

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lentulil, 4 mg, kapsułki, twarde
Lentulil, 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lentulil, 4 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera lenwatinibu bezylan w ilości odpowiadającej 4 mg lenwatinibu.

Lentulil, 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera lenwatinibu bezylan w ilości odpowiadającej 10 mg lenwatinibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Lentulil, 4 mg, kapsułki, twarde

Kapsułki twarde rozmiar 4 (około 14,3 mm) z karmelowym, nieprzezroczystym korpusem i karmelowym, nieprzezroczystym wieczkiem, z nadrukiem „L7VB” powyżej symbolu „4”.

Lentulil, 10 mg, kapsułki, twarde

Kapsułki twarde rozmiar 4 (około 14,3 mm) z intensywnie żółtym, nieprzezroczystym korpusem i karmelowym, nieprzezroczystym wieczkiem, z nadrukiem „L7VB” powyżej symbolu „10”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak zróżnicowany tarczycy

Produkt Lentulil 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 leczniczy Lentulil 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 leczniczy Lentulil 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.

Rak nerkowokomórkowy

Produkt leczniczy Lentulil jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym:

- w skojarzeniu z pembrolizumabem, jako leczenie pierwszego rzutu (patrz punkt 5.1);
- w skojarzeniu z ewerolimusem, po zastosowaniu jednego rzutu terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Lentulil 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 podjąć 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 lenwatynibu 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 odstawienie leczenia w przypadku raka zróżnicowanego tarczycy

Kontrolowanie objawów niepożądanych może wymagać przerwania podawania dawki, dostosowania dawki lub odstawienia leczenia lenwatynibem (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) zasadniczo 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 5), po ustąpieniu/zmniejszeniu ciężkości objawów do stopnia od 0. do 1. lub po powrocie do 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 dobowa	Liczba kapsułek
Zalecana dawka dobowa	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 odstawić 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 dobowy 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 na zmianach masy ciała podczas leczenia. Dawkę dobową należy dostosować w razie potrzeby, zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności.

Dostosowanie dawki i odstawienie leczenia w przypadku raka wątrobowokomórkowego

Kontrolowanie niektórych objawów niepożądanych może wymagać przerwania podawania dawki, dostosowania dawki lub odstawienia leczenia lenwatynibem. Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) zasadniczo nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynibu, chyba że są one nieakceptowalne dla pacjenta, niezależnie od zastosowanych środków zaradczych. Toksyczność związaną z lenwatynibem przedstawiono w Tabeli 5. Szczegóły odnośnie monitorowania, dostosowania dawki i odstawienia leczenia podano w Tabeli 2.

Tabela 2.: Dostosowanie dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym			
Dawka początkowa		Masa ciała ≥60 kg 12 mg (trzy kapsułki 4 mg doustnie raz na dobę)	Masa ciała <60 kg 8 mg (dwie kapsułki 4 mg doustnie raz na dobę)
Długotrwała 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	8 mg (dwie kapsułki 4 mg) doustnie raz na dobę	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie raz na dobę

	stanu początkowego ^d		
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	Odstawić leczenie
Toksyczność zagrażająca życiu (stopnia 4.): Odstawić leczenie^e			
a. Przed przerwaniem podawania lenwatynibu lub zmniejszeniem dawki należy podjąć działania mające na celu kontrolę nudności, wymiotów i biegunki.			
b. Zmniejszać dawkę stopniowo na podstawie poprzedniego poziomu dawki (12 mg, 8 mg, 4 mg lub 4 mg co drugi dzień).			
c. Toksyczność hematologiczna lub proteinuria: pierwsze zdarzenie nie wymaga dostosowania dawki.			
d. Toksyczność hematologiczna: dawkowanie można wznowić w momencie zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 2.; proteinuria: dawkowanie wznowić w momencie zmniejszenia do poniżej 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 leczniczego Lentulil 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 odstawienie leczenia w przypadku raka endometrium

Toksyczność związaną z lenwatynibem przedstawiono w Tabeli 5. W przypadku podawania produktu leczniczego Lentulil w skojarzeniu z pembrolizumabem należy odpowiednio przerwać dawkowanie, zmniejszyć dawkę lub odstawić produkt leczniczy Lentulil (patrz Tabela 3).

Należy wstrzymać lub odstawić pembrolizumab zgodnie z instrukcjami zawartymi w ChPL pembrolizumabu. Nie zaleca się zmniejszania dawki pembrolizumabu.

Tabela 3.: Dostosowanie dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatinibu u pacjentów z rakiem endometrium^a		
Dawka początkowa w skojarzeniu z pembrolizumabem	20 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 10 mg)	
Długotrwała toksyczność stopnia 2. lub 3. na nieakceptowalnym poziomie		
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 samo 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 samo 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.): Odstawić leczenie^b		
a. Dostępne są ograniczone dane dotyczące dawek poniżej 8 mg.		
b. Należy odstawić leczenie w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyłączeniem sytuacji, w których występują uznane za niezagrażające życiu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Działania takie powinny być traktowane podobnie jak ciężkie objawy niepożądane (np. stopnia 3.).		

Rak nerkowokomórkowy

Produkt leczniczy Lentulil w skojarzeniu z pembrolizumabem jako leczenie pierwszego rzutu

Zalecana dawka lenwatinibu to 20 mg (2 kapsułki 10 mg) doustnie raz na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem podawanym we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Dawka dobową lenwatinibu powinna zostać zmieniona w razie potrzeby, zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności. Leczenie lenwatinibem należy kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia objawów toksyczności na nieakceptowalnym poziomie. Pembrolizumab należy podawać do momentu progresji choroby,

wystąpienia objawów toksyczności na nieakceptowalnym poziomie lub osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii określonego dla pembrolizumabu.

Pełne informacje dotyczące dawkowania pembrolizumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla pembrolizumabu.

Produkt leczniczy Lentulil w skojarzeniu z ewerolimusem jako leczenie drugiego rzutu

Zalecana dobową dawką lenwatynibu to 18 mg (jedna kapsułka 10 mg oraz dwie kapsułki 4 mg) doustnie raz na dobę w skojarzeniu z ewerolimusem 5 mg raz na dobę. Dawka dobową lenwatynibu oraz, jeśli to konieczne również ewerolimusu, powinna zostać zmieniona w razie potrzeby, zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności.

Pełne informacje dotyczące dawkowania ewerolimusu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla ewerolimusu.

Dostosowanie dawki i odstawienie leczenia lenwatynibem w skojarzeniu z pembrolizumabem lub ewerolimusem

Kontrolowanie objawów niepożądanych może wymagać przerwania podawania dawki, dostosowania dawki lub odstawienia leczenia lenwatynibem (patrz punkt 4.4). Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) zasadniczo nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynibu, chyba że są one nietolerowane przez pacjenta, niezależnie od zastosowanego kontrolowania toksyczności.

Wystąpienie ciężkich (np. stopnia 3.) lub nietolerowanych przez 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 5), po ustąpieniu lub zmniejszeniu ciężkości objawów do stopnia od 0. do 1. lub po powrocie do stanu początkowego leczenie należy podjąć z wykorzystaniem zmniejszonej dawki, zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Tabeli 4.

Tabela 4.: Dostosowanie dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym^a		
	<i>Dawka lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem</i>	<i>Dawka lenwatynibu w skojarzeniu z ewerolimusem</i>
Zalecana dawka dobową	20 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 10 mg)	18 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg + dwie kapsułki 4 mg)
Pierwsze zmniejszenie dawki	14 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg + jedna kapsułka 4 mg)	14 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg + jedna kapsułka 4 mg)
Drugie zmniejszenie dawki	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)
Trzecie zmniejszenie dawki	8 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 4 mg)	8 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 4 mg)

^a. Dostępne są ograniczone dane dotyczące dawek poniżej 8 mg

W przypadku stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem, należy przerwać podawanie odpowiednio jednego lub obu leków. Jeśli konieczne należy wstrzymać podawanie lenwatynibu, zmniejszyć jego dawkę lub odstawić leczenie. Należy wstrzymać lub odstawić leczenie pembrolizumabem zgodnie z instrukcjami zawartymi w ChPL pembrolizumabu. Nie zaleca się zmniejszania dawki pembrolizumabu.

W przypadku wystąpienia reakcji toksyczności przypuszczalnie związanych z podawaniem ewerolimusu, należy przerwać leczenie, zmniejszyć dawkę dobową do alternatywnej wielkości lub zakończyć leczenie (w celu uzyskania dalszych informacji na temat zaleceń dotyczących dostosowania dawki zależnie od występujących objawów niepożądanych należy zapoznać się z ChPL ewerolimusu).

W przypadku wystąpienia reakcji toksyczności przypuszczalnie związanych zarówno z podawaniem lenwatinibu, jak i ewerolimusu, należy zmniejszyć dawkę lenwatinibu (patrz Tabela 4) przed zmniejszeniem dawki ewerolimusu.

Należy odstawić stosowanie wszystkich leków 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.).

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

Tabela 5.: Działania niepożądane, w przypadku których konieczne jest dostosowanie dawki lenwatinibu			
Działanie niepożądane	Stopień ciężkości	Konieczne działanie	Zmniejszenie dawki oraz wznowienie leczenia lenwatinibem
Nadciśnienie tętnicze	Stopnia 3. (pomimo właściwego leczenia nadciśnienia)	Przerwać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.,1. lub 2. W celu uzyskania szczegółowych wskazówek należy zapoznać się z punktem 4.4 w Tabeli 6.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Proteinuria	≥2 g/24 godziny	Przerwać leczenie	Zmniejszenie do mniej niż 2 g/24 godziny.
Zespół nerczycowy	-----	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Zaburzenia czynności lub niewydolność nerek	Stopnia 3.	Przerwać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Zaburzenia czynności serca	Stopnia 3.	Przerwać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Wszystkie stopnie	Przerwać leczenie	Należy rozważyć wznowienie w mniejszej dawce, jeżeli dojdzie do zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1.
Hepatotoksyczność	Stopnia 3.	Przerwać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa	Wszystkie stopnie	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Krwotoki	Stopnia 3.	Przerwać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Perforacja przewodu pokarmowego lub przetoka	Stopnia 3.	Przerwać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Przetoka poza układem pokarmowym	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznowiać.
Wydłużenie odstępu QT	>500 ms	Przerwać leczenie	Skrócenie do <480 ms lub powrót do stanu początkowego.
Biegunka	Stopnia 3.	Przerwać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4. (pomimo leczenia)	Odstawić 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.).			

Szczególne populacje pacjentów

Rak zróżnicowany tarczycy

Tolerancja na lenwatynib wydaje się być ograniczona u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, Azjatów, pacjentów z chorobami współistniejącymi (takimi jak nadciśnienie tętnicze 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 (suma punktów wynosząca 6 w porównaniu do sumy punktów wynoszącej 5, klasa A wg skali Child-Pugh) wydają się wykazywać zmniejszoną tolerancję na lenwatynib.

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.

Rak nerkowokomórkowy

Informacje na temat doświadczenia klinicznego w zakresie leczenia skojarzonego lenwatynibem i pembrolizumabem można znaleźć w punkcie 4.8.

Pacjenci w wieku ≥ 65 lat, z nadciśnieniem tętniczym w punkcie początkowym lub z zaburzeniem czynności nerek wydają się wykazywać zmniejszoną tolerancję na lenwatynib (patrz punkt 4.8).

Brak dostępnych danych dotyczących leczenia skojarzonego lenwatynibem i ewerolimusem większości szczególnych populacji pacjentów. Poniższe informacje są oparte na doświadczeniu klinicznym w zakresie leczenia lenwatynibem w monoterapii pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy.

U wszystkich pacjentów, poza pacjentami z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek (patrz poniżej), leczenie należy rozpocząć w zalecanej dawce 20 mg lenwatynibu na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem lub 18 mg lenwatynibu w skojarzeniu z 5 mg ewerolimusu raz na dobę zgodnie ze wskazaniami. Następnie dawka powinna zostać dostosowana w zależności od indywidualnej tolerancji.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym

Ciśnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatynibem i powinno być regularnie monitorowane w trakcie 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 pacjentów z łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) 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 włączonych do badania klinicznego, u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) nie było wymagane 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 (klasa B wg skali Child-Pugh). 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 (klasa C wg skali Child-Pugh) 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 (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim (klasa C wg skali Child-Pugh) 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.

Rak nerkowokomórkowy

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 (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim (klasa C wg skali Child-Pugh) 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. To skojarzenie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby jedynie wówczas, gdy przewidywana korzyść przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.8).

Brak dostępnych danych dotyczących leczenia skojarzonego lenwatynibem z ewerolimusem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej tego skojarzenia z powodu zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim (klasa C wg skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby zalecana dawka początkowa lenwatynibu to 10 mg raz na dobę w skojarzeniu z dawką ewerolimusu zalecaną dla pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wskazaną w ChPL dla ewerolimusu. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki w zależności od tolerancji na leczenie. To skojarzenie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby jedynie wówczas, gdy przewidywana korzyść przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Rak różnicowany tarczycy

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej 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 końcowym 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 są niewystarczające, aby umożliwić zalecenie dawki dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Rak endometrium

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej w zależności od poziomu czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa lenwatinibu 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 lenwatinibu u tych pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej w zależności od poziomu czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa lenwatinibu to 10 mg raz na dobę. W celu ustalenia dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL dla pembrolizumabu lub ewerolimusu. 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 lenwatinibu u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatinibu 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.

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

Pochodzenie etniczne

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

Masa ciała poniżej 60 kg

Rak nerkowokomórkowy

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej w zależności od masy ciała. Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia lenwatinibem w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z masą ciała poniżej 60 kg z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 4.8).

