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6). Obecnie nie wiadomo czy lenwatynib zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej przy równoczesnym podawaniu doustnych środków antykoncepcyjnych.

Krwotoki

W czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich krwotoków związanych z guzem, włączając w to przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W czasie monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu ciężkie i śmiertelne przypadki krwotoków z tętnicy szyjnej występowały częściej u pacjentów z anaplastycznym rakiem tarczycy, niż u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy lub z innymi typami nowotworów. Należy wziąć pod uwagę inwazję nowotworu/naciek guza na główne naczynia (np. tętnica szyjna), w związku z możliwym ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwotoku związanego z kurczeniem się/nekrozą guza po podaniu lenwatynibu. W niektórych przypadkach krwawienie występowało wtórnie do kurczenia się nowotworu i tworzenia się przetok, np. przetoki między tchawicą i przełykiem. Zgłaszano przypadki wystąpienia krwotoków wewnątrzczaszkowych, które doprowadziły do śmierci u pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu. Zgłaszano również przypadki krwawienia do miejsc innych niż mózg (np. tchawica, jama brzuszna, płuca). Zgłoszono jeden śmiertelny przypadek krwotoku z guza wątroby u pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym.

Pacjentów z marskością wątroby należy zbadać pod kątem żyłaków przełyku, zgodnie ze standardami opieki, przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem.

W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2, Tabela 3).

Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego oraz tworzenie się przetoki (patrz punkt 4.8). W większości przypadków perforacja przewodu pokarmowego oraz tworzenie się przetoki występowało u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy zabieg chirurgiczny lub radioterapia. W przypadku wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego lub utworzenia się przetoki konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Przetoka poza układem pokarmowym

W czasie leczenia lenwatynibem u pacjentów może wystąpić podwyższone ryzyko utworzenia się przetoki. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki tworzenia się przetoki lub jej powiększania w organach innych niż żołądek lub jelita (np. przetoka w obrębie tchawicy, przetoka między tchawicą a przełykiem, przetoka w obrębie przełyku, przetoka podskórna, przetoka w obrębie żeńskich narządów rozrodczych). Ponadto zgłaszano występowanie odmy opłucnowej zarówno z widocznymi oznakami przetoki oskrzelowo-opłucnowej, jak i bez nich. Niektóre zgłoszenia przetoki i odmy opłucnowej występowały w skojarzeniu z regresją guza lub martwicą. Podczas zabiegu chirurgicznego i radioterapii może stanowić to dodatkowy czynnik ryzyka. Przerzuty do płuc mogą również zwiększać ryzyko odmy opłucnowej. Nie należy rozpoczynać leczenia lenwatynibem u pacjentów z przetoką, aby uniknąć nasilenia się objawów. Leczenie lenwatynibem należy całkowicie zakończyć u pacjentów z przetoką w obrębie przełyku, tchawicy i oskrzeli, jak również w przypadku wystąpienia przetoki stopnia 4. (patrz punkt 4.2). Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące roli wstrzymania lub zmniejszenia dawki w leczeniu przypadków utworzenia przetoki. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ w niektórych przypadkach obserwowano pogorszenie się stanu pacjenta. Leczenie lenwatynibem, podobnie jak innymi produktami z tej grupy, może negatywnie wpływać na proces gojenia ran.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano częstsze występowanie wydłużenia odstępu QT/QTc w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów należy kontrolować wyniki EKG w punkcie wyjściowym i okresowo w trakcie leczenia, szczególną uwagę poświęcając pacjentom z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, w tym leki przeciwarytmiczne klasy Ia i III. Podawanie lenwatynibu należy wstrzymać w przypadku wydłużenia odstępu QT do więcej niż 500 ms. Leczenie lenwatynibem należy wznowić po skróceniu odstępu QTc do <480 ms lub po powrocie do stanu początkowego.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej, takie jak hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia prowadzą do wydłużenia odstępu QT, w związku z czym należy monitorować te parametry u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Podczas leczenia należy okresowo monitorować stężenia elektrolitów (magnezu, potasu i wapnia). Przynajmniej raz w miesiącu należy kontrolować stężenie wapnia we krwi, a w razie potrzeby należy uzupełniać wapń w czasie leczenia lenwatynibem. W zależności od nasilenia i występowania zmian w obrazie EKG oraz utrzymywania się hipokaliemii należy przerwać podawanie lenwatynibu lub dostosować jego dawkę.

Zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego/zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia lenwatynibem, należy monitorować czynność tarczycy. Niedoczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardowym protokołem mającym na celu utrzymanie eutyreozy.

Lenwatynib zaburza egzogenną supresję tarczycy (patrz punkt 4.8). Stężenie hormonu tyreotropowego powinno być regularnie monitorowane i należy dostosować podawanie hormonu tarczycowego w celu uzyskania odpowiedniego stężenia hormonu tyreotropowego, zgodnie z celem leczenia pacjenta.

Powikłania gojenia ran

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ lenwatynibu na gojenie ran. U pacjentów otrzymujących lenwatynib zgłaszano zaburzenia gojenia ran. W przypadku pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym należy rozważyć tymczasowe przerwanie podawania lenwatynibu. Doświadczenie kliniczne dotyczące czasu wznowienia podawania lenwatynibu po dużym zabiegu

chirurgicznym jest niewielkie. Decyzja dotycząca wznowienia podawania lenwatynibu po dużym zabiegu chirurgicznym powinna zatem zależeć od oceny klinicznej odpowiedniego gojenia ran.

Martwica kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Zgłaszano przypadki ONJ występujące u pacjentów leczonych lenwatynibem. Niektóre przypadki wystąpiły u pacjentów, u których uprzednio lub jednocześnie stosowano leczenie produktami o działaniu hamującym resorpcję kości i/lub innymi inhibitorami angiogenezy, takimi jak bewacyzumab, inhibitory kinaz tyrozynowych czy inhibitory mTOR. W związku z tym należy zachować ostrożność w razie stosowania lenwatynibu w przypadku jednoczesnej lub uprzedniej terapii produktami o działaniu hamującym resorpcję kości i/lub innymi inhibitorami angiogenezy.

Inwazyjne zabiegi dentystyczne stanowią potwierdzony czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania dentystycznego i odpowiednich profilaktycznych zabiegów dentystycznych. W przypadku pacjentów otrzymujących w przeszłości lub obecnie podawane dożylnie bisfosfoniany należy w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome)

Lenwatynib może powodować TLS, który może prowadzić do zgonu. Czynniki ryzyka TLS obejmują m.in. duże obciążenie nowotworowe, wcześniej występujące zaburzenia czynności nerek oraz odwodnienie. Pacjentów tych należy uważnie kontrolować i wdrożyć leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi, a także należy rozważyć profilaktyczne stosowanie nawodnienia.

Specjalne grupy pacjentów

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska lub azjatycka oraz u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu lenwatynibu u pacjentów należących do tych grup, biorąc pod uwagę obniżoną tolerancję na lenwatynib u Azjatów oraz osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Brak danych dotyczących stosowania lenwatynibu natychmiast po podaniu sorafenibu lub innego produktu stosowanego w leczeniu nowotworów. Istnieje ryzyko wystąpienia addytywnej toksyczności, chyba że pomiędzy podaniem produktów zachowany zostanie odpowiedni okres pozwalający na eliminację pierwszego produktu z organizmu. W badaniach klinicznych minimalny okres pozwalający na usunięcie produktu z organizmu wynosił 4 tygodnie.

Pacjenci z wynikiem w skali sprawności ECOG PS ≥ 2 zostali wykluczeni z badań klinicznych (z wyjątkiem raka tarczycy).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lenwatynib

Chemioterapeutyki

Równoczesne podawanie lenwatynibu, karboplatyny i paklitakselu nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych trzech substancji.

Wpływ lenwatynibu na inne produkty lecznicze

Badanie interakcji lek-lek (ang. drug-drug interaction, DDI) u pacjentów onkologicznych wykazało, że stężenia midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A i glikoproteiny P) w osoczu nie zmieniły się pod wpływem lenwatynibu. W związku z tym nie oczekuje się znaczących interakcji lek-lek pomiędzy lenwatynibem a innymi substratami CYP3A4/glikoproteiny P.

Doustne środki antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo czy lenwatinib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny rozpocząć stosowanie mechanicznej metody antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę i stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo czy lenwatinib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny rozpocząć stosowanie mechanicznej metody antykoncepcyjnej.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatinibu u kobiet w okresie ciąży. Lenwatinib miał działanie toksyczne dla zarodka i teratogenne po podaniu szczurom i królikom (patrz punkt 5.3).

Nie stosować lenwatinibu w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania. Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta wyłącznie po szczegółowym rozważaniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lenwatinib przenika do mleka ludzkiego. Lenwatinib i jego metabolity przenikają do mleka szczurów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W związku z tym podawanie lenwatinibu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ u ludzi jest nieznany. Jednakże, u szczurów, psów i małp obserwowano szkodliwy wpływ na jądra i jajniki (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lenwatinib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, w związku z działaniami niepożądanymi takimi jak zmęczenie oraz oszołomienie. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy, powinni zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rak zróżnicowany tarczycy

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występowały u $\geq 30\%$ pacjentów) są nadciśnienie (68,6%), biegunka (62,8%), zmniejszony apetyt (51,5%), zmniejszenie masy ciała (49,1%), zmęczenie (45,8%), nudności (44,5%), proteinuria (36,9%), zapalenie jamy ustnej (35,8%), wymioty (34,5%), dysfonia (34,1%), ból głowy (34,1%) i zespół erytrodyzestezi dłoniowo–podeszwowej (32,7%). Nadciśnienie i proteinuria najczęściej występują we wczesnej fazie leczenia lenwatinibem (patrz punkty 4.4 i 4.8). Większość działań niepożądanych stopnia 3. do 4. wystąpiło w

ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, z wyłączeniem biegunki, która występowała w czasie całego leczenia oraz zmniejszenia masy ciała, które miało tendencję do zwiększania się w czasie.

Najważniejszymi poważnymi działaniami niepożądanymi było zaburzenie czynności i niewydolność nerek (2,4%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (3,9%), niewydolność serca (0,7%), wewnątrzczaszkowy krwotok z guza (0,7%), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (0,2%), niewydolność wątroby (0,2%) oraz tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (epizod mózgowo-naczyniowy (1,1%), przemijający napad niedokrwienności (0,7%) oraz zawał mięśnia sercowego (0,9%)).

U 452 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zmniejszano dawkę lub przerywano leczenie u, odpowiednio 63,1% i 19,5% pacjentów. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do zmniejszenia dawki ($\geq 5\%$ pacjentów) zalicza się nadciśnienie, proteinurię, biegunkę, zmęczenie, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie apetytu. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do przerywania leczenia lenwatynibem zalicza się proteinurię, astenię, nadciśnienie, epizody mózgowo-naczyniowe, biegunkę oraz zatorowość płucną.

Rak wątrobowokomórkowy

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 30\%$ pacjentów) było nadciśnienie (44,0%), biegunka (38,1%), zmniejszony apetyt (34,9%), zmęczenie (30,6%) i zmniejszenie masy ciała (30,4%).

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były niewydolność wątroby (2,8%), encefalopatia wątrobowa (4,6%), krwawienie z żyłaków przełyku (1,4%), krwotok śródmózgowy (0,6%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (2,0%), w tym zawał mięśnia sercowego (0,8%), zawał mózgu (0,4%) i zdarzenie mózgowo-naczyniowe (0,4%) oraz niewydolność/zaburzenie nerek (1,4%). U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym częściej występowało zmniejszenie liczby neutrofilów (8,7% pacjentów leczonych lenwatynibem w porównaniu do innych typów guzów innych niż rak wątrobowokomórkowy (1,4%)), co nie miało związku z infekcją, sepsą lub bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.

U 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym podjęto działania w postaci modyfikacji dawki (przerwanie lub zmniejszenie) oraz przerywania leczenia - odpowiednio u 62,3% i 20,2% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do modyfikacji dawki (u $\geq 5\%$ pacjentów) to zmniejszony apetyt, biegunka, proteinuria, nadciśnienie, zmęczenie, PPE i zmniejszenie liczby płytek. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerywania leczenia lenwatynibem to encefalopatia wątrobowa, zmęczenie, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, proteinuria i niewydolność wątroby.

Rak endometrium

Bezpieczeństwo stosowania lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem oceniano u 530 pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium, otrzymujących lenwatynib w dawce 20 mg raz na dobę i pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie. Najczęstszymi (występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów) działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie (63%), biegunka (57%), niedoczynność tarczycy (56%), nudności (51%), zmniejszenie apetytu (47%), wymioty (39%), zmęczenie (38%), zmniejszenie masy ciała (35%), bóle stawów (33%), proteinuria (29%), zaparcia (27%), ból głowy (27%), zakażenie dróg moczowych (27%), dysfonia (25%), ból brzucha (23%), astenia (23%), zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej (23%), zapalenie jamy ustnej (23%), niedokrwistość (22%) i hipomagnezemia (20%).

Najczęstszymi (występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów) ciężkimi (stopnia ≥ 3 .) działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie tętnicze (37,2%), zmniejszenie masy ciała (9,1%), biegunka (8,1%), zwiększenie aktywności lipazy (7,7%), zmniejszenie apetytu (6,4%), osłabienie (6%), zmęczenie (6%), hipokaliemia (5,7%), niedokrwistość (5,3%) i proteinuria (5,1%).

Przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło u 30,6% pacjentów, a odstawienie zarówno lenwatynibu, jak i pembrolizumabu wystąpiło u 15,3% pacjentów z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi (występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów) działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania lenwatynibu były: nadciśnienie tętnicze (1,9%), biegunka (1,3%), osłabienie (1,3%), zmniejszenie apetytu (1,3%), proteinuria (1,3%) i zmniejszenie masy ciała (1,1%).

Wstrzymanie dawkowania lenwatynibu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 63,2% pacjentów. Przerwanie podawania dawek lenwatynibu i pembrolizumabu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 34,3% pacjentów. Najczęstszymi (występującymi u $\geq 15\%$ pacjentów) działaniami niepożądanymi prowadzącymi do wstrzymania dawkowania lenwatynibu były: nadciśnienie (12,6%), biegunka (11,5%), proteinuria (7,2%), wymioty (7%), zmęczenie (5,7%) i zmniejszenie apetytu (5,7%).

Zmniejszenie dawki lenwatynibu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 67,0% pacjentów. Najczęstszymi (występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów) działaniami niepożądanymi powodującymi zmniejszenie dawki lenwatynibu były: nadciśnienie (16,2%), biegunka (12,5%), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (9,1%), zmęczenie (8,7%), proteinuria (7,7%), zmniejszenie apetytu (6,6%), nudności (5,5%), osłabienie (5,1%) i zmniejszenie masy ciała (5,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa lenwatynibu opiera się na danych pochodzących od 452 pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy i 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, co umożliwia opisanie jedynie częstych działań niepożądanych na lek, zarówno w przypadku pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy, jak i z rakiem wątrobowokomórkowym. Działania niepożądane przedstawione w tym punkcie oparte są na danych dotyczących bezpieczeństwa pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy oraz z rakiem wątrobowokomórkowym (patrz punkt 5.1).

Profil bezpieczeństwa lenwatynibu jako terapii skojarzonej opiera się na danych pochodzących od 530 pacjentów z rakiem endometrium leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z pembrolizumabem (patrz punkt 5.1).

W Tabeli 6 zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy, z rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem endometrium, oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu. Kategorie częstości występowania dla działań niepożądanych stanowią najbardziej konserwatywny szacunek częstości występowania na podstawie tych osobnych populacji. Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują w przypadku stosowania lenwatynibu lub składników terapii skojarzonej podawanych pojedynczo, mogą wystąpić podczas leczenia tymi lekami w skojarzeniu, nawet jeśli działania te nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem terapii skojarzonej.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu podawanego w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL odpowiedniego składnika terapii skojarzonej (pembrolizumabu).

Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej z kategorii częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem [§]		
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Lenwatynib w monoterapii	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenia układu moczowego	Zakażenia układu moczowego
Niezbyt często	Ropień krocza	Ropień krocza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Trombocytopenia ^{a,‡} Limfopenia ^{a,‡} Leukopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡}	Trombocytopenia ^{a,‡} Limfopenia ^{a,‡} Leukopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡} Niedokrwistość
Niezbyt często	Zawał śledziony	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy
	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego ^{*,‡}	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego* Nadczynność tarczycy
Często		Niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	Niewydolność nadnerczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Hipokalcemia ^{*,‡}	Hipokalcemia ^{*,‡} Hipokaliemia [‡]
	Hipokaliemia [‡] Hipercholesterolemia ^{b,‡} Hipomagnezemia ^{b,‡}	Hipercholesterolemia ^{b,‡}
	Zmniejszenie masy ciała	Hipomagnezemia ^{b,‡}
	Zmniejszenie apetytu	Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu
Często	Odwodnienie	Odwodnienie
Rzadko	Zespół rozpadu guza [†]	Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	Bezsenna	
Często		Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Zawroty głowy	Zawroty głowy
	Ból głowy	Ból głowy
	Zaburzenia smaku	Zaburzenia smaku
Często	Epizod mózgowo-naczyniowy [†]	
Niezbyt często	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
	Oslabienie lub niesprawność pojedynczej kończyny	Epizod mózgowo-naczyniowy [†]
	Przemijający napad niedokrwienności	Oslabienie lub niesprawność pojedynczej kończyny
		Przemijający napad niedokrwienności

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem [§]		
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Lenwatynib w monoterapii	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zaburzenia serca		
Często	Zawał mięśnia sercowego ^{c,†}	Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG
	Niewydolność serca	
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	
Niezbyst często		Zawał mięśnia sercowego ^{c,†}
		Niewydolność serca
		Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	Krwotok ^{d,*,†}	Krwotok ^{d,*,†}
	Nadciśnienie ^{c,*} Niedociśnienie	Nadciśnienie ^{c,*}
Często		Niedociśnienie
Nieznana	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Dysfonia	Dysfonia
Często	Zatorowość płucna [†]	Zatorowość płucna [†]
Niezbyst często	Odma opłucnowa	Odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka	Biegunka
	Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^f	Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^f
	Wymioty	Wymioty
	Nudności	Nudności
	Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^g	Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^g
	Ból w obrębie jamy ustnej ^h	Ból w obrębie jamy ustnej ^h
	Zaparcie	Zaparcie
	Niestrawność	Suchość w ustach
	Suchość w ustach Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]	Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]
Często	Przetoka w odbycie	Zapalenie trzustki ⁱ
	Wzdęcia	Wzdęcia
	Perforacja przewodu pokarmowego	Niestrawność
		Zapalenie jelita grubego
		Perforacja przewodu pokarmowego
Niezbyst często	Zapalenie trzustki ⁱ Zapalenie jelita grubego	Przetoka w odbycie

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem [§]		
Klasyfikacja układów i narządów	Lenwatynib w monoterapii	W skojarzeniu z pembrolizumabem
(terminologia MedDRA)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{j,*‡} Niedobór albumin we krwi ^{j,*‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^{*‡}	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{j,*‡} Niedobór albumin we krwi ^{j,*‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^{*‡}
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^{*‡} Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi [‡] Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy [‡]	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^{*‡} Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi [‡]
Często	Niewydolność wątroby ^{k,*‡}	Zapalenie pęcherzyka żółciowego
	Encefalopatia wątrobowa ^{l,*‡}	Nieprawidłowa czynność wątroby
	Nieprawidłowa czynność wątroby	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Niezbyt często	Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^m	Niewydolność wątroby ^{k,*‡} Encefalopatia wątrobowa ^{l,‡}
		Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^m
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
	Wysypka	Wysypka
	Łysienie	
Często	Hiperkeratoza	Łysienie
Niezbyt często		Hiperkeratoza
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból pleców	Ból pleców
	Ból stawów	Ból stawów
	Ból mięśni	Ból mięśni
	Ból w obrębie kończyn	Ból w obrębie kończyn
	Ból mięśniowo-szkieletowy	
Często		Ból mięśniowo-szkieletowy
Niezbyt często	Martwica kości szczęki	

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem [§]		
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Lenwatynib w monoterapii	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Bardzo często	Proteinuria*	Proteinuria*
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi [‡]	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi [‡]
Często	Niewydolność nerek ^{n, *, †}	Niewydolność nerek ^{n, *, †}
	Zaburzenie czynności nerek*	
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi	
Niezbyt często	Zespół nerczycowy	Zaburzenie czynności nerek* Zwiększone stężenie mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Zmęczenie	Zmęczenie
	Astenia	Astenia
	Obrzęk obwodowy	Obrzęk obwodowy
Często	Złe samopoczucie	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Zaburzenia gojenia	Zaburzenia gojenia
Nieznana	Przetoka poza układem pokarmowym ^o	

§: Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 6 mogą nie być w pełni związane z samym lenwatynibem, ale mogą być częściowo związane z chorobą podstawową lub z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu.

*: W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

†: Włączając przypadki śmiertelne.

‡: Częstość na podstawie danych laboratoryjnych.

Następujące działania zostały przedstawione pod wspólną nazwą:

- a: Trombocytopenia obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszenie liczby płytek krwi. Neutropenia obejmuje neutropenię oraz zmniejszenie liczby neutrofilów. Leukopenia obejmuje leukopenię oraz zmniejszenie liczby leukocytów. Limfopenia obejmuje limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów.
- b: Hipomagnezemia obejmuje hipomagnezmię oraz obniżone stężenie magnezu we krwi. Hipercholesterolemia obejmuje hipercholesterolemię oraz zwiększone stężenie cholesterolu we krwi.
- c: Zawał mięśnia sercowego obejmuje zawał mięśnia sercowego oraz ostry zawał mięśnia sercowego.
- d: Obejmuje wszystkie rodzaje krwotoków.
Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy to: krwawienie z nosa, krwiotłucie, krwimocz, urazy, krwawe stolce, krwawienie z dziąseł, wybroczyny, krwotok płucny, krwotok z odbytnicy, krew w moczu, krwiaki, krwotok z pochwy.
Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym to: krwawienie z nosa, krwimocz, krwawienie z dziąseł, krwiotłucie, krwawienie z żyłaków przełyku, krwotok z guzków krwawniczych, krwawienie z jamy ustnej, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów z rakiem endometrium to: krwotok z pochwy
- e: Nadciśnienie obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie ortostatyczne, podniesione ciśnienie krwi.
- f: Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.
- g: Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.

- h: Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, glossodynia, ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła i dyskomfort języka.
- i: Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- j: Hiperbilirubinemia obejmuje: hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, żółtaczkę i zwiększenie stężenia bilirubiny związanej. Hipoalbuminemia obejmuje: niedobór albumin we krwi i zmniejszenie stężenia albumin we krwi.
- k: Niewydolność wątroby obejmuje: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność wątroby i przewlekłą niewydolność wątroby.
- l: Encefalopatia wątrobowa obejmuje: encefalopatię wątrobową, śpiączkę wątrobową, encefalopatię metaboliczną i encefalopatię.
- m: Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby obejmuje: indukowane lekami uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne uszkodzenie wątroby.
- n: Przypadki niewydolności nerek obejmują: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę w obrębie kanalików nerkowych.
- o: Do przetok poza układem pokarmowym zalicza się przetoki występujące poza żołądkiem i jelitami, takie jak przetoki w obrębie tchawicy, przetoki między tchawicą a przełykiem, przetoki w obrębie przełyku, przetoki w obrębie żeńskich narządów rozrodczych oraz przetoki podskórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadciśnienie (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) wystąpienie nadciśnienia (w tym nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, podniesione ciśnienie krwi) zgłoszono u 72,8% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 16,0% pacjentów przyjmujących placebo. Mediana czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 16 dni. Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (w tym 1 przypadek wystąpienia działania niepożądanego stopnia 4.) wystąpiły u 44,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 3,8% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki (odpowiednio 13,0% oraz 13,4% pacjentów) pacjenci wrócili do zdrowia lub objawy ustąpiły. W przypadku 1,1% pacjentów nadciśnienie doprowadziło do całkowitego zaprzestania leczenia.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) nadciśnienie (w tym nadciśnienie, zwiększone ciśnienie krwi, zwiększone ciśnienie rozkurczowe i nadciśnienie ortostatyczne) zgłoszono u 44,5% pacjentów leczonych lenwatynibem, zaś u 23,5% pacjentów wystąpiło nadciśnienie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia działania wyniosła 26 dni. W większości przypadków objawy ustąpiły po wstrzymaniu lub zmniejszeniu dawki; odpowiednio u 3,6% i 3,4% pacjentów. Jeden pacjent (0,2%) przerwał leczenie lenwatynibem z powodu nadciśnienia.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) nadciśnienie zgłoszono u 65% pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab. Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 38,4% pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia działania w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab wynosiła 15 dni. Wstrzymanie, zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 11,6%, 17,7% i 2,0% pacjentów.

Proteinuria (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) wystąpienie proteinurii zgłoszono u 33,7% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 3,1% pacjentów przyjmujących placebo. Mediana

czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 6,7 tygodnia. Działania stopnia 3. wystąpiły u 10,7% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 10,7% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki (odpowiednio 16,9% oraz 10,7% pacjentów) pacjenci wrócili do zdrowia lub objawy ustąpiły. W przypadku 0,8% pacjentów proteinuria doprowadziła do całkowitego zaprzestania leczenia.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) u 26,3% pacjentów leczonych lenwatynibem zgłoszono proteinurię, zaś u 5,9% pacjentów wystąpiło nadciśnienie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 6,1 tygodnia. W większości przypadków objawy ustąpiły po wstrzymaniu lub zmniejszeniu dawki; odpowiednio u 6,9% i 2,5% pacjentów. Proteinuria spowodowała przerwanie leczenia na stałe u 0,6% of pacjentów.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) proteinurię zgłoszono u 29,6% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 5,4% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 34,5 dnia. Wstrzymanie, zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 6,2%, 7,9% i 1,2% pacjentów.

Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) niewydolność nerek wystąpiła u 5,0% pacjentów, natomiast zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 1,9% (u 3,1% pacjentów wystąpiła niewydolność lub zaburzenia czynności nerek stopnia ≥ 3 .). W grupie pacjentów otrzymujących placebo niewydolność lub zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 0,8% pacjentów (0,8% stopnia ≥ 3 .).

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) niewydolność nerek/zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 7,1% pacjentów leczonych lenwatynibem. Reakcje 3. stopnia lub cięższe wystąpiły u 1,9% pacjentów leczonych lenwatynibem.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) u 18,2% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem wystąpiła niewydolność nerek/zdarzenie powodujące zaburzenia czynności nerek. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 4,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 86,0 dnia. Wstrzymanie, zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 3,0%, 1,7% i 1,2% pacjentów.

Zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) zgłoszono występowanie zmniejszonej frakcji wyrzutowej serca/niewydolności serca u 6,5% pacjentów (1,5% stopnia ≥ 3 .) w grupie leczonej lenwatynibem oraz u 2,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (brak objawów stopnia ≥ 3 .).

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) zaburzenia czynności serca (w tym zastoinową niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i niewydolność sercowo-płucną) zgłaszano u 0,6% pacjentów (0,4% było stopnia ≥ 3 .) w grupie leczonej lenwatynibem.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) zaburzenia czynności serca zgłoszono u 1,0% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 0,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 112,0 dnia. Zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło u 0,2% pacjentów.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) wystąpił 1 przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (stopnia 2.) w grupie leczonej lenwatynibem. Nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii w grupie otrzymującej placebo.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) wystąpił 1 przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (stopnia 2.) w grupie leczonej lenwatynibem.

W grupie 1823 pacjentów leczonych lenwatynibem (monoterapia w badaniach klinicznych) wystąpiło 5 przypadków (0,3%) zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (0,3% stopnia 3. lub 4.). We wszystkich przypadkach objawy ustąpiły po wstrzymaniu leczenia/podawania dawki lub po zakończeniu leczenia.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab wystąpił jeden przypadek PRES (stopnia 1.), w związku z którym wstrzymano podawanie lenwatynibu.

Hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym ze strony wątroby był niedobór albumin we krwi (9,6% w grupie przyjmującej lenwatynib vs. 1,5% w grupie przyjmującej placebo) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (7,7% w grupie przyjmującej lenwatynib vs. 0% w grupie przyjmującej placebo), aminotransferazy asparaginianowej (6,9% w grupie przyjmującej lenwatynib vs. 1,5% w grupie przyjmującej placebo), oraz zwiększenie stężenia bilirubiny (1,9% w grupie przyjmującej lenwatynib vs. 0% w grupie przyjmującej placebo). Mediana czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 12,1 tygodnia. Działania stopnia 3. lub wyższego (w tym 1 przypadek wystąpienia działania stopnia 5.) wystąpiły u 5,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 0,8% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki (odpowiednio 4,6% oraz 2,7% pacjentów) pacjenci wrócili do zdrowia lub objawy ustąpiły. W przypadku 0,4% pacjentów nadciśnienie doprowadziło do całkowitego zaprzestania leczenia.

W grupie 1166 pacjentów leczonych lenwatynibem wystąpiły 3 przypadki (0,3%) niewydolności wątroby. Wszystkie przypadki skończyły się śmiercią pacjenta. Jeden z przypadków wystąpił u

pacjenta bez przerzutów do wątroby. Ponadto, u jednego pacjenta bez przerzutów do wątroby wystąpiło ostre zapalenie wątroby.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony wątroby były: zwiększenie stężenia bilirubiny (14,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (13,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,1%), niedobór albumin we krwi (9,2%), encefalopatia wątrobową (8,0%), zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (7,8%) oraz zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi (6,7%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia niepożądanego w postaci hepatotoksyczności wynosiła 6,4 tygodnia. Hepatotoksyczność stopnia ≥ 3 . wystąpiła u 26,1% pacjentów leczonych lenwatynibem. Niewydolność wątroby (w tym ze skutkiem śmiertelnym u 12 pacjentów) wystąpiła u 3,6% pacjentów (wszystkie przypadki stopnia ≥ 3 .). Encefalopatia wątrobową (w tym ze skutkiem śmiertelnym u 4 pacjentów) wystąpiła u 8,4% pacjentów (5,5% przypadków stopnia ≥ 3 .). W grupie leczonej lenwatynibem hepatotoksyczność była przyczyną 17 (3,6%) zgonów, zaś w grupie leczonej sorafenibem była przyczyną 4 (0,8%) zgonów. Działania niepożądane w postaci hepatotoksyczności doprowadziły do wstrzymania i zmniejszenia dawki odpowiednio u 12,2% i 7,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz do trwałego przerwania leczenia u 5,5% pacjentów.

W badaniach klinicznych, w których 1327 pacjentów otrzymało lenwatynib w monoterapii we wskazaniach innych niż rak wątrobowokomórkowy, zgłoszono niewydolność wątroby (w tym przypadki śmiertelne) u 4 pacjentów (0,3%), uszkodzenie wątroby u 2 pacjentów (0,2%), ostre zapalenie wątroby u 2 pacjentów (0,2%) oraz uszkodzenie komórek wątroby u 1 pacjenta (0,1%).

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) hepatotoksyczność zgłoszono u 33,7% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 12,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 56,0 dnia. Wstrzymanie, zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 5,2%, 3,0% i 1,2% pacjentów.

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) przypadki tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej zgłaszano u 5,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz 2,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) przypadki tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej zgłaszano u 2,3% pacjentów leczonych lenwatynibem.