Wynik w skali sprawności

Rak nerkowokomórkowy

Pacjenci z wynikiem w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 2 lub wyższym zostali wykluczeni z badania 205 prowadzonego w grupie pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1). Pacjenci z wynikiem w skali sprawności KPS (ang. *Karnofsky Performance Status*) <70 zostali wykluczeni z badania 307 (CLEAR). U tych pacjentów nie oceniono stosunku korzyści do ryzyka.

Sposób podawania

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

Kapsułki lenwatynibu należy połykać w całości, popijając wodą.

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 tętnicze

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 co najmniej jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem powinni przyjmować ustaloną dawkę leków na nadciśnienie. Zgłaszano występowanie ciężkich powikłań źle kontrolowanego nadciśnienia, w tym rozwarstwienia aorty. Wczesne wykrycie i skuteczna kontrola nadciśnienia są ważne dla minimalizacji ryzyka konieczności przerywania leczenia lub zmniejszania 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 tętnicze 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 6.

Tabela 6.: Zalecane leczenie nadciśnienia tętniczego	
Ciśnienie krwi	Zalecane działanie
Skurczowe ciśnienie krwi od ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi od ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg	Kontynuować leczenie lenwatynibem i rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego, jeżeli jeszcze nie zostało wdrożone LUB Kontynuować leczenie lenwatynibem i zwiększyć dawkę obecnie stosowanych leków na nadciśnienie tętnicze lub włączyć dodatkowe leczenie nadciśnienia tętniczego
Skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg, niezależnie od stosowanego leczenia nadciśnienia tętniczego	1. Wstrzymać 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 tętnicze, należy ponownie rozpocząć leczenie lenwatynibem w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2)

Skutki zagrażające życiu (nadciśnienie złośliwe, deficyty neurologiczne lub przełom nadciśnieniowy)	Zaleca się jak najszybsze działanie. Należy odstawić lenwatynib i rozpocząć odpowiednie leczenie.
---	---

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania lenwatynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze 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 odstawienie leczenia (patrz punkt 4.2). U pacjentów przyjmujących lenwatynib zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu nerczycowego. W przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego należy odstawić leczenie lenwatynibem.

Hepatotoksyczność

U pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy leczonych lenwatynibem najczęściej zgłaszane objawy niepożądane ze strony wątroby obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) 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 (klasa B wg skali Child-Pugh) są bardzo ograniczone, zaś dane dotyczące pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) 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 z 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 odstawienie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem najczęściej zgłaszane objawy niepożądane ze strony wątroby obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. U pacjentów 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. 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. W przypadku wystąpienia hepatotoksyczności konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub odstawienie leczenia (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby u pacjenta należy dostosować początkową dawkę lenwatynibu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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. U pacjentów otrzymujących leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron należy zachować ostrożność ze względu na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w przypadku leczenia skojarzonego. Konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub odstawienie leczenia (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek u pacjenta należy dostosować początkową dawkę lenwatynibu (patrz punkty 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 pomimo zastosowanych środków kontroli biegunki, należy odstawić lenwatynib.

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 odstawienie 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 tętnicze o nasileniu łagodnym do ciężkiego. 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, Nadciśnienie tętnicze). U pacjentów, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii, konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub odstawienie leczenia (patrz punkt 4.2).

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów leczonych lenwatinibem zgłaszano występowanie tętnicznej choroby zakrzepowo-zatorowej (epizod mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności oraz zawał mięśnia sercowego) (patrz punkt 4.8). Nie prowadzono badań lenwatinibu 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 odstawić leczenie lenwatinibem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia lenwatinibem (patrz punkt 4.6). Obecnie nie wiadomo, czy lenwatinib zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej podczas jednoczesnego podawania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Krwotoki

W trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich krwotoków związanych z guzem, włączając w to przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W trakcie monitorowania produktu leczniczego zawierającego lenwatinib 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 lenwatinibu. 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 i następnie leczyć pod kątem żyłaków przełyku, zgodnie ze standardami opieki, przez rozpoczęciem leczenia lenwatinibem.

W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub odstawienie leczenia (patrz punkt 4.2, Tabela 5).

Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki

U pacjentów leczonych lenwatinibem 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 odstawienie leczenia (patrz punkt 4.2).

Przetoka poza układem pokarmowym

W trakcie leczenia lenwatinibem u pacjentów może wystąpić podwyższone ryzyko utworzenia się przetoki. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego lenwatinib 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. Wcześniejszy zabieg chirurgiczny i radioterapia mogą stanowić 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 odstawić 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 przerwania 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, szczególnie uwagę poświęcając pacjentom z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią oraz pacjentom przyjmującym 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 >500 ms. Leczenie lenwatynibem należy wznowić w zmniejszonej dawce 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 i korygować te parametry u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Podczas leczenia należy okresowo monitorować stężenia elektrolitów (magnezu, potasu i wapnia). Należy kontrolować stężenie wapnia we krwi co najmniej raz w miesiącu, a w razie potrzeby należy uzupełniać wapń w trakcie leczenia lenwatynibem. W zależności od stopnia nasilenia, występowania zmian w obrazie EKG oraz utrzymywania się hipokalcemii 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

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki 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 lizy guza (ang. *Tumour lysis syndrome*, TLS)

Lenwatynib może powodować zespół lizy guza, również ze skutkiem śmiertelnym. Czynniki ryzyka obejmują między innymi dużą masę guza, już istniejące zaburzenie czynności nerek oraz odwodnienie. Pacjentów objętych tymi czynnikami ryzyka należy ściśle monitorować i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy też rozważyć profilaktyczne nawadnianie.

Szczególne populacje pacjentów

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatynibu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska lub azjatycka oraz u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Należy zachować ostrożność podczas stosowania 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 leku stosowanego w leczeniu nowotworów. Istnieje ryzyko wystąpienia addytywnej toksyczności, chyba że pomiędzy podaniem leków zachowany zostanie odpowiedni okres pozwalający na eliminację pierwszego leku z organizmu. W badaniach klinicznych minimalny okres pozwalający na usunięcie leku z organizmu wynosił 4 tygodnie.

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

Sód

Produkt leczniczy Lentulil zawiera sód. Jedna kapsułka twarda zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lenwatynib

Chemioterapeutyki

Jednoczesne podawanie lenwatynibu, karboplatyny i paklitakselu nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę żadnej z tych trzech substancji. U pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczenie skojarzone ewerolimusem również nie wpływało znacząco na farmakokinetykę lenwatynibu.

Wpływ lenwatynibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

Badanie interakcji lek-lek u pacjentów onkologicznych wykazało, że stężenia midazolamu

(wrażliwego substratu CYP3A i glikoproteiny P) w osoczu nie zmieniły się pod wpływem lenwatynibu.

U pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczenie skojarzone lenwatynibem również nie wpływało znacząco na farmakokinetykę ewerolimusu. 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 lenwatynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobiety przyjmujące doustne hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo rozpocząć stosowanie mechanicznej metody antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet

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

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lenwatynibu u kobiet w okresie ciąży. Lenwatynib miał działanie toksyczne dla zarodka i teratogenne po podaniu szczurom i królikom (patrz punkt 5.3).

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lenwatynib przenika do mleka ludzkiego. Lenwatynib i jego metabolity przenikają do mleka szczurów (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W związku z tym podawanie lenwatynibu 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

Lenwatynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z działaniami niepożądanymi, takimi jak zmęczenie oraz zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy, powinni zachować ostrożność podczas 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 tętnicze (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 erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (32,7%). Nadciśnienie tętnicze i proteinuria najczęściej występują we wczesnej fazie leczenia lenwatynibem (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 trakcie 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 niedokrwienny (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 zmniejszono dawkę lub odstawiano leczenie u, odpowiednio, 63,1% i 19,5% pacjentów. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do zmniejszenia dawki ($\geq 5\%$ pacjentów) zalicza się nadciśnienie tętnicze, proteinurię, biegunkę, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie apetytu. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do odstawienia leczenia lenwatynibem zalicza się proteinurię, astenię, nadciśnienie tętnicze, epizody mózgowo-naczyniowe, biegunkę oraz zatorowość płucną.

Rak wątrobowokomórkowy

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 30\%$ pacjentów) było nadciśnienie tętnicze (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 epizod mózgowo-naczyniowy (0,4%), oraz niewydolność/zaburzenie czynności nerek (1,4%). U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym częściej występowało zmniejszenie liczby neutrofilii (8,7% pacjentów leczonych lenwatynibem w porównaniu do typów guzów innych niż rak wątrobowokomórkowy (1,4%)), które nie miało związku z zakażeniem, sepsą lub bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.

U 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym podjęto działania w postaci modyfikacji dawki (przerwanie lub zmniejszenie) oraz odstawienia 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 tętnicze, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej i zmniejszenie liczby płytek krwi. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do odstawienia 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 tętnicze (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 erytrodyzestezji 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%), astenia (6%), zmęczenie (6%), hipokaliemia (5,7%), niedokrwistość (5,3%) i proteinuria (5,1%).

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

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

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

Lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego

Profil bezpieczeństwa lenwatinibu w skojarzeniu z pembrolizumabem opiera się na danych pochodzących od 497 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 30\%$ pacjentów) były: biegunka (61,8%), nadciśnienie tętnicze (51,5%), zmęczenie (47,1%), niedoczynność tarczycy (45,1%), zmniejszenie apetytu (42,1%), nudności (39,6%), zapalenie jamy ustnej (36,6%), proteinuria (33,0%), dysfonia (32,8%) i bóle stawów (32,4%).

Najczęstszymi ciężkimi (stopnia ≥ 3 .) działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były: nadciśnienie tętnicze (26,2%), zwiększenie aktywności lipazy (12,9%), biegunka (9,5%), proteinuria (8,0%), zwiększenie aktywności amylazy (7,6%), zmniejszenie masy ciała (7,2%) i zmęczenie (5,2%).

Odstawienie lenwatinibu, pembrolizumabu lub obu leków z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 33,4% pacjentów: u 23,7% – lenwatinibu, a u 12,9% – obu leków. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$) prowadzącymi do odstawienia lenwatinibu, pembrolizumabu lub obu tych leków były: zawał mięśnia sercowego (2,4%), biegunka (2,0%), proteinuria (1,8%) i wysypka (1,4%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do odstawienia lenwatinibu ($\geq 1\%$), były: zawał mięśnia sercowego (2,2%), proteinuria (1,8%) i biegunka (1,0%).

Przerwanie podawania lenwatinibu, pembrolizumabu lub obu leków z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 80,1% pacjentów; podawanie lenwatinibu przerwano u 75,3%, a obu leków – u 38,6% pacjentów. U 68,4% pacjentów zmniejszono dawkę lenwatinibu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) skutkującymi zmniejszeniem dawki lub przerwaniem stosowania lenwatinibu były: biegunka (25,6%), nadciśnienie tętnicze (16,1%), proteinuria (13,7%), zmęczenie (13,1%), zmniejszenie apetytu (10,9%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (10,7%), nudności

(9,7%), astenia (6,6%), zapalenie jamy ustnej (6,2%), zwiększenie aktywności lipazy (5,6%) i wymioty (5,6%).

Lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem w leczeniu raka nerkowokomórkowego

Profil bezpieczeństwa lenwatynibu w skojarzeniu z ewerolimusem opiera się na danych pochodzących od 623 pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 30\%$ pacjentów) były: biegunka (69,0%), zmęczenie (41,9%), nadciśnienie tętnicze (41,7%), zmniejszenie apetytu (41,6%), zapalenie jamy ustnej (40,6%), nudności (38,8%), proteinuria (34,2%), wymioty (32,7%) i zmniejszenie masy ciała (31,3%).

Najczęstszymi ciężkimi (stopnia ≥ 3 .) działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były: nadciśnienie tętnicze (19,3%), biegunka (13,8%), proteinuria (8,8%), zmęczenie (7,1%), zmniejszenie apetytu (6,3%) i zmniejszenie masy ciała (5,8%).

Odstawienie lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 27,0% pacjentów: u 21,7% – lenwatynibu, a u 18,7% – obu leków. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$) prowadzącymi do odstawienia lenwatynibu, ewerolimusu lub obu tych leków były: proteinuria (2,7%), biegunka (1,0%) i zmniejszenie apetytu (1,0%). Działaniem niepożądanym, które najczęściej prowadziło do odstawienia lenwatynibu ($\geq 1\%$), była proteinuria (2,1%).

Przerwanie podawania lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 82,2% pacjentów; spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, podawanie lenwatynibu przerwano u 74,3%, a obu leków – u 71,9%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) skutkującymi zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania lenwatynibu były: biegunka (30,4%), zmęczenie (15,3%), proteinuria (14,7%), zmniejszenie apetytu (13,4%), zapalenie jamy ustnej (13,2%), nudności (10,9%), wymioty (10,2%), nadciśnienie tętnicze (9,2%), astenia (7,9%), zmniejszenie liczby płytek krwi (5,7%) i zmniejszenie masy ciała (5,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony w Tabeli 7. profil bezpieczeństwa lenwatynibu jako monoterapii 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, 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 dotyczących 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 7 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 ostrożne oszacowanie częstości występowania na podstawie poszczególnych 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 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- 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 7.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy, z rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem endometrium 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 Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego ^{*, ‡}	Niedoczynność tarczycy Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego [*] Nadczynność tarczycy
Często		Niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	Niewydolność nadnerczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Hipokalcemia ^{*, ‡} Hipokaliemia [‡] Hipercholesterolemia ^{b, ‡} Hipomagnezemia ^{b, ‡} Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia ^{*, ‡} Hipokaliemia [‡] Hipercholesterolemia ^{b, ‡} Hipomagnezemia ^{b, ‡} Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu
Często	Odwodnienie	Odwodnienie
Rzadko	Zespół lizy guza [†]	Zespół lizy guza [†]
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	Bezsenna	
Często		Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku
Często	Epizod mózgowo-naczyniowy [†]	

Tabela 7.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy, z rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem endometrium leczonych lenwatynibem[§]		
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Lenwatynib w monoterapii	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Niezbyt często	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Osłabienie lub niesprawność pojedynczej kończyny Przemijający napad niedokrwienny	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Epizod mózgowo-naczyniowy [†] Osłabienie lub niesprawność pojedynczej kończyny Przemijający napad niedokrwienny
Zaburzenia serca		
Często	Zawał mięśnia sercowego ^{c,†} Niewydolność serca Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG
Niezbyt często		Zawał mięśnia sercowego ^{c,†} Niewydolność serca Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	Krwotok ^{d,*,†} Nadciśnienie tętnicze ^{e,*} Niedociśnienie	Krwotok ^{d,*,†} Nadciśnienie tętnicze ^{e,*}
Często		Niedociśnienie
Nieznaną	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Dysfonia	Dysfonia
Często	Zatorowość płucna [†]	Zatorowość płucna [†]
Niezbyt często	Odma opłucnowa	Odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^f Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^g Ból w obrębie jamy ustnej ^h Zaparcia Niestrawność Suchość w ustach Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]	Biegunka Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^f Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^g Ból w obrębie jamy ustnej ^h Zaparcia Suchość w ustach Zwiększona aktywność lipazy Zwiększona aktywność amylazy [‡]
Często	Przetoka w odbycie Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki ⁱ Wzdęcia Niestrawność Zapalenie jelita grubego Perforacja przewodu pokarmowego

Tabela 7.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy, z rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem endometrium leczonych lenwatynibem[§]		
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Lenwatynib w monoterapii	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Niezbyt często	Zapalenie trzustki ⁱ Zapalenie jelita grubego	Przetoka w odbycie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{i,*‡} Niedobór albumin we krwi ^{i,*‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^{*‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^{*‡} Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi [‡] Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy [‡]	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{i,*‡} Niedobór albumin we krwi ^{i,*‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^{*‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^{*‡} Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi [‡]
Często	Niewydolność wątroby ^{k,*‡} Encefalopatia wątrobowa ^{l,*‡} Nieprawidłowa czynność wątroby Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Zapalenie pęcherzyka żółciowego Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
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 erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej Wysypka Łysienie	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej Wysypka
Często	Hiperkeratoza	Łysienie
Niezbyt często		Hiperkeratoza
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy	Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn
Często		Ból mięśniowo-szkieletowy
Niezbyt często	Martwica kości szczęki	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Bardzo często	Proteinuria [*] Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi [‡]	Proteinuria [*] Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi [‡]
Często	Niewydolność nerek ^{n,*‡} Zaburzenie czynności nerek [*] Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Niewydolność nerek ^{n,*‡}

Tabela 7.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy, z rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem endometrium leczonych lenwatynibem[§]		
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Lenwatynib w monoterapii	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Niezbyt często	Zespół nerczykowy	Zaburzenie czynności nerek* Zwiększone stężenie mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy	Zmęczenie Astenia 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 7 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 hipomagnezemię 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 tętnicze obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie ortostatyczne, podwyższone ciśnienie krwi.

f: Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, ból w obrębie brzucha, ból w obrębie podbrzusza, ból w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, ból w obrębie układu pokarmowego.

g: Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.

h: Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, glossodynię, ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła oraz 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: hipoalbuminemię 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.

Przedstawiony w Tabeli 8. profil bezpieczeństwa lenwatynibu opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 497 pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z pembrolizumabem, w tym danych z badania 307 (CLEAR), oraz na danych zbiorczych pochodzących od 623 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem.

W Tabeli 8. zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu. Kategorie częstości występowania dla działań niepożądanych stanowią najbardziej ostrożne oszacowanie częstości występowania na podstawie poszczególnych 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 odpowiednich składników terapii skojarzonej.

Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- 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 8.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem[§]			
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)		W skojarzeniu z ewerolimusem	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często		Zakażenia układu moczowego	Zakażenia układu moczowego
Niezbyt często		Ropień krocza	Ropień krocza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często		Trombocytopenia [‡] Limfopenia [‡] Leukopenia [‡] Neutropenia [‡]	Trombocytopenia [‡] Limfopenia [‡] Leukopenia [‡] Neutropenia [‡]
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często		Niedoczynność tarczycy* Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego ^{*,‡}	Niedoczynność tarczycy* Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego ^{*,‡}
Często			Niewydolność nadnerczy
Niezbyt często		Niewydolność nadnerczy	

Tabela 8.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem[§]			
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)		W skojarzeniu z ewerolimusem	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często		Hipokalcemia [‡] Hipokaliemia [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemia ^{*,‡} Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia [‡] Hipokaliemia [‡] Hipomagnezemia [‡] Hipercholesterolemia ^{*,‡} Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu
Często		Odwodnienie	Odwodnienie
Rzadko		Zespół lizy guza [†]	Zespół lizy guza [†]
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		Bezsenna	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często		Ból głowy Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku
Często		Zawroty głowy	
Niezbyt często		Epizod mózgowo-naczyniowy [†] Przemijający napad niedokrwienny	Epizod mózgowo-naczyniowy Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Przemijający napad niedokrwienny
Zaburzenia serca			
Często		Zawał mięśnia sercowego ^{a,†} Niewydolność serca Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	Zawał mięśnia sercowego ^{a,†} Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG
Niezbyt często		Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	Niewydolność serca [†] Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często		Krwotok ^{b,*,†} Nadciśnienie tętnicze ^{c,*}	Krwotok ^{b,*,†} Nadciśnienie tętnicze ^{c,*}
Często		Niedociśnienie	Niedociśnienie
Nieznana		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często		Dysfonia	Dysfonia
Często		Zatorowość płucna Odma opłucnowa	Zatorowość płucna
Niezbyt często			Odma opłucnowa

Tabela 8.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatinibem[§]			
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)		W skojarzeniu z ewerolimusem	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często		Biegunka* Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^d Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^e Ból w obrębie jamy ustnej ^f Zaparcia Niestrawność Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]	Biegunka* Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^d Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^e Ból w obrębie jamy ustnej ^f Zaparcia Niestrawność Suchość w ustach Zwiększona aktywność lipazy [‡] Zwiększona aktywność amylazy [‡]
Często		Suchość w ustach Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki [§] Zapalenie jelita grubego Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego
Niezbyt często		Zapalenie trzustki [§] Przetoka w odbycie Zapalenie jelita grubego	Przetoka w odbycie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często		Niedobór albumin we krwi ^{*, ‡} Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej [‡] Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi [‡]	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi [‡] Niedobór albumin we krwi [‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej [‡] Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi [‡]
Często		Zapalenie pęcherzyka żółciowego Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{*, ‡}	Zapalenie pęcherzyka żółciowego Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy

Tabela 8.: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem[§]			
Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)		W skojarzeniu z ewerolimusem	W skojarzeniu z pembrolizumabem
Niezbyt często		Niewydolność wątroby ^{h, †} Encefalopatia wątrobowa ⁱ	Niewydolność wątroby ^{h†} Encefalopatia wątrobowa ⁱ Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^j
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często		Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej Wysypka	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej Wysypka
Często		Łysienie	Hiperkeratoza Łysienie
Niezbyt często		Hiperkeratoza	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często		Ból pleców Ból stawów	Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy
Często		Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy	
Niezbyt często		Martwica kości szczęki	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często		Proteinuria* Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi [‡]	Proteinuria* Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi [‡]
Często		Niewydolność nerek ^{k, *, †} Zaburzenie czynności nerek* Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Niewydolność nerek ^{k, *} Zwiększone stężenie mocznika we krwi
Niezbyt często			Zespół nerczycowy Zaburzenie czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często		Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy
Często		Złe samopoczucie	Złe samopoczucie
Niezbyt często		Zaburzenia gojenia Przetoka poza układem pokarmowym ^l	Zaburzenia gojenia Przetoka poza układem pokarmowym ^l
Nieznana			

§: Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 8 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: Zawał mięśnia sercowego obejmuje zawał mięśnia sercowego oraz ostry zawał mięśnia sercowego.
- b: Obejmuje wszystkie rodzaje krwotoków:
Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym przyjmujących lenwatynib i pembrolizumab to: krwawienie z nosa, krwimocz, urazy, krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytnicy, krwioplucie, wybroczyny i krwawe stolce.
- c: Nadciśnienie tętnicze obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie krwi rozkurczowe, nadciśnienie ortostatyczne, podwyższone ciśnienie krwi.
- d: Ból w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmuje: dyskomfort w obrębie brzucha, ból w obrębie brzucha, ból w obrębie podbrzusza, ból w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, ból w obrębie układu pokarmowego.
- e: Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.
- f: Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, glossodynię, ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła oraz dyskomfort języka.
- g: Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- h: Niewydolność wątroby obejmuje: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność wątroby i przewlekłą niewydolność wątroby.
- i: Encefalopatia wątrobowa obejmuje: encefalopatię wątrobową, śpiączkę wątrobową, encefalopatię metaboliczną i encefalopatię.
- j: Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby obejmuje: indukowane lekami uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne uszkodzenie wątroby.
- k: Niewydolność nerek obejmuje: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę w obrębie kanalików nerkowych.
- l: 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 podskórne i przetoki w obrębie żeńskich narządów rozrodczych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3. fazy SELECT (patrz punkt 5.1) wystąpienie nadciśnienia tętnicze (w tym nadciśnienie tętnicze, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, podwyższone 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 tętnicze doprowadziło do całkowitego odstawienia leczenia.

Rak wątrobowokomórkowy

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

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) nadciśnienie tętnicze 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 objawu w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab wynosiła 15 dni. Przerwanie podawania dawki, zmniejszenie dawki i odstawienie lenwatynibu zastosowano odpowiednio u 11,6%, 17,7% i 2,0% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 56,3% pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab oraz u 42,6% pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib. Skorygowana o ekspozycję częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 0,65 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem oraz 0,73 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Mediana czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem wynosiła 0,7 miesiąca. Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 28,7% pacjentów z grupy leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem oraz u 19,4% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. U 16,8% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 9,1% przerwano podawanie dawki, a u 11,9% zmniejszono dawkę). W przypadku 0,9% pacjentów nadciśnienie tętnicze doprowadziło do całkowitego odstawienia lenwatynibu.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 42,5% pacjentów (częstość występowania nadciśnienia tętniczego 3. lub 4. stopnia wynosiła 19,7%). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 9,8% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 5,3% zmniejszono dawkę, a u 6,2% przerwano podawanie dawki), natomiast u 0,9% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Mediana czasu do wystąpienia epizodów nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 0,5 miesiąca.

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 wyniosła 6,7 tygodnia. Działania stopnia 3. wystąpiły u 10,7% pacjentów leczonych lenwatynibem, natomiast nie wystąpiły u pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków po przerwaniu podawania 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 odstawienia 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 wystąpiły działania niepożądane 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia działania wyniosła 6,1 tygodnia. W większości przypadków objawy ustąpiły po przerwaniu podawania lub zmniejszeniu dawki; odpowiednio u 6,9% i 2,5% pacjentów. W przypadku 0,6% pacjentów proteinuria doprowadziła do całkowitego odstawienia leczenia.

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. Przerwanie podawania dawki,

zmniejszenie dawki i odstawienie lenwatinibu zastosowano odpowiednio u 6,2%, 7,9% i 1,2% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatinibem i ewerolimusem proteinurię zgłoszono u 34,8% pacjentów (9,0% stopnia ≥ 3). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 15,1% pacjentów z proteinurią dokonano modyfikacji dawki lenwatinibu (u 9,6% zmniejszono dawkę, a u 9,8% przerwano podawanie dawki), natomiast u 2,1% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Mediana czasu do wystąpienia epizodów proteinurii u pacjentów leczonych lenwatinibem i ewerolimusem wynosiła 1,4 miesiąca.

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 lenwatinibem. Działania niepożądane 3. stopnia lub cięższe wystąpiły u 1,9% pacjentów leczonych lenwatinibem.

Rak endometrium

W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) u 18,2% pacjentów leczonych lenwatinibem i pembrolizumabem wystąpiła niewydolność nerek / zaburzenia czynności nerek. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u 4,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 86,0 dnia. Przerwanie podawania dawki, zmniejszenie dawki i odstawienie lenwatinibu zastosowano odpowiednio u 3,0%, 1,7% i 1,2% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatinibem i ewerolimusem u 1,3% wystąpiła niewydolność nerek (0,6% stopnia ≥ 3), a u 5,3% wystąpiło ostre uszkodzenie nerek (2,7% stopnia ≥ 3). Zdarzenia nerkowe zgłoszono u 17,2% pacjentów (u 4,3% stopnia ≥ 3). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 5,5% pacjentów ze zdarzeniem nerkowym dokonano modyfikacji dawki lenwatinibu (u 2,3% zmniejszono dawkę, a u 4,0% przerwano podawanie dawki), natomiast u 1,9% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń nerkowych u pacjentów leczonych lenwatinibem i ewerolimusem wynosiła 3,5 miesiąca.

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 lenwatinibem 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 odstawienie lenwatynibu wystąpiło u 0,2% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem przypadki zaburzenia czynności serca zgłoszono u 3,5% pacjentów (1,8% stopnia ≥ 3 .). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 0,9% pacjentów z zaburzeniem czynności serca dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 0,4% zmniejszono dawkę, a u 0,8% przerwano podawanie dawki), natomiast u 0,6% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności serca u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 3,6 miesiąca.