W grupie 1823 pacjentów leczonych lenwatynibem (monoterapia w badaniach klinicznych) wystąpiło 10 przypadków (0,5%) tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (5 przypadków zawału mięśnia sercowego oraz 5 przypadków udaru naczyniowego mózgu) ze skutkiem śmiertelnym.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) tętniczą chorobę zakrzepowo-zatorową zgłoszono u 3,7% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 2,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 59,0 dnia. Wstrzymanie podawania dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 0,2% i 2,0% pacjentów.

Krwotoki (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) wystąpienie krwotoku zgłoszono u 34,9% pacjentów (1,9% stopnia ≥ 3 .) leczonych lenwatynibem oraz u 18,3% pacjentów (3,1% stopnia ≥ 3 .) przyjmujących placebo. Do działań, których częstość występowania wyniosła $\geq 0,75\%$ w porównaniu do placebo, zalicza się: krwawienie z nosa (11,9%), krwimocz (6,5%), urazy (4,6%), krwawienie z dziąseł (2,3%), krwawe stolce (2,3%), krwotok z odbytu (1,5%), krwaki (1,1%), krwotok z guzków krwawniczych (1,1%), krwotok z krtani (1,1%), wybroczyny (1,1%) oraz krwotok wewnątrzczaszkowy związany z nowotworem (0,8%). W tym badaniu wystąpił 1 przypadek śmiertelny krwotoku wewnątrzczaszkowego wśród 16 pacjentów otrzymujących lenwatynib, u których występowały przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego przed rozpoczęciem leczenia.

Mediana czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 10,1 tygodnia. Pomiędzy pacjentami leczonymi lenwatynibem, a pacjentami przyjmującymi placebo nie stwierdzono różnic w częstości lub ciężkości działań niepożądanych (3,4% vs. 3,8%), działań prowadzących do wcześniejszego przerwania leczenia (1,1% vs. 1,5%), działań prowadzących do przerwania podawania dawki (3,4% vs. 3,8%), ani działań prowadzących do zmniejszenia dawki (0,4% vs. 0,0%).

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy 3 REFLECT (patrz punkt 5.1) krwotok zgłoszono o 24,6% pacjentów, przy czym 5,0% było stopnia ≥ 3 . Reakcje 3. stopnia wystąpiły u 3,4% pacjentów, reakcje 4. stopnia wystąpiły u 0,2%, a 7 pacjentów (1,5%) doznało reakcji 5. stopnia, w tym krwotoku śródmózgowego, krwotoku z górnej części przewodu pokarmowego, krwotoku z jelit i krwotoku z guza nowotworowego. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wyniosła 11,9 tygodnia. Krwotok spowodował przerwanie podawania leku u 3,2% pacjentów, a zmniejszenie dawki u 0,8% pacjentów; u 1,7% całkowicie przerwano leczenie.

We wszystkich badaniach klinicznych, w których 1327 pacjentów otrzymało lenwatynib w ramach monoterapii ze wskazaniem innym niż rak wątrobowokomórkowy, u 2% pacjentów wystąpiły krwotoki stopnia ≥ 3 . lub wyższego. Wystąpiły 3 przypadki (0,2%) krwotoków stopnia 4., a u 8 pacjentów (0,6% pacjentów) wystąpiły objawy stopnia 5., włączając w to krwotok tętniczy, udar krwotoczny, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok wewnątrzczaszkowy związany z nowotworem, wymioty krwawe, krew w kale, krwioplucie oraz krwotok z guza.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) krwotok zgłoszono u 24,4% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 3,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wyniosła 65,0 dni. Wstrzymanie, zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 1,7%, 1,2% i 1,7% pacjentów.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) wystąpienie hipokalcemii zgłoszono u 12,6% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 0% pacjentów przyjmujących placebo. Mediana czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 11,1 tygodnia. Działania stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 5,0% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 0% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków działania ustąpiły bez przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki. Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki konieczne było odpowiednio u 1,5% oraz 1,1% pacjentów. W przypadku 1 pacjenta z hipokalcemią stopnia 4. konieczne było całkowite zaprzestanie leczenia.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) wystąpienie hipokalcemii zgłoszono u 1,1% pacjentów. Działania stopnia 3. wystąpiły u 0,4% pacjentów. Do przerwania podawania lenwatynibu z powodu hipokalcemii doszło u jednego pacjenta (0,2%). Nie było przypadków zmniejszenia dawki ani zaprzestania leczenia.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) hipokalcemię zgłoszono u 3,9% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 1,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 148,0 dni. Nie zgłoszono modyfikacji dawki lenwatynibu.

Perforacja przewodu pokarmowego oraz tworzenie przetoki (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego oraz przetoki u 1,9% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego oraz przetoki u 1,9% pacjentów leczonych lenwatynibem.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) zdarzenia związane z tworzeniem się przetoki zgłoszono u 2,5% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 2,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 117,0 dni. Przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło u 1,0% pacjentów. Perforacja przewodu pokarmowego wystąpiła u 3,9% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 3,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 42 dni. Wstrzymanie podawania dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 0,5% i 3,0% pacjentów.

Przetoka poza układem pokarmowym (patrz punkt 4.4)

Podawanie lenwatynibu wiązano z przypadkami przetoki, w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym. Powstawanie przetok w narządach innych niż żołądek i jelita zgłaszano po podawaniu produktu w różnych wskazaniach. Objawy zgłaszano w różnych punktach czasowych leczenia, od dwóch tygodni do ponad 1 roku od momentu rozpoczęcia leczenia lenwatynibem, z medianą czasu do wystąpienia objawu wynoszącą 3 miesiące.

Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) wydłużenie odstępu QT/QTc zgłaszano u 8,8% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. Wydłużenie odstępu QT do ponad 500 ms występowało z częstością 2% w grupie leczonej lenwatynibem, natomiast w grupie otrzymującej placebo nie zanotowano żadnego przypadku.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) wydłużenie odstępu QT/QTc zgłoszono u 6,9% pacjentów, którym podawano lenwatynib. Przypadki wydłużenia odstępu QTcF o ponad 500 ms stanowiły 2,4%.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) wydłużenie odstępu QT zgłoszono u 3,9% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 0,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 115,5 dnia. Wstrzymanie podawania i zmniejszenie dawki lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 0,2% i 0,5% pacjentów.

Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) u 88% pacjentów początkowe stężenie hormonu tyreotropowego było niższe lub równe 0,5 mU/l. U pacjentów z prawidłowym początkowym stężeniem hormonu tyreotropowego wzrost stężenia powyżej wartości 0,5 mU/l obserwowano w kolejnych punktach czasowych u 57% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 14% pacjentów przyjmujących placebo.

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) u 89,6% pacjentów w punkcie wyjściowym badania stężenie TSH wynosiło mniej niż wartość górnej granicy normy. Zwiększenie stężenia TSH powyżej wartości górnej granicy normy stwierdzono po punkcie wyjściowym u 69,6% pacjentów, którym podawano lenwatynib.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) niedoczynność tarczycy zgłoszono u 68,2% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 1,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 62,0 dnia. Wstrzymanie podawania i zmniejszenie dawki lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 2,2% i 0,7% pacjentów.

Zwiększenie stężenia TSH we krwi zgłoszono u 12,8% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, przy czym u żadnego pacjenta nie zgłoszono działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . Wstrzymanie podawania dawki wystąpiło u 0,2% pacjentów.

Biegunka (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3 fazy SELECT (patrz punkt 5.1) występowanie biegunki zgłaszano u 67,4% pacjentów leczonych lenwatynibem (9,2% stopnia ≥ 3 .) oraz u 16,8% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (brak przypadków stopnia ≥ 3 .).

Rak wątrobowokomórkowy

W badaniu 3 fazy REFLECT (patrz punkt 5.1) biegunkę zgłaszało 38,7% pacjentów leczonych lenwatynibem (u 4,2% była ona stopnia ≥ 3 .).

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) biegunkę zgłoszono u 54,2% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem (u 7,6% biegunka była stopnia ≥ 3). Wstrzymanie podawania, zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 10,6%, 11,1% i 1,2% pacjentów.

Dzieci i młodzież

W badaniach 207, 216, 230 i 231 prowadzonych w grupie dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1) ogólny profil bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem lub ewerolimusem był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych leczonych lenwatynibem.

U pacjentów z nawrotowym/opornym kostniakomięsakiem odma opłucnowa była zgłaszana z częstością wyższą niż obserwowana u dorosłych z rakiem zróżnicowanym tarczycy, rakiem wątrobowokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym i rakiem endometrium. W badaniu 207 odma opłucnowa wystąpiła u 6 pacjentów (10,9%) leczonych lenwatynibem w monoterapii i u 7 pacjentów (16,7%) leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem. Ogółem 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu odmy opłucnowej. W badaniu 230 odma opłucnowa wystąpiła łącznie u 14 pacjentów (11 pacjentów [28,2%] leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem oraz 3 pacjentów [7,7%] leczonych ifosfamidem i etopozydem). W badaniu 216 odma opłucnowa została zgłoszona u 3 pacjentów (4,7%) z mięsakiem Ewinga, mięsakiem prążkowanokomórkowym (RMS) i nerczakiem zarodkowym; wszyscy 3 pacjenci mieli przerzuty do płuc na początku badania. W badaniu 231 odma opłucnowa została zgłoszona u 8 pacjentów (6,3%) z mięsakiem wrzecionowatokomórkowym, mięsakiem niezróżnicowanym, RMS, złośliwym guzem osłonki nerwu obwodowego, mięsakiem maziówkowym, rakiem wrzecionowatokomórkowym i złośliwym guzem kostniejącym włóknisto-mięśniowym; u wszystkich 8 pacjentów występowały przerzuty do płuc lub choroba pierwotna w ścianie klatki piersiowej lub jamie opłucnej na początku badania. W badaniach 216 i 230 żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu odmy opłucnowej; w badaniu 231 jeden pacjent przerwał leczenie z powodu odmy opłucnowej. Występowanie odmy opłucnowej wydawało się być związane głównie z przerzutami do płuc i chorobą podstawową.

W kohorcie ustalania dawki leku stosowanego w monoterapii w badaniu 207 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 40\%$) były: zmniejszony apetyt, biegunka, niedoczynność tarczycy, wymioty, ból brzucha, gorączka, nadciśnienie tętnicze i zmniejszenie masy ciała; a w kohorcie podtrzymania dawki leku stosowanego w monoterapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie kostniakomięsakiem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 40\%$) były: zmniejszony apetyt, ból głowy, wymioty, niedoczynność tarczycy i białkomocz.

W kohorcie ustalania dawki leku stosowanego w skojarzeniu w badaniu 207 najczęściej ($\geq 50\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były wymioty, niedokrwistość, nudności, biegunka, niedoczynność tarczycy, ból brzucha, bóle stawów, krwawienie z nosa, neutropenia, zaparcia, ból głowy i ból kończyn; a w kohorcie podtrzymania dawki leku stosowanego w skojarzeniu najczęściej ($\geq 50\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość, nudności, zmniejszenie liczby białych krwinek, biegunka, wymioty i zmniejszenie liczby płytek krwi.

W fazie I (kohorta ustalania dawki leku stosowanego w skojarzeniu) badania 216 najczęściej zgłaszanymi ($\geq 40\%$) działaniami niepożądanymi leku były nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, hipertriglicydemia, ból brzucha i biegunka; a w fazie II (kohorta podtrzymania dawki leku stosowanego w skojarzeniu) najczęściej zgłaszanymi ($\geq 35\%$) działaniami niepożądanymi leku były hipertriglicydemia, białkomocz, biegunka, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmęczenie i zmniejszenie liczby płytek krwi.

W badaniu OLIE (badanie 230) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 35\%$) były: niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, nudności, zmniejszenie liczby płytek krwi, białkomocz,

wymioty, ból pleców, gorączka neutropeniczna, nadciśnienie tętnicze, zaparcia, biegunka, zmniejszenie liczby neutrofili i gorączka.

W badaniu 231 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 15\%$) były niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zmniejszenie apetytu, biegunka i zmniejszenie liczby płytek krwi.

Inne specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Rak zróżnicowany tarczycy

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. takich jak nadciśnienie, proteinuria, zmniejszenie apetytu oraz odwodnienie jest większe.

Rak wątrobowokomórkowy

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat bardziej prawdopodobne było wystąpienie nadciśnienia, białkomoczu, zmniejszenia apetytu, astenii, odwodnienia, zawrotów głowy, złego samopoczucia, obrzęków obwodowych, świądu i encefalopatii wątrobowej. Encefalopatia wątrobowa występowała ponad dwukrotnie częściej wśród pacjentów w wieku ≥ 75 lat (17,2%) niż wśród pacjentów w wieku < 75 lat (7,1%). Encefalopatia wątrobowa była na ogół związana z niepożądanymi cechami choroby w punkcie wyjściowym badania lub z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych. W tej grupie wiekowej częstsze były również przypadki tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Rak endometrium

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat bardziej prawdopodobne było wystąpienie zakażenia dróg moczowych i nadciśnienie stopnia ≥ 3 . (wzrost o $\geq 10\%$ w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat).

Płeć

Rak zróżnicowany tarczycy

U kobiet częstość występowania nadciśnienia (w tym nadciśnienie stopnia 3. do 4.), proteinurii oraz zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej była wyższa, podczas gdy u mężczyzn wyższa była częstość występowania zmniejszonej frakcji wyrzutowej serca, perforacji przewodu pokarmowego oraz tworzenia się przetoki.

Rak wątrobowokomórkowy

Wśród kobiet częstsze było występowanie nadciśnienia, zmęczenia, przedłużenia odcinka QT w EKG oraz łysienia. Przypadki dysfonii były częstsze wśród mężczyzn (26,5%) niż wśród kobiet (12,3%), podobnie jak zmniejszenia masy ciała i zmniejszonej liczby płytek krwi. Zdarzenia niewydolności wątroby obserwowano wyłącznie u pacjentów płci męskiej.

Pochodzenie etniczne

Rak zróżnicowany tarczycy

U Azjatów częstość występowania obrzęków obwodowych, nadciśnienia, zmęczenia, erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, proteinurii, zapalenia jamy ustnej, trombocytopenii i bólu mięśni była wyższa (różnica $\geq 10\%$) niż u pacjentów rasy kaukaskiej, natomiast u pacjentów rasy kaukaskiej wyższa była częstość występowania biegunki, zmniejszenia masy ciała, nudności, wymiotów, zaparcia, osłabienia, bólu brzucha, bólu w obrębie kończyn oraz suchości jamy ustnej. U większego odsetka Azjatów zmniejszono dawkę lenwatinibu w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej.

Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki oraz średnia dawka dobową były mniejsze niż w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej.

Rak wątrobowokomórkowy

U Azjatów częstsze było występowanie białkomoczu, zmniejszonej liczby neutrofili, zmniejszonej liczby płytek krwi, zmniejszonej liczby białych krwinek i PPE w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej, podczas gdy u pacjentów rasy kaukaskiej częstsze były przypadki zmęczenia, encefalopatii wątrobowej, ostrego uszkodzenia nerek, niepokoju, astenii, nudności, trombocytopenii i wymiotów.

Rak endometrium

U Azjatów częstsze (różnica $\geq 10\%$) było występowanie niedokrwistości, złego samopoczucia, zmniejszonej liczby neutrofili, zapalenia jamy ustnej, zmniejszonej liczby płytek krwi, proteinurii, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej, podczas gdy u pacjentów rasy kaukaskiej częstsze były przypadki zapalenia błony śluzowej, bólu brzucha, biegunki zakażenia dróg moczowych, zmniejszenia masy ciała, hipomagnezarii, zawrotów głowy, osłabienia i zmęczenia.

Nadciśnienie w punkcie początkowym

Rak zróżnicowany tarczycy

U pacjentów z nadciśnieniem w punkcie początkowym częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. takich jak nadciśnienie, proteinuria, biegunka oraz odwodnienie była wyższa. U pacjentów tych nasilenie objawów takich jak odwodnienie, niedociśnienie, zakrzepica płucna, wysięki opłucnej o charakterze złośliwym, migotanie przedsionków oraz objawy ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, biegunka, wymioty) było większe.