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 w monoterapii w ramach badań klinicznych wystąpiło 5 przypadków (0,3%) zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (0,2% stopnia 3. lub 4.). We wszystkich przypadkach objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia/podawania dawki lub po odstawieniu 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 przerwano podawanie lenwatynibu.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zgłoszono 1 przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (stopnia 2.), który wystąpił po 1,3 miesiąca leczenia i nie wymagał modyfikacji dawki ani odstawienia leczenia.

Hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

W głównym badaniu klinicznym 3. fazy SELECT (patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z wątrobą 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. Działania niepożądane związane z wątrobą prowadziły do przerwania podawania dawki i zmniejszenia dawki odpowiednio u 4,6% i 2,7% pacjentów, a w przypadku 0,4% pacjentów doprowadziły do całkowitego odstawienia 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 związanymi z hepatotoksycznością były: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (14,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (13,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,1%), niedobór albumin we krwi (9,2%), encefalopatia wątrobowa (8,0%), zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (7,8%) oraz zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi (6,7%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z hepatotoksycznością wynosiła 6,4 tygodnia. Związane z hepatotoksycznością działania stopnia ≥ 3 . wystąpiły 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 wątrobowa (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 przerwania podawania i zmniejszenia dawki odpowiednio u 12,2% i 7,4% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz do trwałego odstawienia 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. Przerwanie podawania dawki, zmniejszenie dawki i odstawienie lenwatynibu zastosowano odpowiednio u 5,2%, 3,0% i 1,2% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z wątrobą w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem były podwyższenie poziomu

enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,9%), aminotransferazy asparaginianowej (11,1%) i stężenia bilirubiny we krwi (4,0%). Podobne zdarzenia wystąpiły w grupie leczonej sunitynibem na poziomie, odpowiednio, 10,3%, 10,9% i 4,4%. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z wątrobą wynosiła 3,0 miesiąca (dowolnego stopnia) w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem oraz 0,7 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem. Skorygowana o ekspozycję częstość występowania hepatotoksyczności wynosiła 0,39 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem oraz 0,46 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem.

Związane z wątrobą działania stopnia 3. wystąpiły u 9,9% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem oraz u 5,3% pacjentów przyjmujących sunitynib. Działania niepożądane związane z wątrobą prowadziły do przerwania podawania i zmniejszenia dawki lenwatynibu odpowiednio u 8,5% i 4,3% pacjentów, a w przypadku 1,1% pacjentów doprowadziły do całkowitego odstawienia lenwatynibu.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z wątrobą były podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,9%), aminotransferazy asparaginianowej (11,4%) i gamma-glutamylotransferazy (2,7%). Związane z wątrobą działania 3. stopnia wystąpiły u 6,1% pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem. Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 6,0% pacjentów ze zdarzeniem związanym z hepatotoksycznością dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 2,8% zmniejszono dawkę, a u 4,2% przerwano podawanie dawki), natomiast u 0,9% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Mediana czasu do wystąpienia działań związanych z wątrobą u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 1,8 miesiąca.

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 w monoterapii w ramach badań 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) tętniczną 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. Przerwanie podawania dawki i odstawienie lenwatynibu zastosowano odpowiednio u 0,2% i 2,0% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) u 5,4% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem zgłoszono przypadki tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (z czego 3,7% było stopnia ≥ 3 .) w porównaniu z 2,1% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem (z czego 0,6% było stopnia ≥ 3 .). Żadne ze zdarzeń nie było śmiertelne. Skorygowana o ekspozycję częstość występowania tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej wynosiła 0,04 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem oraz 0,02 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem.

Najczęściej zgłaszanym przypadkiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem był zawał mięśnia sercowego (3,4%). W grupie leczonej sunitynibem wystąpił jeden przypadek zawału mięśnia sercowego (0,3%). Mediana czasu do wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem wynosiła 10,4 miesiąca.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem przypadki tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej zgłoszono u 2,7% pacjentów (2,2% stopnia ≥ 3). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 0,6% pacjentów z tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (0,6% przerwanie podawania dawki), natomiast trwale odstawiono leczenie u 1,5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanym przypadkiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie leczonej lenwatynibem i ewerolimusem był zawał mięśnia sercowego (1,3%). Mediana czasu do wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 6,8 miesiąca.

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 o $\geq 0,75\%$ więcej 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%), krwiaki (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. Pomiedzy 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 odstawienia 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 REFLECT (patrz punkt 5.1) krwotok zgłoszono o 24,6% pacjentów, przy czym 5,0% było stopnia ≥ 3 . Działania niepożądane 3. stopnia wystąpiły u 3,4% pacjentów, działania niepożądane 4. stopnia wystąpiły u 0,2%, a 7 pacjentów (1,5%) doznało działań 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% odstawiono leczenie.

We wszystkich badaniach klinicznych, w których 1327 pacjentów otrzymało lenwatynib w 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 wynosiła 65,0 dnia. Przerwanie podawania dawki, zmniejszenie dawki i odstawienie lenwatynibu zastosowano odpowiednio u 1,7%, 1,2% i 1,7% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zdarzenia krwotoczne zgłoszono u 28,6% pacjentów (3,2% stopnia ≥ 3). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 4,9% pacjentów z krwotokiem dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 4,2% przerwano podawanie dawki, a u 0,8% zmniejszono dawkę), natomiast u 0,6% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Najczęściej zgłaszanymi przypadkami zdarzeń krwotocznych w grupie leczonej lenwatynibem i ewerolimusem były krwawienie z nosa (19,4%) i krwiomocz (4,2%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 1,9 miesiąca.

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 po zastosowaniu terapii wspomagającej działania ustąpiły bez przerywania podawania lub zmniejszenia dawki. Przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki konieczne było odpowiednio u 1,5% oraz 1,1% pacjentów. W przypadku 1 pacjenta z hipokalcemią stopnia 4. konieczne było całkowite odstawienie 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 przerywania podawania lenwatynibu z powodu hipokalcemii doszło u jednego pacjenta (0,2%). Nie było przypadków zmniejszenia dawki ani odstawienia 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 dnia. Nie zgłoszono modyfikacji dawki lenwatynibu.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wystąpienie hipokalcemii zgłoszono u 4,8% pacjentów (1,1% stopnia ≥ 3). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 0,8% pacjentów z hipokalcemią dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 0,6% przerwano podawanie dawki, a u 0,4% zmniejszono dawkę), natomiast u żadnego pacjenta nie odstawiono trwale leczenia. Mediana czasu do wystąpienia hipokalcemii u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 2,9 miesiąca.

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 dnia. Odstawienie lenwatynibu zastosowano 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. Przerwanie podawania dawki i odstawienie lenwatynibu zastosowano odpowiednio u 0,5% i 3,0% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem występowanie perforacji przewodu pokarmowego zgłoszono u 3,7% pacjentów (2,9% stopnia ≥ 3). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 2,1% pacjentów z perforacją przewodu pokarmowego dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 1,5% przerwano podawanie dawki, a u 0,6% zmniejszono dawkę), natomiast u 1,1% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Mediana czasu do wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 3,6 miesiąca.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zdarzenia związane z tworzeniem się przetoki zgłoszono u 1,0% pacjentów (0,5% stopnia ≥ 3). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 0,8% pacjentów z perforacją przewodu pokarmowego dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 0,8% przerwano podawanie dawki), natomiast u 0,4% pacjentów trwale odstawiono leczenie. Mediana czasu do wytworzenia się przetoki u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 3,7 miesiąca.

Przetoka poza układem pokarmowym (patrz punkt 4.4)

Podawanie lenwatynibu wiązano z przypadkami przetoki, w tym ze skutkiem śmiertelnym. Powstawanie przetok w narządach innych niż żołądek i jelita zgłaszano po podawaniu lenwatynibu 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 około 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 do 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. Przerwanie podawania dawki i zmniejszenie dawki lenwatynibu zastosowano odpowiednio u 0,2% i 0,5% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wydłużenie odstępu QTcF o ponad 60 ms zgłoszono u 9,8% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i ewerolimusem. Przypadki wydłużenia odstępu QTc do ponad 500 ms stanowiły 3,3% w grupie leczonej lenwatynibem i ewerolimusem. Mediana czasu do wystąpienia wydłużenia odstępu QT u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 3,0 miesiąca.

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 badanie 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. Przerwanie podawania dawki i zmniejszenie dawki lenwatynibu zastosowano 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 . Przerwanie podawania dawki wystąpiło u 0,2% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) niedoczynność tarczycy wystąpiła u 47,2% pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab oraz u 26,5% pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib. Skorygowana o ekspozycję częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 0,39 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem oraz 0,33 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Zasadniczo, większość przypadków niedoczynności tarczycy w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem była stopnia 1. lub 2. Niedoczynność tarczycy stopnia 3.

zgłoszono u 1,4% pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib i pembrolizumab, natomiast w grupie otrzymującej sunitynib nie odnotowano żadnego przypadku. Na początku badania 90,0% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem oraz 93,1% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem miało wyjściowe poziomy TSH poniżej lub równe górnej granicy normy. Podwyższenie poziomu TSH powyżej górnej granicy normy zaobserwowano u 85,0% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu z 65,6% pacjentów leczonych sunitynibem. Wśród pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem z powodu niedoczynności tarczycy zmodyfikowano dawkę lenwatynibu (zmniejszono dawkę lub przerwano jej podawanie) u 2,6%, natomiast odstawiono leczenie lenwatynibem u 1 pacjenta.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem niedoczynność tarczycy wystąpiła u 24,1% pacjentów. Zasadniczo, większość przypadków niedoczynności tarczycy była stopnia 1. lub 2. Niedoczynność tarczycy stopnia 3. zgłoszono u 0,3% pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib i ewerolimus. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy u pacjentów leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wynosiła 2,7 miesiąca. Na początku badania 83,0% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i ewerolimusem miało wyjściowe poziomy TSH poniżej lub równe górnej granicy normy. Zwiększenie stężenia TSH powyżej wartości górnej granicy normy stwierdzono po punkcie wyjściowym u 71,3% pacjentów, którym podawano lenwatynib i ewerolimus. Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 1,3% pacjentów z niedoczynnością tarczycy dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 0,4% zmniejszono dawkę, a u 0,9% przerwano podawanie dawki). Nie zgłoszono żadnego przypadku odstawienia leczenia.

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 .). Przerwanie podawania dawki, zmniejszenie dawki i odstawienie lenwatynibu zastosowano odpowiednio u 10,6%, 11,1% i 1,2% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem wystąpienie biegunki zgłoszono u 69,0% pacjentów (13,8% stopnia ≥ 3 .). Spośród pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leków, u 30,4% pacjentów dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (u 17,7% przerwano podawanie dawki, a u 19,6% zmniejszono dawkę), natomiast u 0,6% pacjentów trwale odstawiono leczenie.

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 odstawiło 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 7 pacjentów (5,5%) z mięsakiem wrzecionowatokomórkowym, mięsakiem niezróżnicowanym, RMS, złośliwym guzem osłonki nerwu obwodowego, mięsakiem maziówkowym, rakiem wrzecionowatokomórkowym i złośliwym guzem kostniejącym włóknisto-mięśniowym; u wszystkich 7 pacjentów występowały przerzuty do płuc lub choroba pierwotna w ścianie klatki piersiowej lub jamie opłucnej na początku badania. W badaniach 216, 230 i 231 żaden pacjent nie odstawił leczenia 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 proteinuria.

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

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

Inne szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Rak zróżnicowany tarczycy

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

Rak wątrobowokomórkowy

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat bardziej prawdopodobne było wystąpienie nadciśnienia tętniczego, proteinurii, 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 nadciśnienia tętniczego stopnia ≥ 3 . (wzrost o $\geq 10\%$ w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat).

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) proteinuria występowała częściej ($\geq 10\%$ różnicy) niż u młodszych pacjentów (< 65 lat).

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) obniżona liczba płytek krwi, zmniejszona masa ciała, proteinuria i nadciśnienie tętnicze występowały częściej (różnica $\geq 10\%$) niż u młodszych pacjentów (< 65 lat).

Płeć

Rak zróżnicowany tarczycy

U kobiet częstość występowania nadciśnienia tętniczego (w tym nadciśnienie tętnicze stopnia 3. do 4.), proteinurii oraz zespołu erytrodyzestezji 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 tętniczego, 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.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR u mężczyzn przypadki biegunki były częstsze ($\geq 10\%$ różnicy) niż u kobiet.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem u kobiet częstość występowania nudności, wymiotów, astenii i nadciśnienia tętniczego była wyższa (różnica $\geq 10\%$) niż u mężczyzn.

Pochodzenie etniczne

Rak zróżnicowany tarczycy

U Azjatów częstość występowania obrzęków obwodowych, nadciśnienia tętniczego, zmęczenia, erytrodyzestezji 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, astenii, bólu brzucha, bólu w obrębie kończyn oraz suchości jamy ustnej. U większego odsetka Azjatów zmniejszono dawkę lenwatylibu w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki oraz średnia dawka dobowe były mniejsze niż w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej.

Rak wątrobowokomórkowy

U Azjatów częstsze było występowanie proteinurii, zmniejszonej liczby neutrofilii, zmniejszonej liczby płytek krwi, zmniejszonej liczby białych krwinek i erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej 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 neutrofilii, zapalenia jamy ustnej, zmniejszonej liczby płytek krwi, proteinurii i 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, hipomagnezemia, zawrotów głowy, astenii i zmęczenia.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR u Azjatów częstsze (różnica $\geq 10\%$) było występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, proteinurii i niedoczynności tarczycy (w tym zwiększonego stężenia hormonu tarczycowego we krwi) w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej, podczas gdy u pacjentów rasy kaukaskiej częstsze były przypadki zmęczenia, nudności, bólu stawów, wymiotów i astenii.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatylibem i ewerolimusem u Azjatów częstsze (różnica $\geq 10\%$) było występowanie niedoczynności tarczycy, zapalenia jamy ustnej, zmniejszenia liczby płytek krwi, proteinurii, dysfonii, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej i nadciśnienia tętniczego, podczas gdy u pacjentów rasy kaukaskiej częściej występowały nudności, astenia, zmęczenie i hipercholesterolemia.

Nadciśnienie tętnicze w punkcie początkowym

Rak zróżnicowany tarczycy

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w punkcie początkowym częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4., takich jak nadciśnienie tętnicze, 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.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w punkcie początkowym częstość występowania proteinurii była większa niż u pacjentów nadciśnienia bez tętniczego w punkcie

początkowym.

Cukrzyca w punkcie początkowym

Rak nerkowokomórkowy

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem u pacjentów z cukrzycą w punkcie początkowym częstość występowania proteinurii była wyższa (różnica $\geq 10\%$) niż u pacjentów bez cukrzycy w punkcie początkowym.

Zaburzenie czynności wątroby

Rak zróżnicowany tarczycy

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

Rak wątrobowokomórkowy

U pacjentów z wynikiem 6 wg skali Child-Pugha (CP) w punkcie wyjściowym badania (około 20% pacjentów w badaniu REFLECT) częstsze było występowanie zmniejszenia apetytu, zmęczenia, proteinurii, 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.

Rak nerkowokomórkowy

Istnieją ograniczone dane dotyczące zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

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 tętnicze, proteinuria, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, obrzęki obwodowe, trombocytopenia, odwodnienie, wydłużony odstęp QT, niedoczynność tarczycy, hiponatremia, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi 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, proteinurii i encefalopatii wątrobowej. U takich pacjentów częstsze było również występowanie reakcji ze strony nerek oraz tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Rak nerkowokomórkowy

Wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem u pacjentów, u których w punkcie wyjściowym występowały zaburzenia czynności nerek, częstsze było występowanie trombocytopenii i zmniejszenia liczby płytek krwi w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

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. Występowała również tendencja w kierunku wyższej częstości występowania zmniejszenia apetytu stopnia 3. lub 4.

Rak nerkowokomórkowy

Wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatinibem i ewerolimusem u pacjentów o małej masie ciała (<60 kg) częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi i nadciśnienia tętniczego była wyższa (różnica $\geq 10\%$).

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Największe dawki dobowe lenwatinibu, które były badane w warunkach klinicznych to 32 mg oraz 40 mg. W trakcie 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 tętnicze, nudności, biegunka, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, proteinuria, ból głowy oraz zaostrzenie zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Zgłaszano również przypadki przedawkowania lenwatinibu, kiedy podano pojedynczą dawkę 6 do 10 razy wyższą niż zalecana dawka dobowa. W tych przypadkach wystąpiły działania niepożądane spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla lenwatinibu (tj. niewydolność nerek i serca) lub nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

Objawy i zalecane postępowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum do zastosowania w przypadku przedawkowania lenwatinibu. W przypadku podejrzewania przedawkowania, podawanie lenwatinibu 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

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

Mechanizm działania

Lenwatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonna 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 receptorów dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptorów 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 każdą z tych leków osobno.

Lenwatinib i ewerolimus w skojarzeniu wykazują zwiększoną aktywność przeciwingienną i przeciwnowotworową, o czym świadczy większe niż w przypadku każdej z tych substancji osobno zmniejszenie proliferacji ludzkich komórek śródbłonna, tworzenia rurek i sygnalizacji VEGF *in vitro* oraz objętości guza w mysich modelach ksenograftów ludzkiego raka nerkowokomórkowego.

Chociaż nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatinibu, postuluje się, że mechanizm działania w leczeniu nadciśnienia tętniczego opiera się na hamowaniu VEGFR2 w komórkach śródbłonna 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.

Nie zbadano bezpośrednio mechanizmu działania nasilającego hipercholesterolemię w przypadku podawania lenwatinibu i ewerolimusu w skojarzeniu i nie jest on w pełni wyjaśniony.

Chociaż nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatinibu i ewerolimusu w skojarzeniu, postuluje się, że mechanizm działania nasilającego biegunkę opiera się na upośledzeniu czynności jelit związanych z mechanizmem działania poszczególnych leków – hamowaniem VEGF/VEGFR i c-KIT przez lenwatinib w połączeniu z hamowaniem mTOR/NHE3 przez ewerolimus.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak zróżnicowany tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie kliniczne SELECT było wielośrodkowym, 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 trakcie 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 pod względem wieku (≤ 65 lat lub > 65 lat). Głównym kryterium oceny skuteczności był czas przeżycia wolnego od 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 kryteriów oceny skuteczności zaliczała się całkowita odpowiedź na leczenie oraz przeżycie całkowite. Pacjenci przyjmujący placebo mogli wnieść o rozpoczęcie leczenia lenwatynibem w momencie potwierdzonej progresji choroby.

Spełniający warunki pacjenci z mierzalną chorobą zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 zostali randomizowani 2:1 do grupy otrzymujących lenwatynib 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 pęcherzykowego tarczycy, włączając w to rak z komórkami Hürthla 14,8% oraz rak jasnokomórkowy 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.

Wskaźnik obiektywnej 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 gdy w grupie pacjentów przyjmujących placebo nie uzyskano odpowiedzi całkowitej u żadnego z pacjentów, a u 2 pacjentów (1,5%) obserwowano odpowiedź częściową.

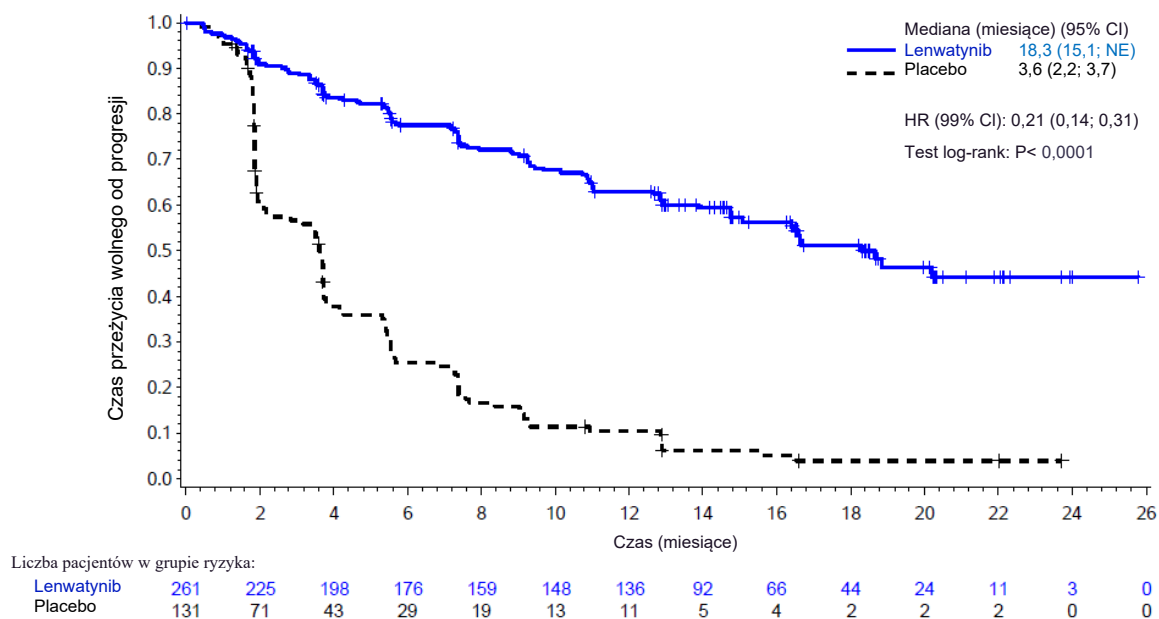
Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 2,8 miesiąca. Mediana czasu do obiektywnej odpowiedzi wynosiła 2,0 miesiąca (95% CI: 1,9, 3,5). Jednakże, spośród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa na lenwatynib, u 70,4% obserwowano rozwój odpowiedzi po 30 dniach lub w trakcie 30 dni podczas podawania 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 trakcie 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 9.: Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy		
	Lenwatynib N=261	Placebo N=131
Czas przeżycia wolnego od progresji^a		
Liczba pacjentów, u których wystąpiła	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediana czasu wolnego od progresji w	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 skierowanego na VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Liczba pacjentów, u których wystąpiła	76	88
Mediana czasu wolnego od progresji w	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	66 (25,3)	27 (20,6)
Liczba pacjentów, u których wystąpiła	31	25
Mediana czasu wolnego od progresji w	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi^a		
Liczba pacjentów, u których wystąpiła	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	4	0
Liczba pacjentów, u których wystąpiła	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 trwania odpowiedzi ^d w miesiącach, mediana (95% CI)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Przeżycie całkowite		
Liczba przypadków śmierci (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediana czasu całkowitego przeżycia w	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	
<p>CI, przedział ufności; NE, nieoznaczalne; OS, przeżycie całkowite; PFS, czas przeżycia wolnego od progresji; model RPSFT (ang. <i>model rank preserving structural failure time</i>) metoda korekty pozwalająca uwzględnić efekt przejścia między interwencjami w badaniu; VEGF/VEGFR, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego / receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego.</p> <p>a: Niezależna ocena radiologiczna.</p> <p>b: Stratyfikacja pod względem regionu (Europa vs. Ameryka Północna vs. Inne), wieku (≤ 65 lat vs. > 65 lat) oraz wcześniejszych terapii skierowanych na VEGF/VEGFR (0 vs. 1).</p> <p>c: Ocena z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.</p> <p>d: Ocena z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; 95% przedział ufności został utworzony z wykorzystaniem uogólnionej metody Brookmeyera i Crowleya u pacjentów z najsilniejszą odpowiedzią w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej.</p> <p>e: Nie skorygowano na wpływ przejścia.</p>		

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



CI: przedział ufności; NE: nieoznaczalne.

Rak wątrobowokomórkowy

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

Zrandomizowano łącznie 954 pacjentów w proporcji 1:1 do otrzymywania albo lenwatinibu (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 zajęta 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 lenwatinib 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%
- Wczesniejsze leczenie: resekcja wątroby (28%), radioterapia (11%), leczenie miejscowe, w tym (chemo)embolizacja przektętnicza (52%), ablacja falami radiowymi (21%) i wstrzykiwanie etanolu podskórnice (4%).

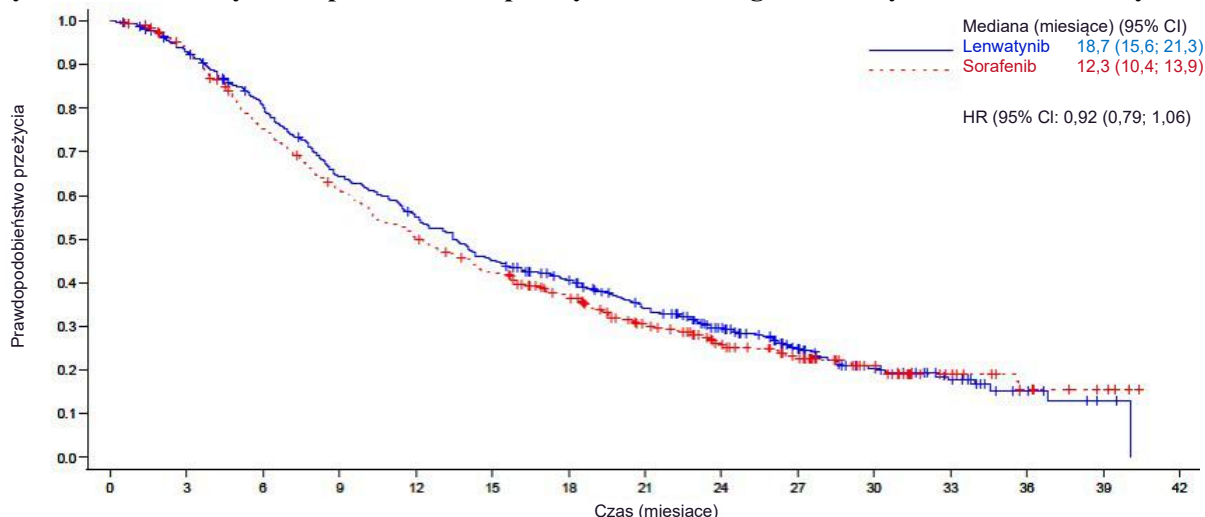
Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Lenwatinib wykazał wyniki w zakresie OS nie gorsze niż sorafenib przy HR = 0,92 [95% CI (0,79, 1,06)] i medianę OS wynoszącą 13,6 miesięcy w porównaniu z 12,3 miesiąca (patrz Tabela 10 i Ryc. 2). Wyniki dla zastępczych punktów końcowych (PFS i ORR) zostały ukazane w Tabeli 10 poniżej.

Tabela 10.: Wyniki skuteczności z badania REFLECT u pacjentów z rakiem				
	Współczynnik ryzyka^{a, b}		Mediana (95% CI)^c	
Parametr skuteczności	(95% CI)	Wartość P^d	Lenwatinib (N=478)	Sorafenib (N=476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	ND	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFSg (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Procentowo (95% CI)	
ORR ^{e, f, g} (mRECIST)	ND	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Data odcięcia dla danych: 13 listopada 2016 r.

- Współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla lenwatinibu w porównaniu z sorafenibem, w oparciu o model Coxa, z włączeniem grupy leczenia jako czynnika.
- Stratyfikacja według regionów (Region 1: Azja i Pacyfik; 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).
- Wyniki oparte są na odpowiedziach potwierdzonych i niepotwierdzonych.
- Wartość P dla testu wyższości lenwatinibu nad sorafenibem.
- Kwartyle z estymacji metodą Kaplana-Meiera, a 95% CI z estymacji uogólnioną metodą Brookmeyera Crowleya.
- Wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub częściowa).
- Według analizy retrospektywnej niezależnego przeglądu radiologicznego. Mediana czasu trwania odpowiedzi obiektywnej wynosiła 7,3 (95% CI 5,6; 7,4) miesiąca dla grupy lenwatinibu i 6,2 (95% CI 3,7; 11,2) miesiąca dla grupy sorafenibu.

Rycina 2.: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego – rak wątrobowokomórkowy



Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

Lenwatynib	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-Meiera i 95% przedziału ufności została sporządzona uogólnioną metodą Brookmeyera i Crowleya.
4. HR uzyskano z estymacji z modelu proporcjonalnego ryzyka 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 lenwatynibu 3,7 miesiąca (Q1: 1,8; Q3: 7,4) w grupie sorafenibu.

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

Rak endometrium

Skuteczność lenwatynibu 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 mięśniakiem endometrium (w tym z rakiem mięśniakiem), 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:

- lenwatynib 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 lenwatynibem 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 lenwatynibem 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 lenwatynibu 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).

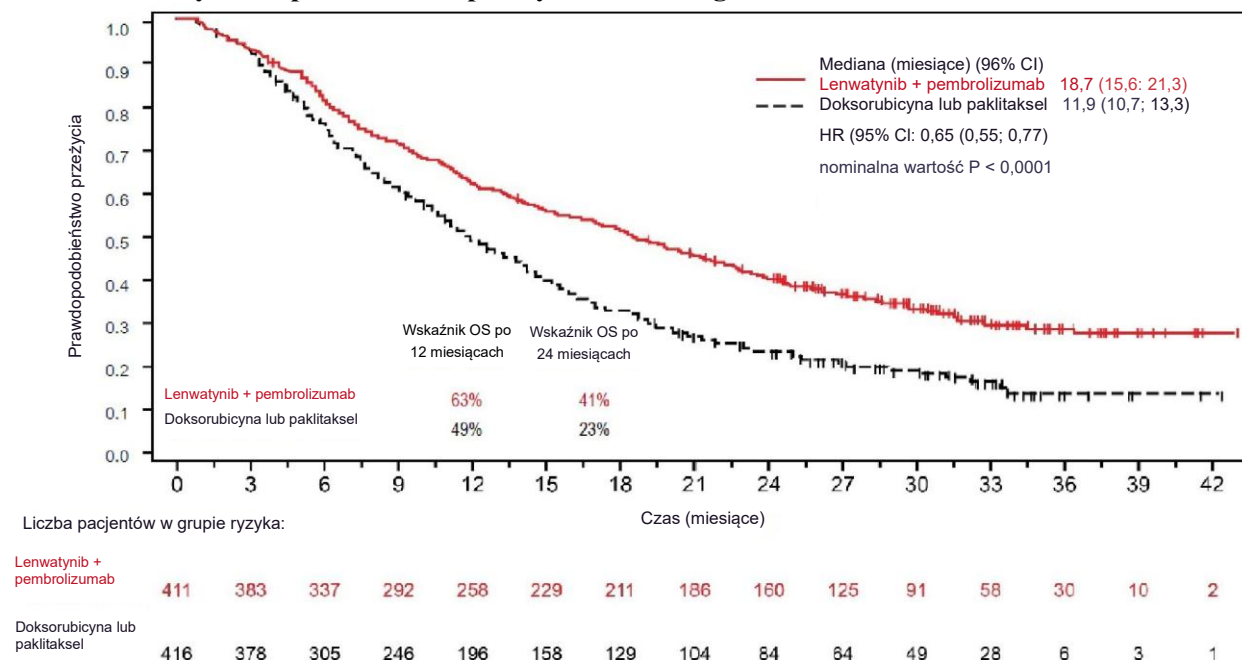
Pierwszorzędowymi kryteriami oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) (oceniane przez niezależną komisję w warunkach zaślepienia z zastosowaniem kryteriów RECIST 1.1). Drugorzędowe kryteria oceny skuteczności obejmowały wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (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 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla końcowej analizy OS i okresowej analizy PFS przedstawiono odpowiednio na Rycinach 3 i 4.

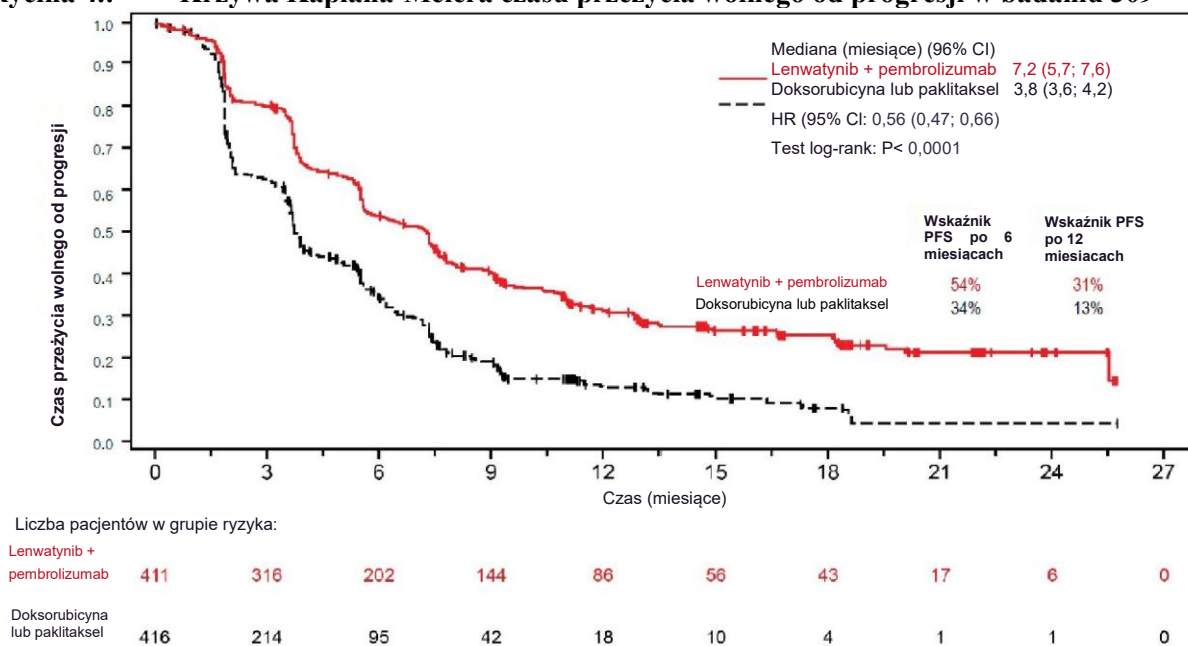
Tabela 11.: Wyniki skuteczności z badania 309 u pacjentów z rakiem endometrium		
Punkt końcowy	Lenwatinib z pembrolizumabem N=411	Dokсорubicyna lub paklitaksel N=416
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	276 (67%)	329 (79%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 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+)
<p>a. W oparciu o stratyfikowany model regresji Coxa.</p> <p>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 lenwatinibu i pembrolizumabu z dokсорubicyną lub paklitakselem (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75], wartość P <0,0001).</p> <p>c. Jednostronna wartość P w oparciu o stratyfikowany test log-rank.</p> <p>d. We wstępnie określonej analizie okresowej.</p> <p>e. Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa.</p> <p>f. W oparciu o metodę Miettinenę i Nurminena, w stratyfikacji według skali sprawności ECOG, regionu geograficznego i przebytego napromieniania miednicy.</p> <p>g. W oparciu o estymację metodą Kaplana-Meiera.</p>		

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



* W oparciu o analizę końcową zależną od protokołu

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



Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (w skojarzeniu z pembrolizumabem)

Skuteczność lenwatinibu w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszego rzutu była badana w badaniu 307 (CLEAR), wielośrodowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym, do którego włączono 1069 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym, w tym innymi cechami histologicznymi, takimi jak struktury mięsakowate i brodawkowate. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1. Do udziału w badaniu nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji. Pacjenci byli randomizowani do grup stratyfikowanych pod względem regionu geograficznego (Ameryka Północna i Europa Zachodnia w porównaniu do „reszty

świata”) oraz do grup prognostycznych ośrodka Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC (ryzyko korzystne, umiarkowane, niekorzystne).

Pacjentów randomizowano do leczenia lenwatynibem w dawce 20 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg dożylnie co 3 tygodnie (n=355) lub lenwatynibem w dawce 18 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z ewerolimusem 5 mg doustnie raz na dobę (n=357) lub sunitynibem w dawce 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie przerywano leczenie na 2 tygodnie (n=357). U wszystkich pacjentów w ramieniu lenwatynibu i pembrolizumabu rozpoczęto podawanie lenwatynibu w dawce 20 mg doustnie raz na dobę. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki lenwatynibu wynosiła 1,9 miesiąca. Mediana średniej dobowej dawki lenwatynibu wynosiła 14 mg. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby stwierdzonej przez badacza i potwierdzonej przez niezależny komitet ds. oceny radiologicznej (IRC) z wykorzystaniem Kryteriów Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych (RECIST, ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) wersja 1.1. Dopuszczono podawanie lenwatynibu z pembrolizumabem po progresji choroby określonej według kryteriów RECIST, jeśli pacjent był stabilny klinicznie i badacz uznał, że odnosi korzyści kliniczne. Podawanie pembrolizumabu kontynuowano przez okres do 24 miesięcy, natomiast leczenie lenwatynibem można było kontynuować po upływie 24 miesięcy. Ocena stanu guza była przeprowadzana w punkcie początkowym badania, a następnie co 8 tygodni.

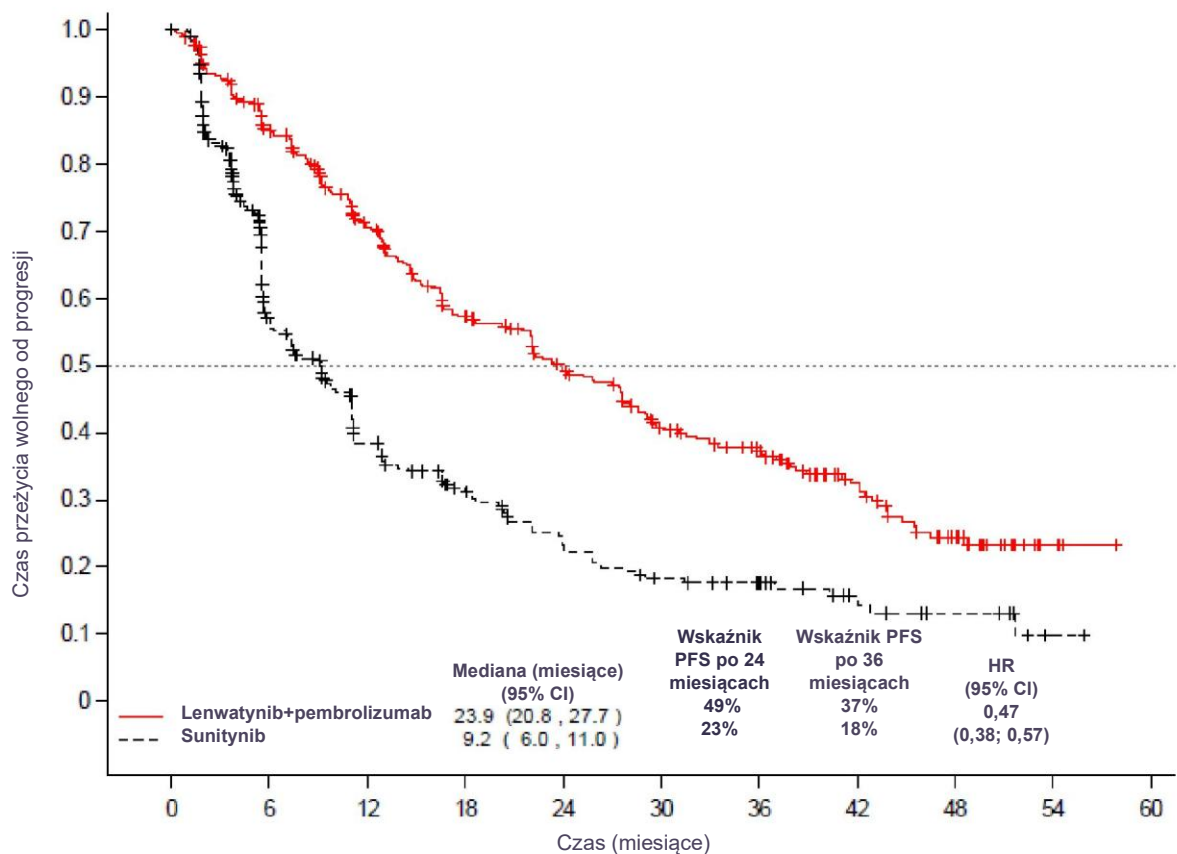
Charakterystyka badanej populacji (355 pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem z pembrolizumabem i 357 w grupie leczonej sunitynibem) była następująca: mediana wieku 62 lata (zakres: od 29 do 88 lat); 41% w wieku 65 lub starszych, 74% mężczyźni; 75% biali, 21% Azjaci, 1% rasa czarna i 2% inne rasy; 17% i 83% pacjentów miało wyjściowy wynik w skali sprawności KPS odpowiednio od 70 do 80 i od 90 do 100; rozkład pacjentów według kategorii ryzyka IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) to 33% korzystne, 56% umiarkowane i 10% niekorzystne, a grupy prognostyczne MSKCC to 27% korzystne, 64% umiarkowane i 9% niekorzystne. U 99% pacjentów występowała choroba przerzutowa, a u 1% choroba miejscowo zaawansowana. Najczęstszymi miejscami przerzutów u pacjentów były płuca (69%), węzły chłonne (46%) i kości (26%).