Zaburzenie czynności wątroby

Rak zróżnicowany tarczycy

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w punkcie początkowym, częstość występowania nadciśnienia, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, oraz działań niepożądanych stopnia 3. do 4. takich jak nadciśnienie, zmęczenie oraz hipokalcemia była wyższa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Rak wątrobowokomórkowy

U pacjentów z wynikiem 6 Child-Pugha (CP) w punkcie wyjściowym badania (około 20% pacjentów w badaniu REFLECT) częstsze było występowanie zmniejszenia apetytu, zmęczenia, białkomoczu, niewydolności wątroby i encefalopatii wątrobowej w porównaniu z pacjentami, którzy w punkcie wyjściowym badania mieli wynik CP 5. Zdarzenia hepatotoksyczności i krwotoków również były częstsze u pacjentów z wynikiem CP 6 w porównaniu z pacjentami z wynikiem CP 5.

Zaburzenie czynności nerek

Rak zróżnicowany tarczycy

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w punkcie początkowym, częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. takich jak nadciśnienie, proteinuria, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, obrzęki obwodowe, trombocytopenia, odwodnienie, wydłużony odstęp QT, niedoczynność tarczycy, hiponatremia, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego oraz zapalenie płuc była wyższa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów tych częstość występowania

objawów ze strony nerek była wyższa i obserwowalny był trend do częstszego występowania objawów ze strony wątroby.

Rak wątrobowokomórkowy

U pacjentów, u których w punkcie wyjściowym występowały zaburzenia czynności nerek, częstsze było występowanie zmęczenia, niedoczynności tarczycy, odwodnienia, biegunki, zmniejszenia apetytu, białkomoczu i encefalopatii wątrobowej. U takich pacjentów częstsze było również występowanie reakcji ze strony nerek oraz tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Pacjenci o masie ciała <60 kg

Rak zróżnicowany tarczycy

U pacjentów o małej masie ciała (<60 kg) częstość występowania zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, proteinurii, hipokalcemii i hiponatremii stopnia 3. lub 4. była wyższa. Występował również trend w kierunku wyższej częstości występowania zmniejszenia apetytu stopnia 3. lub 4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Najwyższe dawki dobowe, które były badane w warunkach klinicznych to 32 mg oraz 40 mg. W czasie badań klinicznych wystąpiły przypadkowe błędy medyczne, na skutek których podano pacjentom pojedyncze dawki 40 do 48 mg. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku w takich dawkach były: nadciśnienie, nudności, biegunka, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, proteinuria, ból głowy oraz zaostrzenie zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Zgłaszano również przypadki przedawkowania lenwatynibu, kiedy podano pojedynczą dawkę 6 do 10 razy wyższą niż zalecana dawka dobową. W tych przypadkach wystąpiły działania niepożądane spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla lenwatynibu (tj. niewydolność nerek i serca) lub nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

Objawy i zalecane postępowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum do zastosowania przy przedawkowaniu lenwatynibu. W przypadku podejrzewania przedawkowania, podawanie lenwatynibu powinno zostać wstrzymane i należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające, jeżeli jest to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX08

Lenwatynib jest inhibitorem kinaz, który wykazuje głównie działanie antyangiogenne w warunkach *in vitro* i *in vivo*. W badaniach na modelach *in vitro* obserwowano również bezpośrednie hamowanie wzrostu guza.

Mechanizm działania

Lenwatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet derived growth factor*; PDGF) PDGFR α , KIT oraz RET.

Ponadto lenwatinib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR, co wiąże się z hamowaniem sygnalizowania FGFR przez lenwatinib.

W syngenicznych modelach nowotworów u myszy lenwatinib zmniejszał liczbę makrofagów związanych z guzem, zwiększał liczbę aktywowanych cytotoksycznych limfocytów T i wykazywał większą aktywność przeciwnowotworową w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym przeciwko PD-1 w porównaniu z każdym z tych leków osobno.

Chociaż nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatinibu, postuluje się, że mechanizm działania w leczeniu nadciśnienia opiera się na hamowaniu VEGFR2 w komórkach śródbłónka naczyń. Podobnie, chociaż nie przeprowadzono bezpośrednich badań, postuluje się, że mechanizm działania w przypadku proteinurii opiera się na zmniejszeniu poziomu VEGFR1 i VEGFR2 w podocytach kłębuszkowych.

Mechanizm działania w przypadku niedoczynności tarczycy nie został w pełni wyjaśniony.

Skuteczność kliniczna

Rak zróżnicowany tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie kliniczne SELECT było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniem kontrolowanym placebo, które zostało przeprowadzone z udziałem 392 pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Prowadzono niezależne, oceniane centralnie badanie dotyczące progresji choroby w oparciu o zdjęcia RTG w czasie 12 miesięcy (z oknem + 1 miesiąc) przed włączeniem do badania. Oporność na leczenie jodem radioaktywnym definiowano jako występowanie jednej lub więcej zmian bez absorpcji jodu, progresję niezależnie od leczenia jodem radioaktywnym lub przejście w przeszłości leczenia jodem radioaktywnym przy całkowitej dawce radioaktywności na poziomie >600 mCi lub 22 GBq z przynajmniej jedną dawką w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Pacjenci byli randomizowani do grup stratyfikowanych pod względem regionu geograficznego (Europa, Ameryka Północna lub Inne) przed rozpoczęciem leczenia skierowanego na VEGF/VEGFR (pacjenci mogli otrzymać wcześniej 0 lub 1 leczenie skierowane na VEGF/VEGFR) oraz wieku (≤ 65 lat lub >65 lat). Głównym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji, zgodnie z zaślepioną, niezależną oceną radiologiczną z wykorzystaniem Kryteriów Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; RECIST) wersja 1.1. Do drugorzędowych punktów końcowych skuteczności zaliczała się całkowita odpowiedź na leczenie oraz przeżycie całkowite. Pacjenci przyjmujący placebo mogli wnieść o rozpoczęcie leczenia lenwatinibem w momencie potwierdzonej progresji choroby.

Spełniający warunki pacjenci z mierzalną chorobą zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 zostali randomizowani 2:1 do grupy otrzymujących lenwatinib w dawce 24 mg raz na dobę (n=261) lub placebo (n=131). Obie grupy były dobrze zrównoważone pod względem demograficznym oraz stanu choroby. Spośród 392 randomizowanych pacjentów 76,3% nie przyjmowało uprzednio leczenia skierowanego na VEGF/VEGFR, 49,0% stanowiły kobiety, 49,7% było Europejczykami, a mediana wieku wynosiła 63 lata. W badaniu histologicznym u 66,1% pacjentów potwierdzono diagnozę raka brodawkowatego tarczycy, natomiast u 33,9% pacjentów potwierdzono diagnozę raka pęcherzykowatego tarczycy, włączając w to rak z komórkami Hürthla 14,8% oraz z komórkami bez

zmian 3,8%. Przerzuty stwierdzono u 99% pacjentów: do płuc u 89,3% pacjentów, węzłów chłonnych u 51,5% pacjentów, kości u 38,8% pacjentów, wątroby u 18,1% pacjentów, opłucnej u 16,3% pacjentów i mózgu u 4,1% pacjentów. Większość pacjentów w skali sprawności ECOG uzyskała wynik 0; 42,1% uzyskało wynik 1; 3,9% uzyskało wynik ponad 1. Mediana skumulowanej oporności na leczenie jodem radioaktywnym przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 350 mCi (12,95 GBq).

Statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji zostało wykazane u pacjentów leczonych lenwatynibem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,0001$) (patrz rycina 1). Pozytywny wpływ leczenia na czas przeżycia bez progresji widoczny był we wszystkich podgrupach stworzonych w oparciu o wiek (ponad lub poniżej 65 lat), płeć, rasę, podtyp histologiczny, region geograficzny oraz w grupach pacjentów, którzy uprzednio otrzymali 0 lub jedną terapię skierowaną na VEGF/VEGFR. Po pierwszej analizie skuteczności i potwierdzeniu progresji choroby w niezależnej ocenie, 109 (83,2%) pacjentów randomizowanych do grupy przyjmującej placebo przeszło do grupy otrzymującej lenwatynib w badaniu otwartym.

Obiektywny współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita plus odpowiedź częściowa) w niezależnym badaniu radiologicznym był znacząco ($p < 0,0001$) wyższy w grupie pacjentów leczonych lenwatynibem (64,8%) niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (1,5%). U czterech (1,5%) pacjentów leczonych lenwatynibem uzyskano odpowiedź całkowitą a u 165 pacjentów (63,2%) odpowiedź częściową, podczas kiedy w grupie pacjentów przyjmujących placebo nie uzyskano odpowiedzi całkowitej u żadnego z pacjentów, a u 2 pacjentów (1,5%) obserwowano odpowiedź częściową.

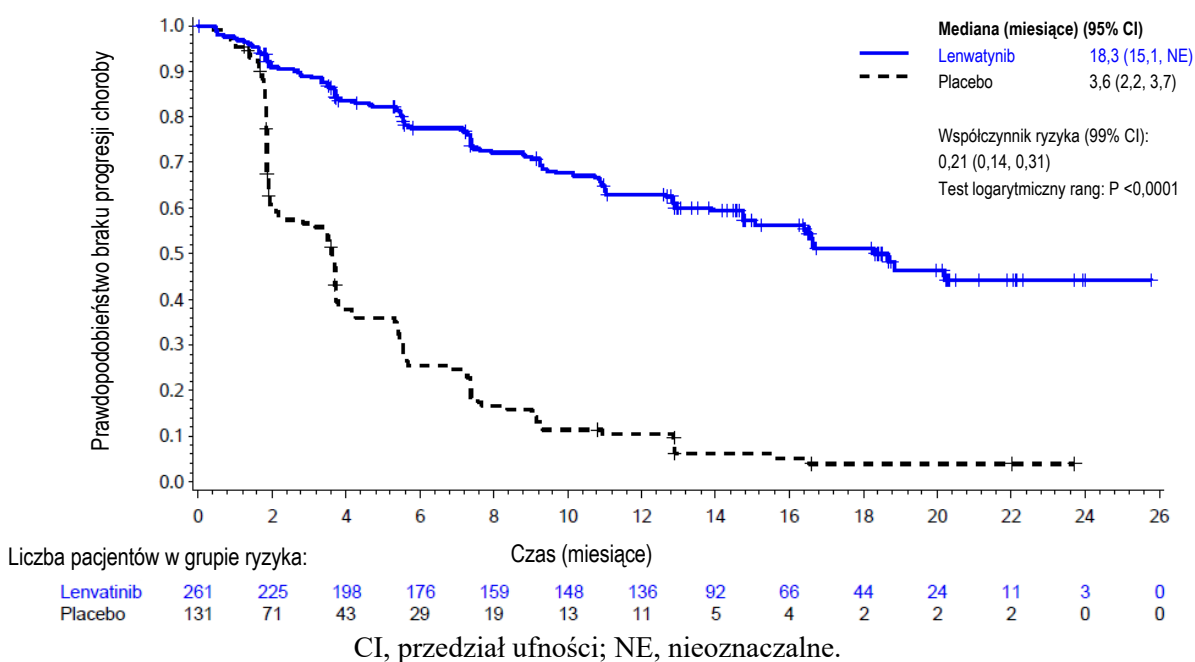
Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 2,8 miesiąca. Mediana czasu do obiektywnej odpowiedzi wynosiła 2,0 miesiąca (95% CI: 1,9, 3,5). Jednakże, spośród pacjentów u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa na lenwatynib, u 70,4% obserwowano rozwój odpowiedzi po 30 dniach lub w czasie 30 dni przy podawaniu dawki 24 mg.

Analiza czasu całkowitego przeżycia była utrudniona przez fakt, że pacjenci w grupie przyjmującej placebo z potwierdzoną progresją choroby mieli możliwość przejścia do grupy leczonej lenwatynibem w badaniu otwartym. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w czasie całkowitego przeżycia w czasie pierwszej analizy skuteczności (HR=0,73; 95% CI: 0,50, 1,07, $p=0,1032$). Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta ani w grupie leczonej lenwatynibem, ani w grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy otrzymującej placebo.

Tabela 7 Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy		
	Lenwatynib N=261	Placebo N=131
Czas wolny od progresji^a		
Pacjenci, u których wystąpiła progresja lub śmierć (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Współczynnik ryzyka (99% CI) ^{b,c}	0,21 (0,14, 0,31)	
Wartość P ^b	<0,0001	
Pacjenci, u których nie stosowano wcześniej leczenia skierowanego na VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja lub śmierć	76	88
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI)	18,7 (16,4, NE)	3,6 (2,1, 5,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b,c}	0,20 (0,14, 0,27)	
Pacjenci, u których stosowano wcześniej 1 raz leczenie skierowane na VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja lub śmierć	31	25
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI)	15,1 (8,8, NE)	3,6 (1,9, 3,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b,c}	0,22 (0,12, 0,41)	

Tabela 7 Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy		
	Lenwatynib N=261	Placebo N=131
Obiektywny współczynnik odpowiedzi^a		
Liczba pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
Wartość P ^b	<0,0001	
Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita	4	0
Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa	165	2
Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi ^d w miesiącach (95% CI)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Czas trwanie odpowiedzi ^d w miesiącach, mediana (95% CI)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
Całkowite przeżycie		
Liczba przypadków śmierci (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediana czasu całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b,e}	0,73 (0,50, 1,07)	
Wartość P ^{b,e}	0,1032	
CI, przedział ufności; NE, nieoznaczalne; model RPSFT (ang. <i>model rank preserving structural failure time</i>); VEGF/VEGFR, czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego/receptor czynnika wzrostu śródbłonnka naczyniowego.		
a: Niezależna ocena radiologiczna.		
b: Stratyfikacja względem regionu (Europa vs. Ameryka Północna vs. Inne), wieku (≤65 lat vs. >65 lat), oraz wcześniejszych terapii skierowanych na VEGF/VEGFR (0 vs. 1).		
c: Ocena z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.		
d: Ocena z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; przedział 95% ufności został utworzony z wykorzystaniem uogólnionej metody Brookmeyer'a i Crowley'a u pacjentów z najsilniejszą odpowiedzią w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej.		
e: Nie skorygowano na wpływ przejścia.		

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera czasu wolnego od progresji – rak zróżnicowany tarczycy



Rak wątrobowokomórkowy

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania lenwatynibu oceniono w międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu fazy 3 (REFLECT) z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.

Zrandomizowano łącznie 954 pacjentów w proporcji 1:1 do otrzymywania albo lenwatynibu (12 mg [masa ciała w punkcie wyjściowym ≥ 60 kg] lub 8 mg [masa ciała w punkcie wyjściowym < 60 kg]) doustnie raz na dobę, albo sorafenibu 400 mg podawanego doustnie dwa razy na dobę.

Pacjenci spełniali kryteria kwalifikacyjne, jeżeli mieli status czynnościowy wątroby Child-Pugh klasy A i wynik w skali sprawności ECOG 0 lub 1. Wykluczeni byli pacjenci poddawani wcześniej układowemu leczeniu przeciwnowotworowemu w związku z zaawansowanym/nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym lub dowolnemu uprzedniemu leczeniu przeciw VEGF. Docelowe zmiany chorobowe poddawane wcześniej radioterapii lub leczeniu miejscowemu musiały wykazywać radiograficzne dowody postępu choroby. Wykluczeni zostali również pacjenci z wątrobą zajęłą w $\geq 50\%$, wyraźnym zajęciem przewodu żółciowego lub głównej odnogi żyły wrotnej (Vp4) w obrazowaniu.