Pierwszorzędownym kryterium oceny skuteczności był czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) w oparciu o kryteria RECIST 1.1 według IRC. Kluczowe drugorzędowe kryteria oceny skuteczności obejmowały całkowite przeżycie (OS) i wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR). Lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem wykazał statystycznie istotną poprawę wskaźników PFS, OS i ORR w porównaniu z sunitynibem we wstępnie określonej analizie okresowej (analizie końcowej dla PFS). Mediana PFS dla lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosiła 23,9 miesiąca (95% CI: 20,8; 27,7) w porównaniu do 9,2 miesiąca (95% CI: 6,0; 11,0) w przypadku sunitynibu, z HR 0,39 (95% CI: 0,32; 0,49], wartość $P < 0,0001$). HR dla OS wynosił 0,66 (95% CI: 0,49; 0,88; wartość $P = 0,0049$) z medianą czasu obserwacji w odniesieniu do OS wynoszącą 26,5 miesiąca i medianą czasu trwania leczenia lenwatynibem i pembrolizumabem wynoszącą 17,0 miesiąca. Wskaźnik ORR dla lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosił 71% (95% CI: 66, 76) vs. 36% (95% CI: 31, 41) wartość $P < 0,0001$ dla sunitynibu. Wyniki skuteczności w zakresie PFS, OS i ORR w analizie końcowej zależnej od protokołu (mediana czasu obserwacji 49,4 miesiąca) podsumowano w Tabeli 12, na Rycinie 5 i Rycinie 6. Wyniki dotyczące czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) były spójne we wcześniej określonych podgrupach, grupach prognostycznych MSKCC i z uwzględnieniem statusu ekspresji guza PD-L1. Wyniki skuteczności w podziale na grupy prognostyczne MSKCC podsumowano w Tabeli 13.

Końcowej analizie OS nie skorygowano w celu uwzględnienia późniejszych terapii, przy czym 195/357 (54,6%) pacjentów w grupie leczonej sunitynibem i 56/355 (15,8%) pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem otrzymało późniejszą terapię anty-PD-1/PD-L1.

Tabela 12.: Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym według IRC w badaniu CLEAR		
	Lenwatynib 20 mg z pembrolizumabem 200 mg	Sunitynib 50 mg N=357
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)*		
Liczba zdarzeń, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b,c}	0,47 (0,38; 0,57)	
Wartość P ^c	<0,0001	
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba przypadków śmierci, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI) ^{b,c}	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{b,c}	0,79 (0,63; 0,99)	
Wartość P ^c	0,0424	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (potwierdzony)		
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(95% CI)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
Liczba pacjentów, u których wystąpiła	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiła	188 (53,0%)	114 (32%)
Wartość P	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi^a		
Mediana w miesiącach (zakres)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)
Oceny guza oparto na kryteriach RECIST 1.1; tylko odpowiedzi potwierdzone uwzględniono na potrzeby wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR). Data odcięcia danych (DCO) = 31 lipca 2022 r. CI = przedział ufności; NE = nieoznaczalne		
* W pierwotnej analizie PFS uwzględniono ucięcie danych w przypadku podjęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dotyczące PFS były spójne zarówno w przypadku ucięcia danych, jak i bez ucięcia danych.		
a. Kwartyle z estymacji metodą Kaplana-Meiera.		
b. Współczynnik ryzyka w oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa, z włączeniem grupy leczenia jako czynnika. W przypadku remisji stosowano metodę Efrona.		
c. Stratyfikacja według regionów geograficznych (Region 1: Ameryka Północna i Europa Zachodnia, Region 2: reszta świata) oraz grup prognostycznych MSKCC (ryzyko korzystne, umiarkowane, niekorzystne) w systemie in IxRS. Nominalna dwustronna wartość P w oparciu o stratyfikowany test log-rank.		
d. Nominalna dwustronna wartość P w oparciu o stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). We wcześniejszej, wstępnie określonej analizie końcowej ORR (mediana czasu obserwacji 17,3 miesiąca) osiągnięto statystycznie istotną przewagę pod względem ORR w przypadku stosowania lenwatynibu z pembrolizumabem w porównaniu z leczeniem sunitynibem (iloraz szans: 3,84 (95% CI: 2,81; 5,26), wartość P <0,0001).		

Rycina 5.: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu CLEAR*



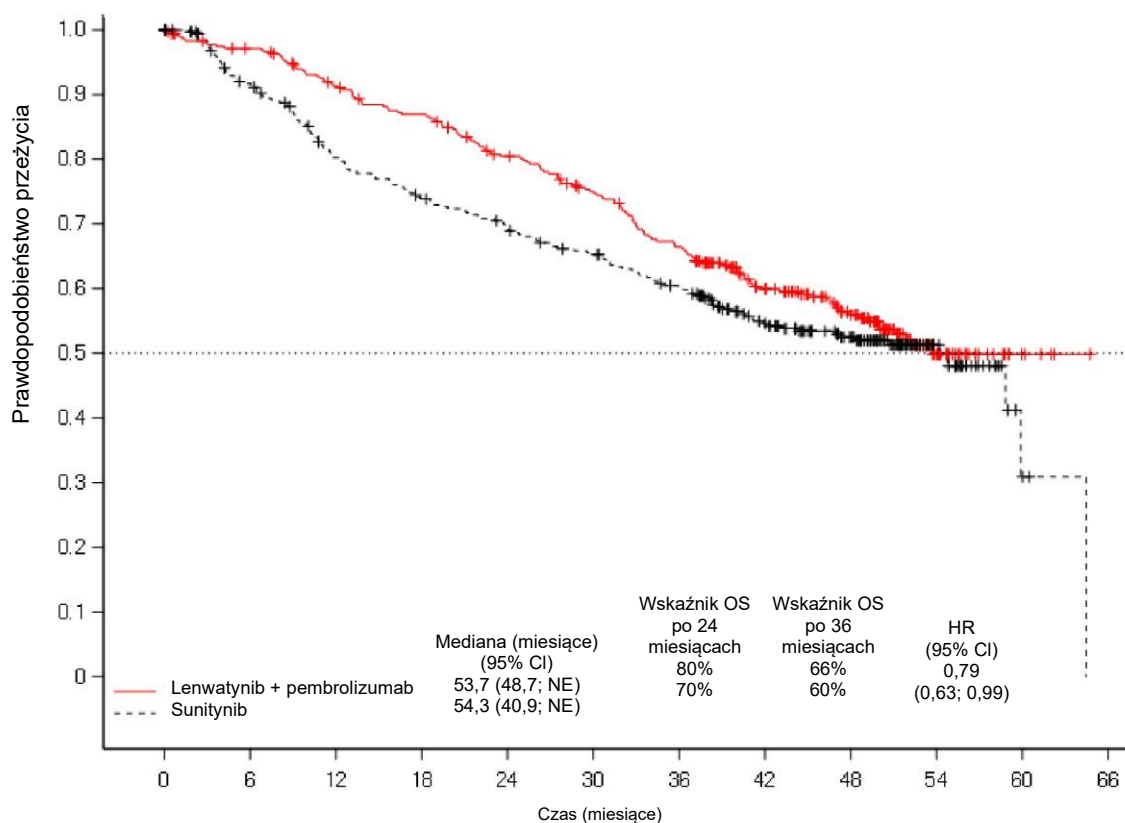
Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

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

DCO: 31 lipca 2022 r.

* W oparciu o zaktualizowaną analizę PFS przeprowadzoną w czasie zależnej od protokołu końcowej analizy OS.

Rycina 6.: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu CLEAR*



Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

Lenwatinib+ Pembrolizumab	355	338	313	296	268	245	216	158	117	34	5	0
Sunitynib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

NE = Nieoznaczalne.

DCO: 31 lipca 2022 r.

* W oparciu o analizę końcową OS zależną od protokołu

W badaniu CLEAR nie oceniano skuteczności w poszczególnych podgrupach. Tabela 13 podsumowuje miary skuteczności w podziale na grupy prognostyczne MSKCC w oparciu o końcową analizę OS przy medianie obserwacji wynoszącej 49,4 miesiąca.

Tabela 13.: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CLEAR w podziale na grupy prognostyczne MSKCC

	Lenwatinib + pembrolizumab (N=355)		Sunitynib (N=357)		Lenwatinib + pembrolizumab vs. sunitynib
	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) według IRC^a					PFS HR (95% CI)
Korzystne	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Umiarkowane	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Niekorzystne	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Przeżycie całkowite (OS)^a					OS HR (95% CI)
Korzystne	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)

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

^a Mediana okresu obserwacji 49,4 miesiąca (DCO – 31 lipca 2022 r.)

Otwarte, jednoramienne badanie fazy 2.

Dostępne są dodatkowe dane z otwartego, jednoramiennego badania fazy 2. KEYNOTE-B61 dotyczącego lenwatinibu (20 mg OD) w skojarzeniu z pembrolizumabem (400 mg co 6 tygodni) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, o wariacie histopatologicznym innym niż jasnokomórkowy (n=158), w tym 59% brodawkowaty, 18% chromofobowy, 4% z translokacją, 1% rdzeniasty, 13% niesklasyfikowany i 6% inne. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) wyniósł 50,6% (95% CI (42,6; 58,7)), a mediana czasu odpowiedzi – 19,5 miesiąca (95% CI 15,3; NR).

Leczenie drugiego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (w skojarzeniu z ewerolimusem)

Przeprowadzono wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie 205 w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności lenwatinibu podawanego samodzielnie lub w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Badanie obejmowało fazę 1b skupioną na ustaleniu dawki i etap fazy 2. W etapie fazy 1b udział wzięło 11 pacjentów, którzy otrzymywali 18 mg lenwatinibu w skojarzeniu z 5 mg ewerolimusu. Do etapu fazy 2 włączono 153 pacjentów z nieresekcyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym po 1 uprzednim leczeniu ukierunkowanym na VEGF. Łącznie 62 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone lenwatinibem i ewerolimusem w zalecanej dawce. Wymagano między innymi, aby pacjenci mieli histologicznie potwierdzony dominujący jasnokomórkowy podtyp raka nerkowokomórkowego, radiograficzne dowody progresji choroby zgodne z kryteriami RECIST 1.1, jedną wcześniejszą terapię ukierunkowaną na VEGF i stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1.

Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup: 18 mg lenwatinibu plus 5 mg ewerolimusu, 24 mg lenwatinibu lub 10 mg ewerolimusu w stosunku 1:1:1. Pacjentów stratyfikowano według poziomu hemoglobiny (≤ 13 g/dL vs. > 13 g/dL dla mężczyzn i $\leq 11,5$ g/dL vs. $> 11,5$ g/dL dla kobiet) i skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL). Mediana średniej dawki dobowej na pacjenta w grupie leczenia skojarzonego wynosiła 13,5 mg lenwatinibu (75,0% zamierzonej dawki 18 mg) i 4,7 mg ewerolimusu (93,6% zamierzonej dawki 5 mg). Końcowy poziom dawki w grupie leczenia skojarzonego wyniósł 18 mg u 29% pacjentów, 14 mg u 31% pacjentów, 10 mg u 23% pacjentów, 8 mg u 16% pacjentów i 4 mg u 2% pacjentów.

Spośród 153 losowo przydzielonych pacjentów 73% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 61 lat, 37% było w wieku 65 lat lub starszych, 7% było w wieku 75 lat lub starszych, a 97% było rasy kaukaskiej. U 95% pacjentów występowały przerzuty, a u 5% – nieresekcyjna choroba zaawansowana. U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 (55%) lub 1 (45%) i rozkład tego wskaźnika był podobny w 3 grupach leczenia.

Niekorzystne ryzyko według kryteriów Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) obserwowano u 39% pacjentów w grupie leczonej lenwatinibem z ewerolimusem, 44% – w grupie leczonej lenwatinibem i 38% – w grupie leczonej ewerolimusem.

Niekorzystne ryzyko według kryteriów International mRCC Database Consortium (IMDC) obserwowano u 20% pacjentów w grupie leczonej lenwatinibem z ewerolimusem, 23% – w grupie leczonej lenwatinibem i 24% – w grupie leczonej ewerolimusem. Mediana czasu od diagnozy do podania pierwszej dawki wynosiła 32 miesiące w grupie leczonej lenwatinibem i ewerolimusem, 33 miesiące – w grupie leczonej lenwatinibem i 26 miesięcy – w grupie leczonej ewerolimusem. Wszyscy pacjenci otrzymali 1 uprzednie leczenie inhibitorem VEGF: 65% – sunitynibem, 23% – pazopanibem, 4% – tiwosanibem, 3% – bewacizumabem i po 2% – sorafenibem lub aksytynibem.