- Cechy demograficzne oraz choroby w punkcie wyjściowym były podobne pomiędzy grupą otrzymującą lenwatynib i grupą otrzymującą sorafenib; są one ukazane poniżej dla wszystkich 954 zrandomizowanych pacjentów:
- Mediana wieku: 62 lata
- Mężczyźni: 84%
- Biali: 29%, Azjaci: 69%, rasy czarnej lub Afroamerykanie: 1,4%
- Masa ciała: < 60 kg - 31%, 60-80 kg - 50%, > 80 kg - 19%
- Wynik w skali sprawności ECOG 0: 63%, ECOG 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Etiologia: WZW B (50%), WZW C (23%), alkohol (6%)
- Brak makroskopowego zajęcia żyły wrotnej (MPVI): 79%
- Brak MPVI, rozprzestrzenienia się guza na narządy inne niż wątroba albo obydwu: 30%
- Marskość wątroby jako choroba podstawowa (na podstawie niezależnego przeglądu badań obrazowych): 75%
- Stadium B raka wątroby według skali Kliniki Barcelońskiej (BCLC): 20%; BCLC stadium C: 80%
- Wcześniejsze leczenie: resekcja wątroby (28%), radioterapia (11%), leczenie miejscowe, w tym (chemo)embolizacja przeztętnicza (52%), ablacja falami radiowymi (21%) i wstrzykiwanie etanolu podskórnym (4%)

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Lenwatynib wykazał wyniki w zakresie OS niegorsze niż sorafenib przy HR = 0,92 [95% CI (0,79, 1,06)] i medianę OS wynoszącą 13,6 miesięcy w porównaniu z 12,3 miesiąca (patrz Tabela 8 i Ryc. 2). Wyniki dla zastępczych punktów końcowych (PFS i ORR) zostały ukazane w Tabeli 8 poniżej.

Tabela 8 Wyniki skuteczności z badania REFLECT u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym

Parametr skuteczności	Współczynnik ryzyka ^{a,b} (95% CI)	Wartość P ^d	Mediana (95% CI) ^c	
			Lenwatynib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
OS	0,92 (0,79, 1,06)	NA	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
PFS ^e (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Percentages (95% CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NA	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Data odcięcia dla danych: 13 listopada 2016 r.

a: Współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem, w oparciu o model Coxa, z włączeniem grupy leczenia jako czynnika.

b: Stratyfikacja wg. regionów (Region 1: Azja i Oceania; Region 2: kraje zachodnie), makroskopowe zajęcie żyły wrotnej lub rozprzestrzenienie się poza wątrobę lub obydwie (tak, nie), wynik w skali sprawności ECOG (0, 1) i masa ciała (<60 kg, ≥60 kg).

c: Wyniki oparte są na odpowiedziach potwierdzonych i niepotwierdzonych.

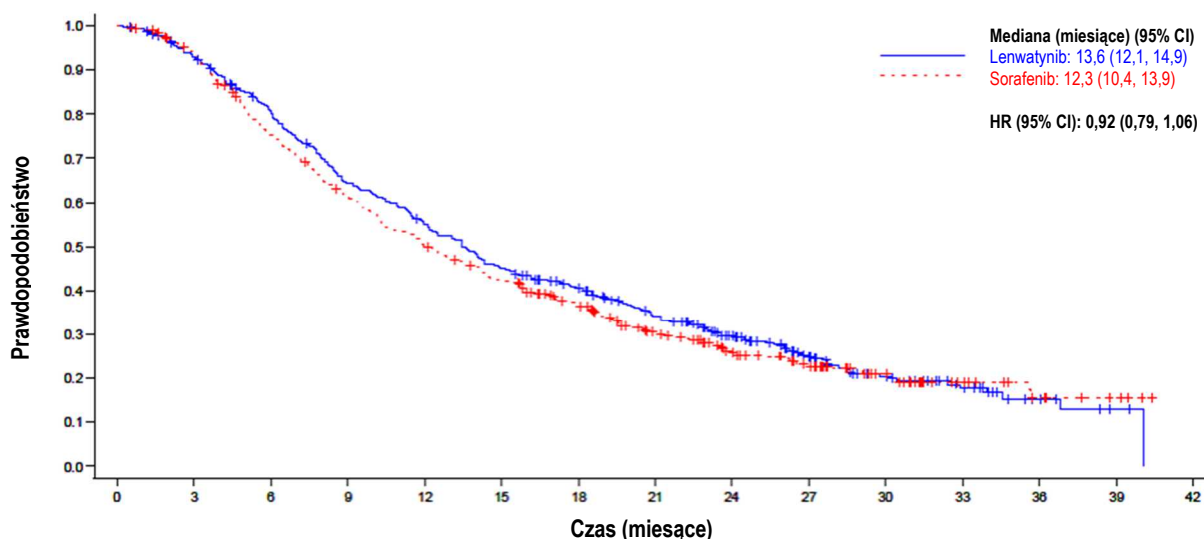
d: Wartość P dla testu wyższości lenwatynibu nad sorafenibem.

e: Kwartylnie z estymacji metodą Kaplana-Meiera, a 95% CI z estymacji uogólnioną metodą Brookmeyer i Crowleya.

f: Wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub częściowa).

g: Według analizy retrospektywnej niezależnego przeglądu radiologicznego. Mediana czasu trwania odpowiedzi obiektywnej wynosiła 7,3 (95% CI 5,6, 7,4) miesięcy dla grupy lenwatynibu i 6,2 (95% CI 3,7, 11,2) miesięcy dla grupy sorafenibu.

Rycina 2 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego – rak wątrobowokomórkowy



Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Data odcięcia dla danych = 13 listopada 2016 r.
2. Margines równorzędności dla współczynnika ryzyka (HR: lenwatynib vs. sorafenib = 1,08).
3. Mediana z estymacji metodą Kaplana-Meier i 95% przedziału ufności została sporządzona uogólnioną metodą Brookmeyer i Crowleya.
4. HR uzyskano z estymacji z modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, z leczeniem jako zmienną niezależną i stratyfikacją według czynników stratyfikacyjnych IxRS. W przypadku remisji stosowano metodę Efrona.
5. + = obserwacje odcięte.

W analizach podgrup według czynników stratyfikacyjnych (obecność lub brak MPVI lub EHS lub obydwu, wynik w skali sprawności ECOG 0 lub 1, masa ciała <60 kg lub ≥60 kg oraz region), HR był konsekwentnie korzystniejszy dla lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem, z wyjątkiem regionu

krajów zachodnich [HR 1,08 (95% CI 0,82, 1,42)], pacjentów bez EHS [HR 1,01 (95% CI 0,78, 1,30)] i pacjentów bez MPVI, EHS lub obydwu [HR 1,05 (0,79, 1,40)]. Wyniki analiz podgrup należy interpretować ostrożnie.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,7 miesiąca (Q1: 2,9, Q3: 11,1) w grupie lenwatinibu i 3,7 miesiąca (Q1: 1,8, Q3: 7,4) w grupie sorafenibu.

W obydwu grupach leczenia w badaniu REFLECT OS był o około 9 miesięcy dłuższy u pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej po leczeniu w porównaniu z pacjentami, którzy nie byli poddawani terapii. W grupie lenwatinibu mediana OS wyniosła 19,5 miesiąca (95% CI: 15,7, 23,0) dla pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej po leczeniu (43%), a 10,5 miesiąca (95% CI: 8,6, 12,2) dla pacjentów, których nie poddano terapii. W grupie sorafenibu, mediana OS wyniosła 17,0 miesięcy (95% CI: 14,2, 18,8) dla pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej po leczeniu (51%) i 7,9 miesiąca (95% CI: 6,6, 9,7) dla pacjentów, których nie poddano terapii. Mediana OS była dłuższa o około 2,5 miesiąca w grupie lenwatinibu w porównaniu z grupą sorafenibu w obydwu podgrupach pacjentów (poddawanych i niepoddawanych terapii przeciwnowotworowej po leczeniu).

Rak endometrium

Skuteczność lenwatinibu w skojarzeniu z pembrolizumabem badano w badaniu 309, randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniu prowadzonym u pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym schematem chemioterapii związkami platyny w dowolnym ustawieniu, w tym w ustawieniu neoadiuwantowym i adiuwantowym. Uczestnicy mogli otrzymać łącznie do 2 terapii związkami platyny, pod warunkiem, że jedna z nich została podana w ramach leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego. Z badania wykluczono pacjentów z mięsakiem endometrium (w tym z rakomięsakiem), pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji. Randomizacja była stratyfikowana według statusu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR) (dMMR lub pMMR [nie dMMR]) przy użyciu zwalidowanego testu IHC. Warstwa pMMR była dodatkowo stratyfikowana ze względu na wynik w skali sprawności ECOG, region geograficzny i przebyte napromienianie miednicy. Pacjenci zostali zrandomizowani (1:1) do jednego z następujących ramion leczenia:

- lenwatinib 20 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg dożylnie co 3 tygodnie.
- dokсорubicyna 60 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub paklitaksel 80 mg/m² pc. co tydzień, według uznania badacza, 3 tygodnie leczenia/1 tydzień bez leczenia.

Leczenie lenwatinibem i pembrolizumabem kontynuowano do czasu progresji choroby określonej w kryteriach RECIST w wersji 1.1, zweryfikowanej przez niezależną komisję w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *Blinded Independent Central Review*), do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub w przypadku pembrolizumabu maksymalnie do 24 miesięcy. Dopuszczano podawanie leczenia po progresji choroby zdefiniowanej w kryteriach RECIST, jeśli badacz prowadzący leczenie uznał, że pacjent odnosi korzyści kliniczne, a leczenie jest tolerowane. Leczenie kontynuowano u łącznie 121/411 (29%) pacjentów leczonych lenwatinibem i pembrolizumabem po progresji choroby zdefiniowanej w kryteriach RECIST. Mediana czasu trwania leczenia po wystąpieniu progresji choroby wynosiła 2,8 miesiąca. Ocena stanu guza była przeprowadzana co 8 tygodni.

Do badania włączono łącznie 827 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji do otrzymywania lenwatinibu w skojarzeniu z pembrolizumabem (n=411) lub wybranych przez badacza dokсорubicyny (n=306) lub paklitakselu (n=110). Charakterystyka wyjściowa tych pacjentów była następująca: mediana wieku 65 lat (zakres od 30 do 86), 50% w wieku 65 lat lub więcej; 61% rasy białej, 21% rasy azjatyckiej i 4% rasy czarnej; ECOG PS 0 (59%) lub 1 (41%), 84% o statusie guza pMMR i 16% o statusie guza dMMR. Podtypami histologicznymi były: rak endometrioidalny (60%), surowiczy (26%), rak jasnokomórkowy (6%), mieszany (5%) i inny (3%). Wszystkich 827 pacjentów otrzymało wcześniejszą terapię układową z powodu raka endometrium: 69% otrzymało jedną, 28% dwie, a 3%

trzy lub więcej wcześniejszych terapii układowych. Trzydzieści siedem procent pacjentów otrzymało jedynie wcześniejszą terapię neoadiuwantową lub adiuwantową. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu wynosiła 7,6 miesiąca (zakres od 1 dnia do 26,8 miesiąca). Mediana czasu trwania ekspozycji na lenwatynib wynosiła 6,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 26,8 miesiąca).

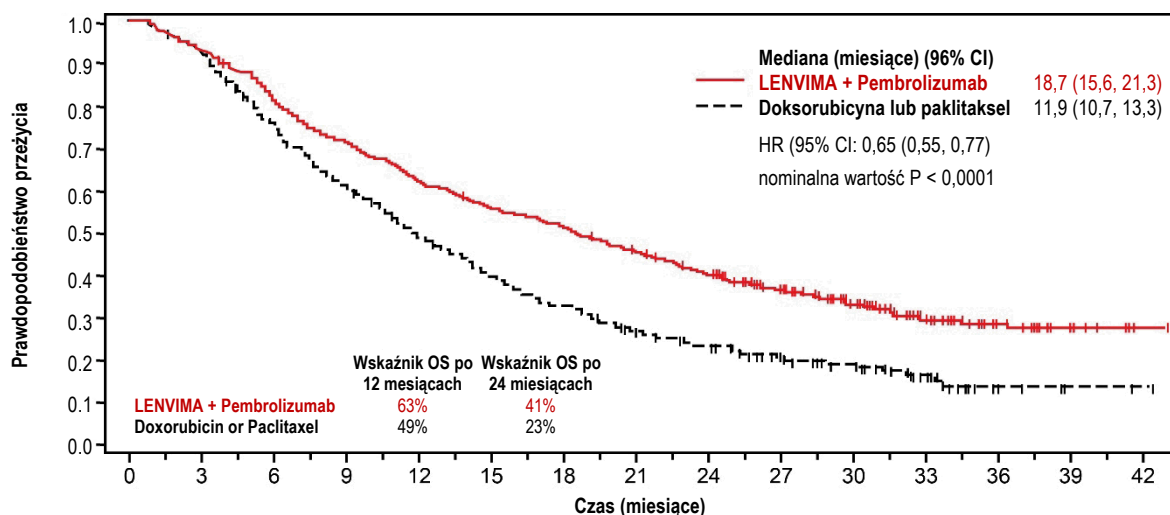
Pierwszorzędowymi wskaźnikami skuteczności były OS i PFS (oceniane przez niezależną komisję w warunkach zaślepienia z zastosowaniem kryteriów RECIST 1.1). Drugorzędowe wskaźniki skuteczności obejmowały ORR, oceniany przez niezależną komisję w warunkach zaślepienia z zastosowaniem kryteriów RECIST 1.1. We wstępnie określonej analizie okresowej, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,4 miesiąca (zakres: 0,3 do 26,9 miesiąca), w badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę OS i PFS we wszystkich populacjach pacjentów.

Wyniki skuteczności w podgrupach MMR były zgodne z wynikami ogólnymi badania.

Wstępnie określona końcowa analiza OS z około 16-miesięcznym dodatkowym okresem obserwacji od analizy okresowej (całkowita mediana czasu obserwacji 14,7 miesiąca [zakres: od 0,3 do 43,0 miesiąca]) została przeprowadzona bez korekty krotności. Wyniki skuteczności dla wszystkich populacji pacjentów podsumowano w Tabeli 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla końcowych analiz okresowych OS i PFS przedstawiono odpowiednio na rycinach 3 i 4.

Tabela 9 Wyniki skuteczności z badania 309 u pacjentów z rakiem endometrium		
Punkt końcowy	LENVIMA z pembrolizumabem N=411	Doksorubicyna lub paklitaksel N=416
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	276 (67%)	329 (79%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,65 (0,55, 0,77)	
Wartość P ^b	<0,0001	
PFS^d		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	281 (68%)	286 (69%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,56 (0,47, 0,66)	
Wartość P ^c	<0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Odpowiedź całkowita	7%	3%
Odpowiedź częściowa	25%	12%
Wartość P ^f	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi^d		
Mediana w miesiącach ^g (zakres)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
a: W oparciu o model proporcjonalnego hazardu Coxa		
b: Jednostronna nominalna wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank (analiza końcowa). We wstępnie określonej analizie okresowej OS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 26,9 miesiąca) uzyskano statystycznie istotną przewagę OS w porównaniu lenwatynibu i pembrolizumabu z doksorubicyną lub paklitakselem (HR: 0,62 [95% CI: 0,51, 0,75], wartość P <0,0001).		
c: Jednostronna wartość P w oparciu o stratyfikowany test log-rank		
d: We wstępnie określonej analizie okresowej		
e: Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa		
f: W oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, w stratyfikacji według skali sprawności ECOG, regionu geograficznego i przebytego napromieniania miednicy.		
g: W oparciu o estymację metodą Kaplana-Meiera		

Rycina 3 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego w badaniu 309*

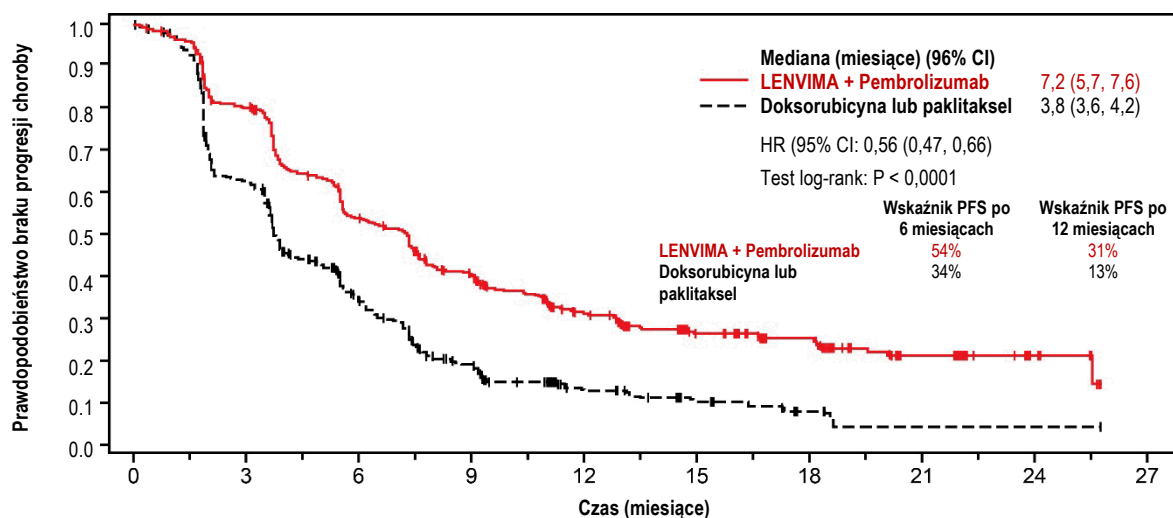


Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

LENVIMA + Pembrolizumab	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doksorubicyna lub paklitaksel	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

* W oparciu o analizę końcową zależną od protokołu

Rycina 4 Krzywa Kaplana-Meiera czasu wolnego od progresji w badaniu 309



Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

LENVIMA + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doksorubicyna lub paklitaksel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Wydłużenie odstępu QT

Pojedyncza dawka 32 mg lenwatynibu nie wpływała na wydłużenie odstępu QT/QTc, zgodnie z wynikami uzyskanymi w badaniu dotyczącym odstępu QT u zdrowych ochotników. Jednakże, obserwowano większą częstość występowania wydłużenia odstępu QT/QTc u pacjentów leczonych lenwatynibem, niż u pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań lenwatynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka wątrobowokomórkowego i raka endometrium (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badania pediatryczne

Skuteczność lenwatynibu została oceniona, ale nie ustalona w czterech badaniach otwartych:

Badanie 207 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy 1/2, ustalającym dawkę i oceniającym aktywność lenwatynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 18 lat; od 2 do 25 lat w przypadku kostniakomięsaka) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi. Do badania włączono łącznie 97 pacjentów. Do kohorty ustalania dawki lenwatynibu w monoterapii włączono 23 pacjentów, którzy otrzymywali lenwatynib doustnie, raz na dobę, w 3 dawkach (11, 14 lub 17 mg/m² pc.). Do kohorty ustalania dawki lenwatynibu w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem włączono łącznie 22 pacjentów, którzy otrzymywali lenwatynib w 2 dawkach (11 lub 14 mg/m² pc.). Zalecana dawka (RD) lenwatynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem została ustalona na 14 mg/m² pc. doustnie, raz na dobę.

W kohorcie podtrzymania dawki lenwatynibu w monoterapii w nawrotowym lub opornym na leczenie rakiem zróżnicowanym tarczycy, głównym kryterium oceny skuteczności był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR; odpowiedź całkowita [CR] + odpowiedź częściowa [PR]). Do badania włączono jednego pacjenta, który uzyskał PR. W kohortach zarówno lenwatynibu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem, u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie kostniakomięsakiem pierwszorzędową miarą skuteczności był wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 4 miesiącach (PFS-4); PFS-4 szacowany metodą wyliczenia dwumianowego obejmującego wszystkich 31 pacjentów leczonych lenwatynibem w monoterapii wynosił 29% (95%CI: 14, 2; 48,0); PFS-4 szacowany metodą wyliczenia dwumianowego u wszystkich 20 pacjentów w kohorcie podtrzymania dawki lenwatynibu w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem wynosił 50% (95%CI: 27,2; 72,8).

Badanie 216 było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem fazy 1/2 mającym na celu określenie bezpieczeństwa, tolerancji i aktywności przeciwnowotworowej lenwatynibu podawanego w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (i młodych dorosłych w wieku ≤21 lat) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami litymi, w tym guzami OUN. Do badania włączono i leczono łącznie 64 pacjentów. Do fazy 1 (ustalenie dawki leku stosowanego w skojarzeniu) włączono i leczono 23 pacjentów: 5 pacjentów na poziomie dawki -1 (lenwatynib 8 mg/m² pc. i ewerolimus 3 mg/m² pc.) i 18 pacjentów na poziomie dawki 1 (lenwatynib 11 mg/m² pc. i ewerolimus 3 mg/m² pc.). Zalecana dawka leków stosowanych w skojarzeniu wynosiła 11 mg/m² pc. lenwatynibu i 3 mg/m² pc. ewerolimusu, przyjmowanych raz na dobę. Do fazy 2 (podtrzymanie dawki leku stosowanego w skojarzeniu) włączono 41 pacjentów i leczono ich zgodnie z zalecaną dawką w następujących kohortach: mięsak Ewinga (EWS, n = 10), mięsak prążkowanokomórkowy (RMS, n = 20) i glejak o wysokim stopniu złośliwości (HGG, n = 11). Pierwszorzędową miarą skuteczności był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) w 16. tygodniu u ocenianych pacjentów na podstawie oceny badacza z użyciem skali RECIST v1.1 lub RANO (dla pacjentów z HGG). Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi w kohortach EWS i HGG; 2 częściowe odpowiedzi zaobserwowano w kohorcie RMS dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego 10% (95% CI: 1,2; 31,7).

Badanie OLIE (badanie 230) było otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem fazy 2 z udziałem pacjentów (w wieku od 2 do 25 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie kostniakomięsakiem. Zrandomizowano łącznie 81 pacjentów w stosunku 1:1 (78 leczonych; 39 w każdej grupie leczenia) do leczenia lenwatynibem w dawce 14 mg/m² pc. w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² pc. i etopozydem w dawce 100 mg/m² pc. (grupa A) lub ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² pc. i etopozydem w dawce 100 mg/m² pc. (grupa B). Ifosfamid i etopozyd podawano dożylnie w dniach 1–3 każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 5 cykli.

Leczenie lenwatynibem było dozwolone do czasu wystąpienia progresji choroby zdefiniowanej według kryteriów RECIST 1.1, zweryfikowanej na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR), lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędową miarą skuteczności było przeżycie wolne od progresji (PFS) według kryteriów RECIST 1.1 na podstawie BICR. Badanie nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w medianie PFS: 6,5 miesiąca (95%CI: 5,7; 8,2) dla lenwatynibu w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem w porównaniu do 5,5 miesiąca (95%CI: 2,9; 6,5) dla ifosfamidu i etopozydu (HR = 0,54 [95%CI: 0,27; 1,08]). W badaniu 230 nie było możliwe wykrycie statystycznie istotnej różnicy w OS. Pod koniec analizy badania HR wyniósł 0,93 (95% CI: 0,53; 1,62) dla lenwatynibu w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem w porównaniu do ifosfamidu i etopozydu, z medianą OS odpowiednio 12,4 miesiąca (95% CI 10,4; 19,8) w porównaniu z 17,2 miesiąca (95% CI 11,1; 22,3) i medianą czasu obserwacji odpowiednio 24,1 miesiąca i 29,5 miesiąca.

Badanie 231 jest wieloośrodkowym, otwartym badaniem koszykowym fazy 2 oceniającym aktywność przeciwnowotworową i bezpieczeństwo lenwatynibu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 2 do ≤ 21 lat z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami litymi, w tym EWS, RMS i HGG. Łącznie 127 pacjentów zostało włączonych do badania i leczonych lenwatynibem w zalecanej dawce (14 mg/m² pc.) w następujących kohortach: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) i inne guzy lite (po n = 9 dla rozlanego glejaka linii środkowej, rdzeniaka i wyściółczaka; wszystkie inne guzy lite n = 66). Pierwszorzędową miarą skuteczności był ORR w 16. tygodniu u ocenianych pacjentów na podstawie oceny badacza według kryteriów RECIST v1.1 lub RANO (dla pacjentów z HGG). Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z HGG, rozlanym glejakiem linii środkowej, rdzeniakiem lub wyściółczakiem. Zaobserwowano dwie częściowe odpowiedzi zarówno w kohorcie EWS, jak i RMS, dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego odpowiednio 22,2% (95% CI: 2,8; 60,0) i 11,8% (95% CI: 1,5; 36,4). Pięć częściowych odpowiedzi (u pacjentów z mięsakiem maziówkowym [n = 2], rozległym guzem naczyniowym jamy brzusznej [n = 1], nerczakiem zarodkowym [n = 1] i rakiem jasnokomórkowym [n=1]) zaobserwowano wśród wszystkich innych guzów litych dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego 7,7% (95% CI: 2,5; 17,0).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne lenwatynibu były badane w grupie zdrowych osób dorosłych, osób dorosłych z zaburzeniami czynności wątroby, z zaburzeniami czynności nerek oraz osób z nowotworem litym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lenwatynib wchłania się szybko z zazwyczaj obserwowanym t_{max} od 1 do 4 godzin po podaniu dawki. Pokarm nie wpływa na wchłanianie, ale zmniejsza szybkość wchłaniania. Po podawaniu zdrowym osobom z pokarmem, maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane 2 godziny później. Całkowita biodostępność nie została określona u ludzi, jednak z badania rozkładu masy wynika, że jest ona na poziomie 85%. Wchłanianie lenwatynibu po podaniu doustnym było wysokie u psów (70,4%) oraz małp (78,4%).

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* lenwatynib silnie wiązał się z białkami osocza w zakresie od 98% do 99% (0,3 - 30 µg/ml, mezylan). Produkt najczęściej wiązał się do albumin, oraz w niewielkim stopniu do kwaśnej glikoproteiny $\alpha 1$ oraz γ -globuliny.

W badaniach *in vitro* proporcja stężenia lenwatynibu we krwi do stężenia w osoczu mieściła się w zakresie od 0,589 do 0,608 (0,1 – 10 µg/ml, mezylan).

Lenwatynib jest substratem glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi. Lenwatynib nie jest substratem dla OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-Kani pompy eksportu soli kwasów żółciowych BSEP.

Mediana pozornej objętości dystrybucji u pacjentów (V_z/F) po podaniu pierwszej dawki mieściła się w zakresie od 50,5 l do 92 l. Wartość ta była zasadniczo spójna pomiędzy grupami otrzymującymi produkt w dawce od 3,2 mg do 32 mg. Analogiczna mediana pozornej objętości dystrybucji po osiągnięciu stanu równowagi (V_z/F_{ss}) była podobna i mieściła się w zakresie od 43,2 l do 121 l.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że cytochrom P450 3A4 jest główną izoformą cytochromu P450 uczestniczącą w metabolizmie lenwatinibu. Jednakże, dane *in vivo* wskazują, że szlak metabolizmu niezależnego od cytochromu P450 w dużym stopniu uczestniczy w całkowitym metabolizmie lenwatinibu. Co za tym idzie, w warunkach *in vivo*, induktory i inhibitory CYP 3A4 miały minimalny wpływ na ekspozycję na lenwatinib (patrz punkt 4.5).

W mikrosomach z ludzkiej wątroby zidentyfikowano demetylowaną formę lenwatinibu (M2) jako główny metabolit. Główne metabolity M2' i M3' znajdowane w ludzkim kale były tworzone przez oksydazę aldehydową, odpowiednio, z metabolitu M2 oraz lenwatinibu.

W próbkach osocza zbieranych do 24 godzin od podania, 97% radioaktywności w radiochromatogramach z osocza pochodziło od lenwatinibu, podczas gdy dodatkowe 2,5% od metabolitu M2. W oparciu o wartość $AUC_{(0-\infty)}$, 60% oraz 64% całkowitej radioaktywności, odpowiednio, w osoczu i krwi pochodziło od lenwatinibu.

Dane z badania rozkładu masy/wydalania u ludzi wskazują, że lenwatinib jest w znacznym stopniu metabolizowany u ludzi. Stwierdzono, że utlenianie przez oksydazę aldehydową, demetylacja przez CYP3A4, koniugacja glutationem z eliminacją grupy O-arylowej (reszta chlorofenyłowa) oraz połączenie tych ścieżek z dalszą biotransformacją (np. glukuronidacja, hydroliza reszty glutationu, degradacja reszty cysteinowej oraz modyfikacje wewnątrz cząsteczki konjugatów cysteinoglicyny i cysteiny z następującą dimeryzacją) to główne szlaki metabolizmu u ludzi. Te dane *in vivo* dotyczące ścieżek metabolicznych są spójne z danymi uzyskanymi w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem biomateriałów ludzkiego pochodzenia.

Badania in vitro dotyczące białek transportujących

Dla następujących białek transportujących, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 i BSEP, wykluczono klinicznie istotne hamowanie przy punkcie odcięcia $IC_{50} > 50 \times C_{max, niezwiązany}$.

Lenwatinib wykazywał minimalny wpływ lub brak wpływu na hamowanie transportu, w którym uczestniczy glikoproteina P oraz białko oporności raka piersi (BCRP). Podobnie, nie obserwowano indukcji transkrypcji mRNA kodującego glikoproteinę P.

Lenwatinib wykazywał minimalny wpływ lub brak wpływu na hamowanie OATP1B3 i MATE2-K. Lenwatinib w niewielkim stopniu hamuje MATE1. W cytozolu komórek ludzkiej wątroby lenwatinib nie hamował aktywności oksydazy aldehydowej.

Eliminacja

Stężenie w osoczu spada bi-eksponencjalnie po osiągnięciu wartości C_{max} . Średnia wartość wykładnicza końcowego okresu półtrwania lenwatinibu wynosi około 28 godzin.

Po podaniu znakowanego radioaktywnie lenwatinibu 6 pacjentom z guzami litymi, około dwie trzecie i jedna czwarta radioaktywności były eliminowane, odpowiednio, w kale i moczu. Metabolit M3 był głównym metabolitem w odchodach (~17% dawki), na drugim miejscu był metabolit M2' (~11% dawki), a następnie metabolit M2 (~4,4% dawki).

Liniowość lub nielineowość

Proporcjonalność do dawki i kumulacja

U pacjentów z guzami litymi po podaniu dawki pojedynczej lub wielokrotnej lenwatynibu raz na dobę, ekspozycja na lenwatynib ($C_{\max}$ i AUC) po dawce w zakresie od 3,2 do 32 mg raz na dobę wzrosła proporcjonalnie do podanej dawki.

W stanie stacjonarnym lenwatynib wykazywał minimalną zdolność do kumulacji. W tym zakresie, mediana współczynnika kumulacji mieściła się w zakresie od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg). Współczynnik kumulacji u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i zaburzeniami czynności wątroby o stopniu łagodnym do umiarkowanego był podobny do zgłaszanego dla innych guzów litych.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka lenwatynibu po podaniu pojedynczej dawki 10 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (odpowiednio, Child-Pugh A oraz Child-Pugh B). Dawka 5 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C). Jako kontrolę wykorzystano dane pochodzące od ośmiu zdrowych, dopasowanych demograficznie ochotników, którzy otrzymywali dawkę 10 mg. Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o dopasowaną do dawki wartość AUC_{0-t} oraz AUC_{0-inf} wyniosła 119%, 107% i 180% normy, odpowiednio, dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Stwierdzono, że wiązanie z białkami osocza w osoczu od pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby było podobne jak u odpowiednio dopasowanych zdrowych osób i nie zaobserwowano zależności od stężenia. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie ma dostatecznych danych dotyczących pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i zaburzeniami stopnia C na skali Child-Pugh (umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, 3 takich pacjentów leczono lenwatynibem w badaniu kluczowym), a żadne dane nie są dostępne dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i zaburzeniami stopnia C w skali Child Pugh (ciężkie zaburzenia czynności wątroby). Lenwatynib jest eliminowany głównie przez wątrobę i ekspozycja może wzrosnąć w tych grupach pacjentów.

Mediana czasu półtrwania była porównywalna u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz z obserwowaną u zdrowych ochotników i mieściła się w zakresie od 26 do 31 godzin. Niewielka część dawki lenwatynibu była wydalana w moczu we wszystkich grupach (<2,16% we wszystkich leczonych grupach).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka lenwatynibu po podaniu pojedynczej dawki 24 mg u 6 pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek została poddana ocenie i porównana z danymi pochodzącymi od 8 zdrowych, dopasowanych demograficznie osób. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w końcowej fazie choroby nerek.

Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o wartości AUC_{0-t} i AUC_{0-inf} , wynosiła 101%, 90% oraz 122% normy, odpowiednio dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Stwierdzono, że wiązanie z białkami osocza w osoczu od pacjentów z zaburzoną czynnością nerek było podobne jak u odpowiednio dopasowanych zdrowych osób i nie zaobserwowano zależności od stężenia. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.

Wiek, płeć, masa ciała, rasa

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów otrzymujących lenwatynib w dawce 24 mg raz na dobę, wiek, płeć, masa ciała i rasa (Japończycy vs. inni, pacjenci rasy kaukaskiej vs. inni) nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Według analizy farmakokinetyki populacyjnej dotyczącej danych uzyskanych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat, w tym danych od 3 pacjentów w wieku od 2 do <3 lat, 28 pacjentów w wieku od ≥3 do <6 lat i 89 pacjentów w wieku od 6 do ≤12 lat w ramach programu pediatrycznego dotyczącego lenwatynibu, na klirens lenwatynibu podawanego doustnie (CL/F) wpływała masa ciała, ale nie wiek. Przewidywane poziomy ekspozycji pod względem powierzchni pola pod krzywą w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży otrzymujących 14 mg/m² pc. Były porównywalne do tych u dorosłych pacjentów otrzymujących stałą dawkę 24 mg. W badaniach tych nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce substancji czynnej lenwatynibu u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat), młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z badanymi typami nowotworów, jednak dane dotyczące dzieci są stosunkowo ograniczone, aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej (do 39 tygodni), lenwatynib powodował reakcje toksyczności w różnych narządach i tkankach związanych z oczekiwanym efektem farmakologicznym lenwatynibu, w tym glomerulopatię, ubogokomórkowość jąder, zmniejszanie liczby pęcherzyków jajnikowych, zmiany w obrębie układu pokarmowego, zmiany kostne, zmiany w nadnerczach (szczury i psy) oraz zmiany tętnicze (martwica włóknikowata tętnic, zwyrodnienie błony środkowej lub krwotoki) u szczurów, psów i małp *Cynomolgus*. Zwiększona aktywność aminotransferaz związana była z wystąpieniem objawów hepatotoksyczności i była również obserwowana u szczurów, psów i małp. Obserwowano ustępowanie zmian związanych z toksycznością pod koniec 4-tygodniowego okresu rekonwalescencji u wszystkich badanych zwierząt.

Genotoksyczność

Lenwatynib nie był genotoksyczny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości lenwatynibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono na zwierzętach badań mających na celu ustalenie wpływu lenwatynibu na płodność. Jednakże, obserwowano zmiany w obrębie jąder (ubogokomórkowość nabłonka plemnikotwórczego) oraz jajników (zmniejszanie liczby pęcherzyków jajnikowych) w badaniach dotyczących toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej u zwierząt po ekspozycji na dawkę 11 do 15 razy (szczur) lub 0,6 do 7 razy (małpa) wyższej niż oczekiwana ekspozycja kliniczna (w oparciu o wartość AUC) po podaniu maksymalnej, tolerowanej dawki u ludzi. Zmiany te ustępowały pod koniec 4-tygodniowego okresu rekonwalescencji.

Podawanie lenwatynibu w czasie organogenezy prowadziło do śmierci zarodków i działania teratogenego u szczurów (anomalie zewnętrzne oraz anomalie szkieletowe płodu) po ekspozycji na dawki niższe niż podczas ekspozycji klinicznej (w oparciu o wartość AUC) po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki u ludzi; oraz u królików (anomalie zewnętrzne, anomalie narządów wewnętrznych oraz anomalie szkieletowe płodu) w dawce przeliczonej na powierzchnię ciała mg/m² pc., odpowiadającej maksymalnej tolerowanej dawce u ludzi. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne działanie teratogenne lenwatynibu, prawdopodobnie związane z jego aktywnością farmakologiczną, jako czynnika antyangiogenego.

Lenwatynib i jego metabolity są wydalone w mleku szczurów.

Badania dotyczące toksyczności na młodych zwierzętach

Jednym z czynników ograniczających dawkę u młodych szczurów była śmiertelność u zwierząt, u których dawkowanie rozpoczęto 7 lub 21 dni po porodzie. Zmiany te były obserwowane po ekspozycji, odpowiednio, 125- lub 12 razy niższej niż ekspozycja u szczurów dorosłych, po której obserwowano śmiertelność. Sugeruje to większe ryzyko wystąpienia toksyczności u młodszych osobników. W związku z tym, śmiertelność może być związana z powikłaniami związanymi z powstawaniem zmian pierwotnych w obrębie dwunastnicy, z możliwym udziałem toksyczności względem innych, niedojrzałych organów.

Toksyczność lenwatynibu była wyraźniejsza u młodych szczurów (podawanie dawki rozpoczęte 7 dni po porodzie), niż u zwierząt, u których podawanie dawki rozpoczęto 21 dni po porodzie. Po podaniu dawki 10 mg/kg śmiertelność i niektóre objawy toksyczności obserwowano wcześniej u młodych szczurów, niż u zwierząt dorosłych. U młodych szczurów obserwowano również spowolnienie wzrostu, drugorzędowe opóźnienie rozwoju fizycznego oraz zmiany związane z działaniem farmakologicznym (siekanie, kości udowe [płytki wzrostu nasady kości], nerki, nadnercza i dwunastnica).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Wapnia węglan

Mannitol

Celuloza mikrokryształiczna

Hydroksypropyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona

Talk

Otoczka kapsułki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Tlenek żelaza, żółty (E172)

Tlenek żelaza, czerwony (E172)

Atrament

Szelak

Tlenek żelaza, czarny (E172)

Potasu wodorotlenek

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z poliamidu/aluminium/PVC/aluminium zawierające po 10 kapsułek.
Każde pudełko zawiera 30, 60 lub 90 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Opiekun nie powinien otwierać kapsułki, aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek.

Przygotowanie i podawanie zawiesiny:

- Do przygotowania zawiesiny można użyć wody, soku jabłkowego lub mleka. Jeśli zawiesina będzie podawana przez rurkę do karmienia, do jej przygotowania należy użyć wody.
- Umieścić kapsułkę (lub kapsułki), zgodnie z przepisaną dawką (maksymalnie 5 kapsułek), w niewielkim naczyniu (o pojemności około 20 ml (4 łyżeczki)) lub strzykawce doustnej (20 ml); nie łamać ani nie zgniatać kapsułek.
- Dodać 3 ml płynu do naczynia lub strzykawki doustnej. Odczekać 10 minut, aż otoczka (zewnątrzna powierzchnia) kapsułki się rozpuści, po czym mieszać lub wstrząsać mieszaninę przez 3 minuty, aż kapsułki całkowicie się rozpuszczą.
 - Jeśli używana jest strzykawka doustna, zamknąć strzykawkę korkiem, wyjąć tłoczek i użyć drugiej strzykawki lub skalibrowanego zakraplacza, aby dodać płyn do pierwszej strzykawki, po czym ponownie włożyć tłoczek przed przystąpieniem do mieszania.
- Podać całą zawartość naczynia lub strzykawki doustnej. Zawiesinę można podawać bezpośrednio do ust z naczynia, albo strzykawką doustną bezpośrednio do ust lub przez rurkę do karmienia.
- Następnie wlać jeszcze 2 ml płynu do naczynia albo do strzykawki doustnej, używając drugiej strzykawki lub zakraplacza, po czym zamieszać lub wstrząsnąć i podać. Powtórzyć tę czynność co najmniej dwukrotnie, aż nie będzie widać żadnych pozostałości, aby zyskać pewność, że cały lek został przyjęty.

Uwaga: potwierdzono kompatybilność strzykawek polipropylenowych i rurek do karmienia o rozmiarze co najmniej 5 Fr (rurka z polichlorku winylu lub poliuretanu), co najmniej 6 Fr (rurka silikonowa) aż do 16 Fr w przypadku rurek z polichlorku winylu, poliuretanu lub silikonu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Niemcy
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lenvima 4 mg kapsułki twarde

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg kapsułki twarde

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LENVIMA 4 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek twardych
60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1002/001 (wielkość opakowania — 30 kapsułek twardych)
EU/1/15/1002/003 (wielkość opakowania — 60 kapsułek twardych)
EU/1/15/1002/004 (wielkość opakowania — 90 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

LENVIMA 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LENVIMA 4 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LENVIMA 10 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg lenwatynibu (w postaci mezyłanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek twardych
60 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1002/002 (wielkość opakowania — 30 kapsułek twardych)
EU/1/15/1002/005 (wielkość opakowania — 60 kapsułek twardych)
EU/1/15/1002/006 (wielkość opakowania — 90 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

LENVIMA 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LENVIMA 10 mg kapsułki twarde
lenwatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

LENVIMA 4 mg kapsułki twarde LENVIMA 10 mg kapsułki twarde lenwatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LENVIMA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku LENVIMA
3. Jak przyjmować lek LENVIMA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LENVIMA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LENVIMA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek LENVIMA

LENVIMA jest to lek zawierający substancję czynną nazywaną lenwatynibem. Jest on stosowany jako pojedynczy lek w leczeniu pacjentów z postępującym lub zaawansowanym rakiem tarczycy, u których leczenie jodem radioaktywnym nie prowadzi do zatrzymania choroby.

Lek LENVIMA może być również stosowany sam w leczeniu raka wątroby (raka wątrobowokomórkowego) dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni innym lekiem przeciwnowotworowym rozprowadzanym po organizmie z krwiobiegiem. Lek LENVIMA jest podawany pacjentom, u których rak wątroby rozprzestrzenił się lub nie można go usunąć operacyjnie.

Lek LENVIMA może być również stosowany razem z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie pembrolizumab w leczeniu zaawansowanego raka wyściółki macicy (*raka endometrium*) u osób dorosłych, u których rak rozprzestrzenił się po wcześniejszym leczeniu innym lekiem przeciwnowotworowym rozprowadzanym po organizmie z krwiobiegiem i nie można go usunąć operacyjnie lub za pomocą radioterapii.

W jaki sposób działa lek LENVIMA

Lek LENVIMA blokuje aktywność białek nazywanych receptorami kinaz tyrozynowych, które uczestniczą w rozwoju nowych naczyń krwionośnych, które dostarczają tlen oraz substancje odżywcze do komórek i pomagają im we wzroście. Białka te mogą być obecne w dużych ilościach w komórkach nowotworowych. Poprzez zablokowanie ich działania lek LENVIMA może spowolnić tempo podziałów komórek nowotworowych oraz wzrostu guza i pomóc odciąć dopływ krwi potrzebnej tkankom nowotworowym.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku LENVIMA

Kiedy nie przyjmować leku LENVIMA:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na lenwatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka karmi piersią (patrz poniższy punkt dotyczący antykoncepcji, ciąży oraz karmienia piersią).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku LENVIMA należy skonsultować się z lekarzem, jeżeli pacjent:

- ma wysokie ciśnienie krwi;
- jest kobietą zdolną do zajścia w ciążę (patrz poniższy punkt dotyczący antykoncepcji, ciąży oraz karmienia piersią);
- miał problemy z sercem lub udar w wywiadzie;
- ma problemy z wątrobą lub nerkami;
- niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny lub radioterapię;
- musi zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz może rozważyć przerwanie podawania leku LENVIMA, jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, ponieważ lek LENVIMA może wpływać na gojenie ran. Podawanie leku LENVIMA można wznowić po ustaleniu odpowiedniego gojenia ran;
- jest w wieku ponad 75 lat;
- należy do grupy etnicznej innej niż biała lub azjatycka;
- waży mniej niż 60 kg;
- w przeszłości występowały u niego połączenia (przetoki) między różnymi organami oraz między organami i skórą;
- ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego;
- odczuwa lub odczuwał ból w jamie ustnej, ból zębów i/lub szczęki, występują lub występowały u niego obrzęk lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź ma lub miał obłuzowany ząb. Lekarz może zalecić pacjentowi kontrolne badanie dentystyczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem LENVIMA, ponieważ zgłaszano przypadki uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości) u pacjentów leczonych lekiem LENVIMA. Jeśli pacjent musi przejść inwazyjny zabieg dentystyczny lub operację dentystyczną, należy poinformować dentystę, że pacjent przyjmuje lek LENVIMA, zwłaszcza jeśli także otrzymuje lub otrzymywał bisfosfoniany we wstrzyknięciach (leki stosowane w leczeniu chorób kości lub w zapobieganiu chorobom kości);
- otrzymuje lub otrzymywał w przeszłości pewne leki stosowane w leczeniu osteoporozy (leki hamujące resorpcję kości) lub leki przeciwnowotworowe, które regulują proces tworzenia naczyń krwionośnych (tak zwane inhibitory angiogenezy), ponieważ może to zwiększać ryzyko uszkodzenia kości szczęki.

Przed przyjęciem leku LENVIMA lekarz może przeprowadzić pewne badania, na przykład sprawdzić ciśnienie krwi, czynność wątroby lub nerek, sprawdzić czy pacjent ma małe stężenie soli i duże stężenie hormonu tyreotropowego we krwi. Lekarz przedyskutuje wyniki badań z pacjentem i zdecyduje, czy można podać lek LENVIMA. Konieczne może być dodatkowe leczenie innymi lekami, zmniejszenie dawki leku LENVIMA lub zachowanie specjalnej ostrożności w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Jeżeli pacjent ma wątpliwości, powinien skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem leku LENVIMA.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Podczas leczenia nowotworu w wyniku rozpadu komórek nowotworowych mogą uwalniać się do krwi substancje, które mogą powodować wystąpienie grupy powikłań zwanej zespołem rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome). Może to prowadzić do zmian w nerkach i może zagrażać życiu. Pacjent będzie pozostawał pod obserwacją lekarza, który może wdrożyć u pacjenta leczenie w celu

zmniejszenia ryzyka. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy TLS, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi (patrz. punkt 4: Możliwe działania niepożądane).

Dzieci i młodzież

Lek LENVIMA nie jest obecnie zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży do 18. roku życia.

Lek LENVIMA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również preparatów ziołowych oraz leków dostępnych bez recepty.

Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przynajmniej przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Nie wiadomo czy lek LENVIMA może zmniejszać skuteczność doustnych pigułek antykoncepcyjnych. Jeżeli jest to standardowa metoda antykoncepcji, przy kontaktach seksualnych w czasie leczenia lekiem LENVIMA należy stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne, takie jak kapturek lub prezerwatywa.
- Nie należy przyjmować leku LENVIMA, jeżeli pacjentka planuje zajść w ciążę w czasie leczenia. Jest to istotne, ponieważ lek może bardzo zaszkodzić dziecku.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia lekiem LENVIMA, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Lekarz pomoże podjąć decyzję czy kontynuować leczenie.
- Pacjentka przyjmująca lek LENVIMA nie powinna karmić piersią. Jest to istotne, ponieważ lek przenika do mleka ludzkiego i może bardzo zaszkodzić karmionemu dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek LENVIMA może powodować objawy niepożądane, które mogą wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeżeli wystąpi uczucie oszołomienia lub gdy czują się zmęczeni.

3. Jak przyjmować lek LENVIMA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjąć

Rak tarczycy

- Zalecana dawka leku LENVIMA to zazwyczaj 24 mg raz na dobę (2 kapsułki 10 mg oraz 1 kapsułka 4 mg).
- Jeżeli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby lub nerek, zalecana dawka wynosi 14 mg raz na dobę (1 kapsułka 10 mg oraz 1 kapsułka 4 mg).
- Jeżeli u pacjenta pojawią się problemy z objawami niepożądanymi, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Rak wątroby

- Zalecana dawka leku LENVIMA uzależniona jest od masy ciała pacjenta na początku leczenia. Dawka wynosi zazwyczaj 12 mg raz na dobę (3 kapsułki po 4 mg) w przypadku masy ciała 60 kg lub więcej, a 8 mg raz na dobę (2 kapsułki po 4 mg) w przypadku masy ciała poniżej 60 kg.
- Jeżeli u pacjenta pojawią się problemy z objawami niepożądanymi, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Rak macicy

- Zalecana dawka leku LENVIMA to 20 mg raz na dobę (2 kapsułki 10 mg) w skojarzeniu z pembrolizumabem. Pembrolizumab jest podawany przez lekarza w postaci wstrzyknięcia do żyły w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.
- Jeżeli u pacjenta pojawią się problemy z objawami niepożądanymi, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Przyjmowanie leku

- Kapsułkę można przyjąć w czasie posiłku lub poza posiłkiem.
 - Nie otwierać kapsułek, aby uniknąć styczności z zawartością kapsułki.
 - Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Jeśli połknięcie kapsułki w całości jest niemożliwe, można przygotować mieszaninę z płynem, używając wody, soku jabłkowego lub mleka. Mieszaninę z płynem można podawać doustnie lub przez rurkę do karmienia. Przy podawaniu przez rurkę do karmienia mieszaninę z płynem należy przygotować przy użyciu wody. Jeśli mieszanina nie zostanie zużyta tuż po przygotowaniu, można ją przechowywać w zamkniętym pojemniku w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny. Po wyjęciu z lodówki mieszaninę należy wstrząsać przez 30 sekund. Jeśli mieszanina nie zostanie zużyta w ciągu 24 godzin od przygotowania, należy ją wyrzucić.
- Przygotowanie i podawanie mieszaniny z płynem:
- Umieścić całą kapsułkę (lub kapsułki), zgodnie z przepisaną dawką (maksymalnie 5 kapsułek), w niewielkim naczyniu (o pojemności około 20 ml (4 łyżeczki)) lub strzykawce doustnej (20 ml); nie łamać ani nie zgniatać kapsułek.
 - Dodać 3 ml płynu do naczynia lub strzykawki doustnej. Odczekać 10 minut, aż otoczka (zewnątrzna powierzchnia) kapsułki się rozpuści, po czym mieszać lub wstrząsać mieszaninę przez 3 minuty, aż kapsułki całkowicie się rozpuszczą.
 - Jeśli używana jest strzykawka doustna, zamknąć strzykawkę korkiem, wyjąć tłoczek i użyć drugiej strzykawki lub skalibrowanego zakraplacza, aby dodać płyn do pierwszej strzykawki, po czym ponownie włożyć tłoczek przed przystąpieniem do mieszania.
 - Wypić mieszaninę z naczynia lub użyć strzykawki doustnej, aby przyjąć ją bezpośrednio do ust lub przez rurkę do karmienia.
- Następnie wlać jeszcze 2 ml płynu do naczynia albo do strzykawki doustnej, używając drugiej strzykawki lub zakraplacza, po czym zamieszać lub wstrząsnąć i przyjąć mieszaninę. Powtórzyć tę czynność co najmniej dwukrotnie, aż nie będzie widać żadnych pozostałości mieszaniny, aby uzyskać pewność, że cały lek został przyjęty.
 - Kapsułki należy przyjmować o mniej więcej tej samej porze każdego dnia.

Jak długo należy przyjmować lek LENVIMA

Pacjent będzie przyjmował lek do momentu uzyskania poprawy.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku LENVIMA

Jeżeli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku LENVIMA, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku LENVIMA

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, działania, które należy podjąć zależą od tego, ile czasu zostało do planowanego przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeżeli pozostało 12 godzin lub więcej do planowanego przyjęcia kolejnej dawki, należy przyjąć jak najszybciej zapomnianą dawkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o normalnej porze.
- Jeżeli pozostało mniej niż 12 godzin do planowanego przyjęcia kolejnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o normalnej porze.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli pacjent zauważy wystąpienie opisanych poniżej objawów niepożądanych – konieczne może być natychmiastowe rozpoczęcie leczenia:

- Uczucie zdrętwienia lub osłabienia po jednej stronie ciała, silny ból głowy, drgawki, uczucie splątania, trudność z mówieniem, zmiany widzenia lub uczucie oszołomienia – mogą to być objawy udaru, krwawienia z mózgu lub reakcja ze strony mózgu na silny wzrost ciśnienia krwi.
- Ból w klatce piersiowej, ból w ramionach, plecach, szyi lub szczęce, zadyszka, szybki lub nieregularny rytm serca, kaszel, niebieskawe zabarwienie warg lub palców, uczucie silnego zmęczenia – mogą być to objawy problemów z sercem, zakrzepów w płucach lub przedostawania się powietrza z płuca do opłucnej, przez co płuco nie może się napędnąć.
- Silny ból brzucha – może być wynikiem powstania dziury w ścianie jelita lub przetoki (dziura w jelicie, która łączy się poprzez rurowatą strukturę z inną częścią ciała lub ze skórą).
- Czarny, smolisty lub krwawy stolec, krew w płwocinie – mogą to być objawy krwawienia wewnątrz organizmu.
- Żółty odcień skóry lub żółknięcie białówek oczu (żółtaczka) lub senność, dezorientacja, trudności ze skupieniem – mogą to być oznaki problemów z wątrobą.
- Biegunka, nudności, wymioty – są to częste objawy niepożądane, które mogą stać się poważne, jeżeli pacjent ulegnie odwodnieniu; może to prowadzić do niewydolności nerek. Lekarz może podać leki, które złagodzą te objawy niepożądane.
- Ból w jamie ustnej, ból zębów i/lub szczęki, obrzęk lub owrzodzenie wewnątrz jamy ustnej, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź obłuzowany ząb – mogą to być objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości).
- nudności, duszności, nieregularne bicie serca, kurcze mięśni, napady padaczkowe, zmętnienie moczu i zmęczenie. Objawy te mogą być powikłaniami powodowanymi przez produkty rozpadu umierających komórek nowotworowych i znanymi jako zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome).

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Następujące objawy niepożądane mogą wystąpić przy przyjmowaniu tego leku:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- utrata apetytu lub zmniejszenie masy ciała
- nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, ból brzucha, niestrawność
- uczucie silnego zmęczenia lub słabości
- chrapliwy głos
- obrzęk nóg
- wysypka
- wyschnięte gardło, ból gardła lub stan zapalny w obrębie ust, dziwne wrażenia smakowe
- ból stawów lub mięśni
- uczucie oszołomienia
- utrata włosów
- krwawienie (najczęściej z nosa, ale również inne rodzaje krwawienia, na przykład krwimocz, siniaczenie, krwawienie z dziąseł lub ściany jelita)
- problemy ze snem
- zmiany w wynikach badań na obecność białka we krwi (wysokie) oraz zakażenia układu moczowego (zwiększona częstość oddawania moczu oraz bolesność przy oddawaniu moczu)
- ból głowy
- ból pleców
- zaczerwienienie, podrażnienie oraz obrzęk skóry na dłoniach i stopach (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa)

- niedoczynność tarczycy (zmęczenie, wzrost masy ciała, zatwardzenie, uczucie chłodu, sucha skóra)
- zmiany w wynikach badań na stężenie jonów potasu (niskie) i wapnia (niskie) we krwi
- zmniejszenie liczby białych komórek krwi
- zmiana wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do siniaczenia i trudności z gojeniem ran
- zmiany w wynikach badań stężenia magnezu we krwi (niskie), stężenie cholesterolu (wysokie) oraz hormonu tyreotropowego (wysokie)
- zmiany w wynikach badań krwi w zakresie czynności nerek oraz niewydolność nerek
- zwiększenie aktywności lipazy i amylazy (enzymów biorących udział w trawieniu)

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- utrata płynów (odwodnienie)
- kołatanie serca
- suchość skóry, zgrubienia skóry oraz swędzenie skóry
- uczucie wzdęcia lub nadmiar gazów
- problemy z sercem lub zakrzepy w płucach (trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej) lub w innych organach
- niewydolność wątroby
- senność, dezorientacja, trudności ze skupieniem – mogą to być oznaki niewydolności wątroby
- złe samopoczucie
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- udar
- przetoka odbytu (niewielki kanał tworzący się między odbytem a okoliczną skórą)
- przedziurawienie ściany (perforacja) żołądka lub jelit

Niezbyst często (może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- bolesne infekcje lub podrażnienia w okolicy odbytu
- mini-udar
- uszkodzenie wątroby
- silny ból w lewej, górnej części brzucha, któremu może towarzyszyć gorączka, dreszcze, nudności i wymioty (zawał śledziony)
- zapalenie trzustki
- problemy z gojeniem ran
- uszkodzenie kości szczęki (martwica kości)
- zapalenie okrężnicy (zapalenie jelita grubego)
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez gruczoły nadnerczowe

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome)

Częstość nieznana (następujące objawy niepożądane zgłaszano od wprowadzenia leku LENVIMA do obrotu, jednak częstość ich występowania nie jest znana)

- inne rodzaje przetok (nieprawidłowe połączenie między organami w ciele lub między skórą i leżącym pod nią organem, takim jak gardło lub tchawica). Objawy zależą od lokalizacji przetoki. Jeżeli u pacjenta wystąpią nowe lub nietypowe objawy, takie jak kaszel pojawiający się w trakcie przełykania, powinien porozmawiać o tym z lekarzem
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).

Następujące objawy niepożądane mogą wystąpić przy przyjmowaniu tego leku w skojarzeniu z pembrolizumabem:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zmiany w wynikach badań na obecność białka w moczu (wysokie) i zakażeń układu moczowego (zwiększona częstość oddawania moczu oraz bolesność przy oddawaniu moczu)
- mała liczba płytek krwi, co może prowadzić do siniaczenia i trudności z gojeniem ran
- zmniejszenie liczby białych krwinek
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
- niedoczynność tarczycy (zmęczenie, wzrost masy ciała, zaparcie, uczucie chłodu, sucha skóra) i zmiany w wynikach badań krwi w zakresie stężenia hormonu tyreotropowego (wysokie)
- nadczynność tarczycy (objawy mogą obejmować szybkie bicie serca, pocenie się i zmniejszenie masy ciała)
- zmiany w wynikach badań stężenia jonów wapnia we krwi (niskie)
- zmiany w wynikach badań stężenia jonów potasu we krwi (niskie)
- zmiany w wynikach badań stężenia cholesterolu we krwi (wysokie)
- zmiany w wynikach badań stężenia jonów magnezu we krwi (niskie)
- utrata apetytu lub zmniejszenie masy ciała
- zawroty głowy
- ból głowy
- ból pleców
- wyschnięte gardło, ból gardła lub stan zapalny w obrębie ust, dziwne wrażenia smakowe
- krwawienie (najczęściej z nosa, ale również inne rodzaje krwawienia, na przykład krwimocz, siniaczenie, krwawienie z dziąseł lub ściany jelita)
- wysokie ciśnienie krwi
- chrapliwy głos
- nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, ból brzucha, niestrawność
- zwiększenie aktywności amylazy (enzymu biorącego udział w trawieniu)
- zwiększenie aktywności lipazy (enzymu biorącego udział w trawieniu)
- zmiany w wynikach badań krwi w zakresie czynności wątroby
- zmiany w wynikach badań krwi w zakresie czynności nerek
- zaczerwienienie, podrażnienie oraz obrzęk skóry na dłoniach i stopach (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa)
- wysypka
- ból stawów lub mięśni
- uczucie silnego zmęczenia lub słabości
- obrzęk nóg

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- utrata płynów (odwodnienie)
- problemy z zasypianiem
- kołatanie serca
- niskie ciśnienie krwi
- zakrzepy krwi w płucach (trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej)
- zapalenie trzustki
- uczucie wzdęcia lub nadmiar gazów
- niestrawność
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- utrata włosów
- niewydolność nerek
- złe samopoczucie
- zapalenie okrężnicy (zapalenie jelita grubego)
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza
- przedziurawienie ściany (perforacja) żołądka lub jelit

Niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- ból głowy, uczucie dezorientacji, drgawki i zmiany w zakresie widzenia
- objawy udaru, w tym uczucie drętwienia lub osłabienia po jednej stronie ciała, silny ból głowy, drgawki, dezorientacja, trudności w mówieniu, zmiany w zakresie widzenia lub zawroty głowy
- mini-udar
- objawy problemów z sercem, w tym ból lub ucisk w klatce piersiowej, ból ramion, pleców, szyi lub szczęki, brak tchu, szybkie lub nieregularne bicie serca, kaszel, niebieskawe zabarwienie warg lub palców i uczucie silnego zmęczenia
- poważne trudności z oddychaniem i ból w klatce piersiowej spowodowane przedostawaniem się powietrza z płuc do klatki piersiowej uniemożliwiającym napełnianie płuc
- bolesne infekcje lub podrażnienia w okolicy odbytu
- przetoka odbytu (niewielki kanał tworzący się między odbytem a okoliczną skórą)
- niewydolność wątroby lub objawy uszkodzenia wątroby, w tym żółtolenie skóry lub białkówek oczu (żółtaczkę) lub senność, dezorientacja, trudności ze skupieniem
- suchość skóry, zgrubienia skóry oraz swędzenie skóry
- problemy z gojeniem ran

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LENVIMA

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i każdym blisterze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LENVIMA

- Substancją czynną leku jest lenwatynib.
 - LENVIMA 4 mg kapsułki twarde: - Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu).
 - LENVIMA 10 mg kapsułki twarde: - Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to: wapnia węglan, mannitol, celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, talk. Otoczka kapsułki zawiera hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), tlenek żelaza, żółty (E172), tlenek żelaza, czerwony (E172). Atrament zawiera szelak, tlenek żelaza, czarny (E172), potasu wodorotlenek, glikol propylenowy.

Jak wygląda lek LENVIMA i co zawiera opakowanie

- Kapsułka 4 mg ma żółtawoczerwoną część dolną z żółtawoczerwonym wieczkiem, długość około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol “C” na wieczku oraz symbol “LENV 4 mg” na części dolnej.
- Kapsułka 10 mg ma żółtą część dolną z żółtawoczerwonym wieczkiem, długość około 14,3 mm, czarnym atramentem oznaczony symbol “C” na wieczku oraz symbol “LENV 10 mg” na części dolnej.
- Kapsułki dostarczane są w blisterach wykonanych z poliamidu/aluminium/PVC z folią aluminiową do wypychania kapsułek w pudełku zawierającym 30, 60 lub 90 kapsułek twardych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Niemcy
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Wytwórca

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 800 158 58

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
+359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 800 158 58
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel.: +36 1 200 46 50

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270
pharmacovigilance@cherubino.com.mt

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
info@ewopharma.hr
Tel: +385 (0) 1 6646 563

Ireland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: +371 67450497

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Ewopharma AG Sp. z o.o
Tel.: +48 (22) 620 11 71.

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: +386 590 848 40

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.