Pierwszorzędowym kryterium oceny skuteczności, określanym na podstawie odpowiedzi guza ocenianej przez badacza, był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w grupie leczonej

lenwatinibem i ewerolimusem w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem oraz w grupie leczonej lenwatinibem w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem. Pozostałe kryteria oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS) oraz wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza. Oceny guza przeprowadzono zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Grupa leczona lenwatinibem i ewerolimusem wykazała statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem (patrz Tabela 14 i Rycina 7). W oparciu o wyniki analizy post hoc przeprowadzonej na ograniczonej liczbie pacjentów z każdej podgrupy, pozytywny wpływ na wskaźnik PFS zaobserwowano niezależnie od wcześniej stosowanej terapii ukierunkowanej na VEGF: sunitynibu (współczynnik ryzyka [HR] = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] lub innych terapii (HR = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). W grupie leczonej lenwatinibem również zaobserwowano poprawę czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem. Całkowite przeżycie było dłuższe w grupie otrzymującej lenwatinib w skojarzeniu z ewerolimusem (patrz Tabela 14 i Rysunek 8). W badaniu nie analizowano przeżycia całkowitego.

Wpływ leczenia skojarzonego na czas wolny od progresji choroby (PFS) i wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) został również potwierdzony w retrospektywnym, niezależnym, zaślepionym przeglądzie wyników badań obrazowych przeprowadzonym post hoc. Grupa leczona lenwatinibem w skojarzeniu z ewerolimusem wykazała statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem. Wyniki dotyczące wskaźnika ORR były zgodne z ocenami badaczy: 35,3% w grupie otrzymującej lenwatinib w skojarzeniu z ewerolimusem, w tym jedna odpowiedź całkowita i 17 odpowiedzi częściowych. W grupie otrzymującej ewerolimus u żadnego pacjenta nie wystąpiła obiektywna odpowiedź ($P < 0,0001$) na korzyść grupy otrzymującej lenwatinib w skojarzeniu z ewerolimusem.

Tabela 14.: Wyniki dotyczące skuteczności po jednej uprzedniej terapii ukierunkowanej na VEGF w badaniu 205 u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym			
	lenwatinib 18 mg + ewerolimus 5 mg (N=51)	lenwatinib 24 mg (N=52)	ewerolimus 10 mg (N=50)
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)^a w ocenie badacza			
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b lenwatinib + ewerolimus vs. ewerolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
Wartość <i>P</i> lenwatinib + ewerolimus vs. ewerolimus	0,0005	-	-
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)^a w niezależnej retrospektywnej ocenie post-hoc			
Mediana czasu wolnego od progresji w miesiącach (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b lenwatinib + ewerolimus vs. ewerolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
Wartość <i>P</i> lenwatinib + ewerolimus vs. ewerolimus	0,003	-	-
Przeżycie całkowite^c			
Liczba przypadków śmierci, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediana czasu całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)

Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b lenwatinib + ewerolimus vs. ewerolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi n (%) w ocenie badacza			
Odpowiedzi całkowite	1 (2)	0	0
Odpowiedzi częściowe	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Choroba stabilna	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Czas trwania odpowiedzi w miesiącach, mediana (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Ocenę guza oparto na kryteriach RECIST 1.1. Data odcięcia dla danych = 13 czerwca 2014 r.

Wartości procentowe są oparte na całkowitej liczbie pacjentów w populacji objętej analizą w odpowiedniej grupie leczenia.

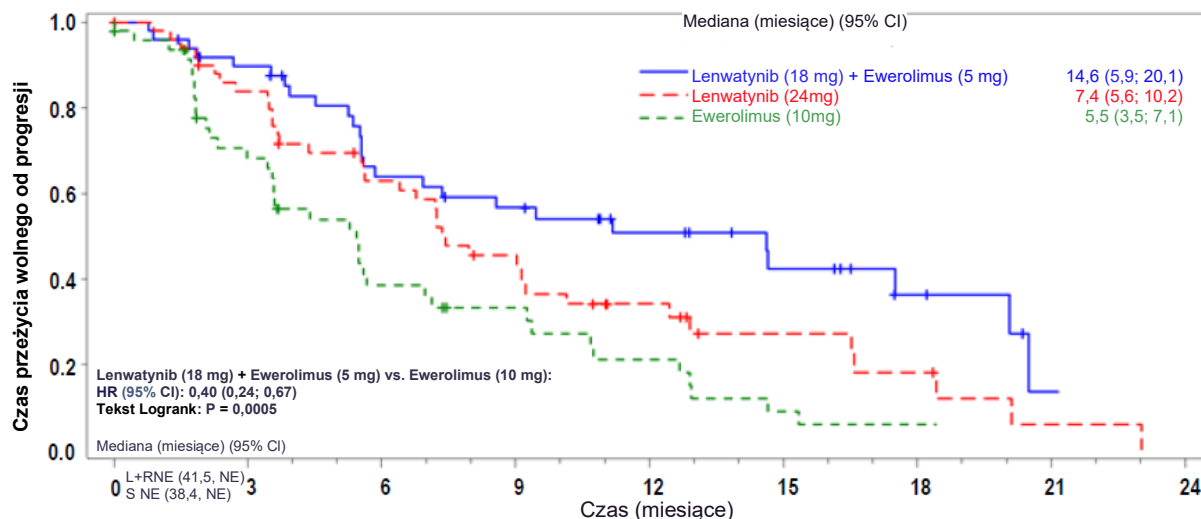
CI = przedział ufności; NE = nieoznaczalne

^a Oceny punktowe są oparte na metodzie Kaplana-Meiera, a 95% CI – na wzorze Greenwooda z wykorzystaniem transformacji log-log.

^b Stratyfikowany współczynnik ryzyka oparto na stratyfikowanym modelu regresji Coxa obejmującym leczenie jako kowariant oraz hemoglobinę i skorygowany poziom wapnia w surowicy jako warstwy. Do korekty zdarzeń remisowych stosowano metodę Efrona.

Data odcięcia dla danych = 31 lipca 2015 r.

Rycina 7.: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas przeżycia wolnego od progresji (w ocenie badacza)

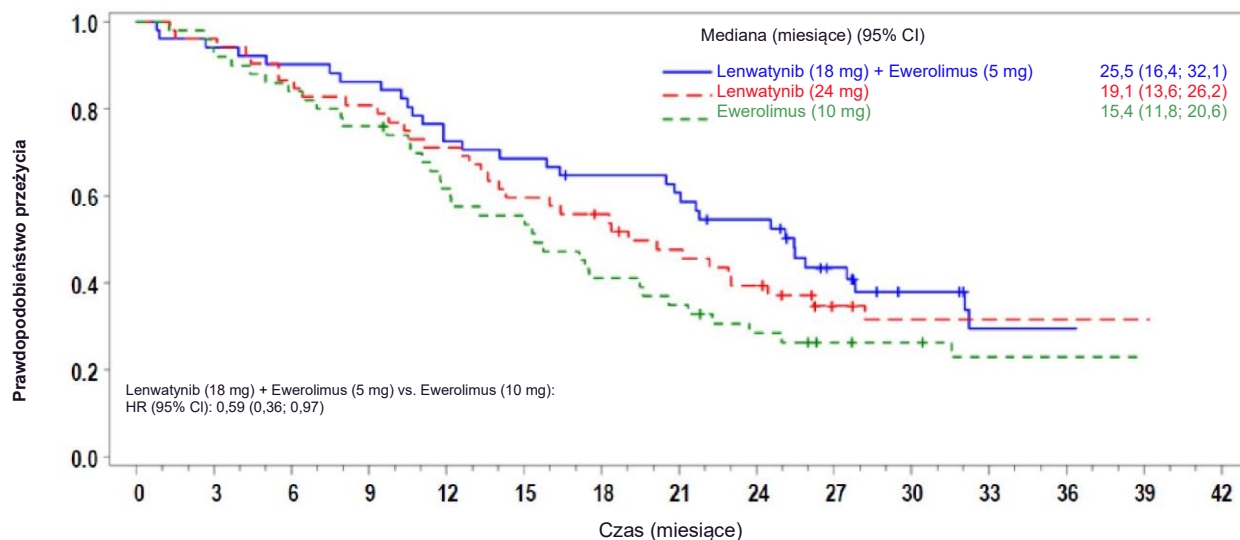


Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

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

L (18 mg) + E (5 mg) = Lenwatinib 18 mg + Ewerolimus 5 mg; L (24 mg) = Lenwatinib 24 mg E (10 mg) = Ewerolimus 10 mg
 Data odcięcia danych: 13CZERWCA2014

Rycina 8.: Wykres Kaplana-Meiera dotyczący przeżycia całkowitego



Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

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

L (18 mg) + E (5 mg) = Lenwatinib 18 mg + Ewerolimus 5 mg; L (24 mg) = Lenwatinib 24 mg; E (10 mg) = Ewerolimus 10 mg
 Data odcięcia danych: 31LIPCA2015

Wydłużenie odstępu QT

Pojedyncza dawka 32 mg lenwatinibu 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 lenwatinibem, niż u pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego

produktu leczniczego zawierającego lenwatinib w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, raka endometrium i raka nerkowokomórkowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badania w populacji dzieci i młodzieży

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

Badanie 207 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy 1/2, ustalającym dawkę i oceniającym aktywność lenwatinibu 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 lenwatinibu w monoterapii włączono 23 pacjentów, którzy otrzymywali lenwatinib doustnie, raz na dobę, w 3 dawkach (11, 14 lub 17 mg/m² pc.). Do kohorty ustalania dawki lenwatinibu w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem włączono łącznie 22 pacjentów, którzy otrzymywali lenwatinib w 2 dawkach (11 lub 14 mg/m² pc.). Zalecana dawka (RD) lenwatinibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem została ustalona na 14 mg/m² pc. doustnie, raz na dobę.

W kohorcie podtrzymania dawki lenwatinibu w monoterapii w nawrotowym lub opornym na leczenie raku 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 lenwatinibu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem, u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie kostniakomięsakiem pierwszorzędowym kryterium oceny skuteczności był wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 4 miesiącach (PFS-4); PFS-4 szacowany metodą wyliczenia dwumianowego obejmującego wszystkich 31 pacjentów leczonych lenwatinibem w monoterapii wynosił 29% (95%CI: 14, 2; 48,0); PFS-4 szacowany metodą wyliczenia dwumianowego u wszystkich 20 pacjentów w kohorcie podtrzymania dawki lenwatinibu 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 lenwatinibu 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 (lenwatinib 8 mg/m² pc. i ewerolimus 3 mg/m² pc.) i 18 pacjentów na poziomie dawki 1 (lenwatinib 11 mg/m² pc. i ewerolimus 3 mg/m² pc.). Zalecana dawka leków stosowanych w skojarzeniu wynosiła 11 mg/m² pc. lenwatinibu 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). Pierwszorzędowym kryterium oceny 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 lenwatinibem 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 lenwatinibem 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 był czas przeżycia wolny 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 wielośrodkowym, 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). Pierwszorzędowym kryterium oceny 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 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 zakres wchłaniania, ale zmniejsza szybkość wchłaniania. Po podaniu zdrowym osobom z pokarmem maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 2 godzinach. 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 mikrogramów/mL, mezylan). Produkt najczęściej wiązał się do albumin, oraz w niewielkim stopniu do kwaśnej glikoproteiny $\alpha 1$ oraz γ -globuliny. Wiązanie z białkami osocza było podobne (97% do 99%) i nie zależało od stężenia lenwatynibu (0,2 do 1,2 $\mu\text{g/mL}$) w osoczu osób z zaburzeniami czynności wątroby, nerek i u osób zdrowych.

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 mikrogramów/mL, mezylan).

Badania *in vitro* wskazują, że lenwatynib jest substratem glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Lenwatynib nie jest substratem dla OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ani 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 lenwatynibu. Jednakże, dane *in vivo* wskazują, że szlak metabolizmu niezależnego od cytochromu P450 w dużym stopniu uczestniczy w całkowitym metabolizmie lenwatynibu. Co za tym idzie, w warunkach *in vivo*, induktory i inhibitory CYP 3A4 miały minimalny wpływ na ekspozycję na lenwatynib (patrz punkt 4.5).

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

W próbkach osocza zbieranych do 24 godzin od podania, 97% radioaktywności w radiochromatogramach z osocza pochodziło od lenwatynibu, 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 lenwatynibu.

Dane z badania rozkładu masy/wydalania u ludzi wskazują, że lenwatynib 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.

Lenwatynib 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.

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

Eliminacja

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

Po podaniu znakowanego radioaktywnie lenwatynibu 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

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka lenwatynibu po podaniu pojedynczej dawki 10 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (odpowiednio, klasa A wg skali Child-Pugh oraz klasa B wg skali Child-Pugh). Dawka 5 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh). 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 klasy B wg skali Child-Pugh (umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, 3 takich pacjentów leczono lenwatynibem w badaniu głównym), a żadne dane nie są dostępne dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i zaburzeniami klasy C wg 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).

Zaburzenie 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 krańcowej fazie choroby nerek.

Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o wartości 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 trakcie organogenezy prowadziło do śmierci zarodków i działania teratogennego 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 antyangiogennego.

Lenwatynib i jego metabolity przenikają do mleka 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 wynikać z powikłań związanych 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 mc. 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:

Sodu wodorowęglan

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Talk

Oślonka kapsułki:

Hypromeloza 2906 (5 mPas)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku:

Szelak

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde tekturowe pudełko zawiera 30, 60 lub 90 kapsułek twardych w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium albo 30x1, 60x1 lub 90x1 kapsułek twardych w jednodawkowych blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Każde tekturowe pudełko zawiera 30, 60 lub 90 kapsułek twardych w blistrach OPA/Aluminium/PVC/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć albo 30x1, 60x1 lub 90x1 kapsułek twardych w jednodawkowych blistrach OPA/Aluminium/PVC/PE/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

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.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lentulil, 4 mg, kapsułki, twarde
Pozwolenie nr:

Lentulil, 10 mg, kapsułki, twarde
Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO