CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lenvatinib STADA, 4 mg, kapsułki, twarde
Lenvatinib STADA, 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lenvatinib STADA, 4 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg lenwatynibu (w postaci lenwatynibu mezylanu).

Lenvatinib STADA, 10 mg, kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg lenwatynibu (w postaci lenwatynibu mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Lenvatinib STADA, 4 mg, kapsułki twarde
Kapsułka twarda o brązowym korpusie i brązowym wieczku, o długości ok. 14,2 mm (rozmiar 4).

Lenvatinib STADA, 10 mg, kapsułki twarde
Kapsułka twarda o korpusie złotego koloru i brązowym wieczku, o długości ok. 17,6 mm (rozmiar 2).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak zróżnicowany tarczycy (ang. differentiated thyroid carcinoma, DTC)
Produkt Lenvatinib STADA 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 (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)
Produkt Lenvatinib STADA 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 (ang. endometrial carcinoma, EC)
Produkt Lenvatinib STADA 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 (ang. renal cell carcinoma, RCC)
Produkt Lenvatinib STADA jest wskazany do stosowania 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 śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor; VEGF) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

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

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

Podczas stosowania leku Lenvatinib STADA w skojarzeniu z pembrolizumabem w terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (*RCC*), leczenie lenwatynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie pembrolizumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych objawów toksyczności lub osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia określonego dla pembrolizumabu.

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

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

W przypadku wystąpienia reakcji toksyczności związanej z podawaniem lenwatynibu (patrz Tabela 5), po ustąpieniu/zmniejszeniu ciężkości objawów do stopnia od 0. do 1. lub po powrocie stanu początkowego leczenie należy podjąć z wykorzystaniem zmniejszonej dawki, zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Tabeli 1.

Tabela 1 Modyfikacja dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy[a]

Poziom dawki	**Dawka 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
Toksyczność zagrażająca życiu (stopnia 4.): Odstawić leczenie[b]		

a: U poszczególnych pacjentów należy rozważyć dalsze zmniejszanie dawki, ponieważ istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dawek poniżej 10 mg.
b: Leczenie należy odstawić w przypadku wystąpienia działań zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyjątkiem nieprawidłowości laboratoryjnych uznanych za niezagrażające życiu, w którym to przypadku powinny być traktowane jak ciężkie działania niepożądane (np. stopnia 3.).

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

Rak wątrobowokomórkowy

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

Modyfikacja dawki i przerwanie stosowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego
Kontrolowanie niektórych objawów niepożądanych może wymagać wstrzymania podania dawki, dostosowania dawki lub przerwania leczenia lenwatynibem. Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) ogólnie nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynibu, chyba że są one nieakceptowalne dla pacjenta, niezależnie od zastosowanych środków zaradczych. Toksyczność związaną z lenwatynibem przedstawiono w Tabeli 5. Szczegóły odnośnie do monitorowania, dostosowania dawki i przerwania stosowania podane są 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 4 mg kapsułki doustnie raz na dobę)**	**masa ciała <60 kg 8 mg (dwie 4 mg kapsułki 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 stanu początkowego[d]	8 mg (dwie kapsułki 4 mg) doustnie raz na dobę	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie raz na dobę
Drugie zdarzenie (to samo lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego[d]	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie raz na dobę	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie co drugi dzień
Trzecie zdarzenie (to samo lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego[d]	4 mg (jedna kapsułka 4 mg) doustnie co drugi dzień	Odstawić leczenie
Toksyczność zagrażająca życiu (stopnia 4.): Odstawić leczenie[e]			

a: Przed przerwaniem podawania lenwatynibu lub zmniejszeniem dawki rozpocząć działania mające na celu kontrolę nudności, wymiotów i biegunki.
b: Zmniejszyć dawkę stopniowo na podstawie poprzedniego poziomu dawki (12 mg, 8 mg, 4 mg lub 4 mg co drugi dzień).
c: Toksyczność hematologiczna lub białkomocz: pierwsze zdarzenie nie wymaga dostosowania dawki.
d: Toksyczność hematologiczna: dawkowanie można wznowić w momencie zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 2.; białkomocz: dawkowanie wznowić w momencie zmniejszenia do 2 g/24 godziny.
e: Z wyjątkiem nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych uznanych za niezagrażające 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 lenwatynibu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę, w skojarzeniu z pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawanym w postaci wlewu dożylnego trwającego 30 minut, aż do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby (patrz punkt 5.1).

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

Dostosowanie dawki i przerwanie leczenia w przypadku raka endometrium
Informacje dotyczące działań toksycznych związanych z lenwatynibem, patrz Tabela 5. W przypadku podawania lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem należy odpowiednio przerwać dawkowanie, zmniejszyć dawkę lub odstawić lenwatynib (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 lenwatynibu u pacjentów z rakiem endometrium[a]

Dawka początkowa w skojarzeniu z pembrolizumabem		20 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 10 mg)
Trwała i niedająca się zaakceptować toksyczność stopnia 2. lub 3.		
Działania niepożądane	**Modyfikacja**	**Dawka zmodyfikowana**
Pierwsze zdarzenie	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego	14 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg + jedna kapsułka 4 mg)
Drugie zdarzenie (to same lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)
Trzecie zdarzenie (to same lub nowe działanie)	Przerwać do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub do powrotu do stanu początkowego	8 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 4 mg)
Toksyczność zagrażająca życiu (stopnia 4.): Odstawić leczenie[b]		

a: Dostępne są ograniczone dane dotyczące dawek poniżej 8 mg.
b: Leczenie należy odstawić w przypadku wystąpienia działań zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyjątkiem nieprawidłowości laboratoryjnych uznanych za niezagrażające życiu, w którym to przypadku powinny być traktowane jak ciężkie działania niepożądane (np. stopnia 3.).

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

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem jako leczenie pierwszego rzutu
Zalecana dawka lenwatynibu wynosi 20 mg (dwie kapsułki po 10 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. Dzienną dawkę lenwatynibu należy modyfikować w razie potrzeby zgodnie z planem zarządzania dawkowaniem/toksycznością.

Pełne informacje dotyczące dawkowania pembrolizumabu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) zaierającego pembrolizumab.

Lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem jako leczenie drugiego rzutu
Zalecana dawka dobowa lenwatynibu wynosi 18 mg (jedna kapsułka 10 mg i dwie kapsułki 4 mg) doustnie raz na dobę w skojarzeniu z 5 mg ewerolimusu raz na dobę. Dawkę dobową lenwatynibu oraz, w razie potrzeby, ewerolimusu należy modyfikować w razie potrzeby zgodnie z planem zarządzania dawkowaniem/toksycznością.

Pełne informacje dotyczące dawkowania ewerolimusu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) zawierającego ewerolimus.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzyść kliniczna lub do momentu wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.

Dostosowanie dawki i przerwanie leczenia w przypadku raka nerkowokomórkowego (RCC)
W celu postępowania w przypadku działań niepożądanych należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi dostosowania dawki i przerwania leczenia w przypadku zróżnicowanego raka tarczycy (DTC).

W przypadku objawów toksyczności, które można uznać za związane ze stosowaniem lenwatynibu (patrz Tabela 5), po ustąpieniu/poprawie działania niepożądanego do stopnia 0. lub 1. lub do stanu wyjściowego, leczenie należy wznowić przy zmniejszonej dawce lenwatynibu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 4.

Tabela 4 Dostosowanie dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym[a]

	Dawka w skojarzeniu z pembrolizumabem	**Dawka w skojarzeniu z ewerolimusem**
Zalecana dawka dobowa	20 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 10 mg)	18 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg i dwie kapsułki 4 mg)
Pierwsza redukcja 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)
Druga redukcja dawki	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)	10 mg doustnie raz na dobę (jedna kapsułka 10 mg)
Trzecia redukcja dawki	8 mg doustnie raz na dobę (dwie kapsułki 4 mg)	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: Leczenie należy odstawić w przypadku wystąpienia działań zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyjątkiem nieprawidłowości laboratoryjnych uznanych za niezagrażające życiu, w którym to przypadku powinny być traktowane jak ciężkie działania niepożądane (np. stopnia 3.).

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

W przypadku stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem należy odpowiednio przerwać podawanie jednego lub obu leków. W zależności od sytuacji należy wstrzymać podawanie lenwatynibu, zmniejszyć dawkę lub odstawić leczenie. Podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać lub odstawić zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego pembrolizumab. Nie zaleca się zmniejszania dawki pembrolizumabu.

W przypadku działań niepożądanych, które mogą być związane z ewerolimusem, leczenie należy przerwać, zmniejszyć częstotliwość dawkowania do co drugiego dnia lub odstawić (zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku konkretnych działań niepożądanych znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego ewerolimus).

W przypadku działań niepożądanych, które mogą być związane zarówno z lenwatynibem, jak i ewerolimusem, przed zmniejszeniem dawki ewerolimusu należy zmniejszyć dawkę lenwatynibu (patrz tabela 4).

Wszystkie wskazania (DTC, HCC, EC, RCC)

Działania niepożądane, w których przypadku konieczne jest dostosowanie dawki lenwatynibu

Tabela 5 Działania niepożądane, w których przypadku konieczne jest dostosowanie dawki lenwatynibu

Działanie niepożądane	**Ciężkość**	**Konieczne działanie**	**Zmniejszenie dawki oraz wznowienie leczenia lenwatynibem**
Nadciśnienie tętnicze	Stopnia 3. (pomimo właściwego leczenia nadciśnienia)	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub 2. W celu uzyskania szczegółowych wskazówek należy zapoznać się z Tabelą 6 w punkcie 4.4.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Proteinuria	≥2 g/24 godziny	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie do mniej niż 2 g/24 godziny.
Zespół nerczycowy	-------	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Zaburzenia czynności lub niewydolność nerek	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Zaburzenia czynności serca	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/ Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Niezależnie od stopnia	Wstrzymać leczenie	Rozważyć wznowienie w mniejszej dawce, jeżeli dojdzie do zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1.

Hepatotoksyczność	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa	Niezależnie od stopnia	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Krwotoki	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Perforacja układu pokarmowego lub przetoka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Przetoka poza układem pokarmowym	Stopnia 4.	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
Wydłużenie odstępu QT	>500 ms	Wstrzymać leczenie	Skrócenie do <480 ms lub powrót do stanu początkowego.
Biegunka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4. (pomimo właściwej kontroli medycznej)	Odstawić leczenie	Nie wznawiać
* Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4., które zostaną uznane za niezagrażające życiu, mogą być traktowane jak ciężkie działania niepożądane (np. stopnia 3.)			

Szczególne grupy pacjentów

Rak zróżnicowany tarczycy
Tolerancja na lenwatynib wydaje się być ograniczona u pacjentów w wieku ≥75 lat, Azjatów, pacjentów z chorobami podstawowymi (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 6 w porównaniu do 5, skala Child-Pugh: klasa A) 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

Pacjenci w wieku ≥ 65 lat, z nadciśnieniem tętniczym w momencie rozpoczęcia leczenia lub z zaburzeniami czynności nerek wydają się wykazywać obniżoną tolerancję na lenwatynib (patrz punkt

4.8).

W przypadku większości szczególnych grup pacjentów nie są dostępne dane dotyczące skojarzonego stosowania lenwatynibu i ewerolimusu. Poniższe informacje pochodzą z doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania lenwatynibu w monoterapii u pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC).

Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz poniżej), powinni rozpocząć leczenie od zalecanej dawki 20 mg lenwatynibu na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem lub 18 mg lenwatynibu w skojarzeniu z 5 mg ewerolimusu przyjmowanych raz na dobę zgodnie ze wskazaniami, a następnie dawkę należy dostosować na podstawie o indywidualnej tolerancji leku.

Informacje na temat doświadczeń klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego lenwatynibem i pembrolizumabem znajdują się w punkcie 4.8.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym
Ciśnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatynibem i powinno być regularnie monitorowane w czasie leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

Rak wątrobowokomórkowy
W populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym włączonym do badania klinicznego, u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (skala Child-Pugh: klasa A) nie wymagane było żadne dostosowanie dawki na podstawie czynności wątroby. Dostępne bardzo ograniczone dane są niewystarczające, by umożliwić zalecenie dawki dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (skala Child-Pugh: klasa B). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Lenwatynibu nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (skala Child-Pugh: klasa C) i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

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

Rak nerkowokomórkowy
Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi (skala Child-Pugh: klasa A) lub umiarkowanymi (skala Child-Pugh: klasa B) zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki początkowej skojarzonego leczenia w oparciu o wyniki badań czynnościowych wątroby. U pacjentów z ciężkimi (skala Child-Pugh: klasa C) zaburzeniami czynności wątroby zalecana dawka początkowa lenwatynibu wynosi 10 mg przyjmowana raz na dobę. Informacje dotyczące

dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego pembrolizumabu. W zależności od indywidualnej tolerancji może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Skojarzenie to należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.8).

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania lenwatynibu w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej skojarzonego leczenia w oparciu o czynność wątroby u pacjentów z łagodnymi (skala Child-Pugh: klasa A) lub umiarkowanymi (skala Child-Pugh: klasa B) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (skala Child-Pugh: klasa C) zalecana dawka początkowa lenwatynibu wynosi 10 mg przyjmowana raz na dobę w skojarzeniu z dawką ewerolimusu zalecaną dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ewerolimusu. Konieczne może być dalsze dostosowanie dawki w zależności od indywidualnej tolerancji. Skojarzenie to należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.8).

<u>*Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*</u>

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

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

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

Rak nerkowokomórkowy
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie ma potrzeby dostosowywania dawki początkowej w zależności od funkcji nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg lenwatynibu raz na dobę. Informacje dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego pembrolizumab lub Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego ewerolimus. W zależności od indywidualnej tolerancji może być konieczne dalsze dostosowanie dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego nie zaleca się stosowania lenwatynibu u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

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

<u>*Dzieci i młodzież*</u>

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatynibu u dzieci w wieku

od 2 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.
Lenwatynibu nie należy stosować u dzieci w wieku do 2 lat ze względu na problemy z bezpieczeństwem w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

Pochodzenie etniczne
Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy (patrz punkt 5.2). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska i azjatycka (patrz punkt 4.8).
Masa ciała poniżej 60 kg

Rak nerkowokomórkowy (RCC)
Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od masy ciała. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lenwatynibu w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym o masie ciała poniżej 60 kg (patrz punkt 4.8).

Ocena sprawności

Rak nerkowokomórkowy (RCC)
Pacjenci, którzy uzyskali w skali sprawności ECOG ocenę 2 lub wyższą zostali wyłączeni z badania 205 dotyczącego raka nerkowokomórkowego (patrz punkt 5.1). Pacjenci z oceną w skali Karnofsky'ego <70 zostali wyłączeni z badania 307 (CLEAR). Stosunek korzyści do ryzyka nie został oznaczony dla tej grupy pacjentów.

Sposób podawania

Lenwatynib przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2). Opiekuni nie powinni otwierać kapsułki, aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek.

Kapsułki lenwatynibu należy połykać w całości, popijając wodą,
W przypadku pacjentów z zaburzeniami połykania, którzy nie są w stanie połknąć w całości kapsułek leku Lenvatinib STADA, w obrocie mogą być dostępne odpowiednie inne produkty lecznicze zawierające lenwatynib.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego pembrolizumab.

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 przynajmniej jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem powinni przyjmować ustaloną dawką leków na nadciśnienie. Zgłaszano występowanie ciężkich powikłań źle kontrolowanego nadciśnienia, w tym rozwarstwienie aorty. Wczesne wykrycie i skuteczna kontrola nadciśnienia są ważne dla minimalizacji ryzyka konieczności przerywania leczenia lub zmniejszenia dawki lenwatynibu. Podawanie leków na nadciśnienie należy rozpocząć natychmiast po stwierdzeniu nadciśnienia. Ciśnienie krwi należy monitorować po 1 tygodniu leczenia lenwatynibem, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. Dobór leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia powinien być

dostosowany do uwarunkowań klinicznych pacjenta i powinien być zgodny ze standardową praktyką medyczną. W przypadku pacjentów, u których nie obserwowano wcześniej nadciśnienia, po stwierdzeniu nadciśnienia należy rozpocząć monoterapię z zastosowaniem leków z jednej z grup leków na nadciśnienie. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej na nadciśnienie dawkę stosowanego leku 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 ≥140 mmHg do <160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥90 mmHg do <100 mmHg	Kontynuować leczenie lenwatynibem i rozpocząć leczenie nadciśnienia, jeżeli jeszcze nie zostało włączone LUB Kontynuować leczenie lenwatynibem i zwiększyć dawkę obecnie stosowanych leków na nadciśnienie lub włączyć dodatkowe leczenie nadciśnienia
Skurczowe ciśnienie krwi ≥160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥100 mmHg, niezależnie od stosowanego leczenia nadciśnienia	1. Przerwać leczenie lenwatynibem 2. Jeżeli przez co najmniej 48 godzin skurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤150 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi będzie miało wartość ≤95 mmHg, przy leczeniu pacjenta ustaloną dawką leków na nadciśnienie, należy ponownie rozpocząć leczenie lenwatynibem w obniżonej dawce (patrz punkt 4.2)
Skutki zagrażające życiu (nadciśnienie złośliwe, deficyty neurologiczne lub przełom nadciśnieniowy)	Zaleca się jak najszybsze działanie. Należy odstawić podawanie lenwatynibu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

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

Proteinuria

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

Hepatotoksyczność

U pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy i rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym były objawy niepożądane ze strony wątroby, w tym 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 (skala Child-Pugh: klasa B) są bardzo ograniczone, zaś dane dotyczące pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (skala Child-Pugh: klasa C) nie są obecnie dostępne. Ze względu na to, że lenwatynib jest eliminowany głównie przez metabolizm wątrobowy, należy się spodziewać zwiększenia ekspozycji u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby.

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

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

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby znajdują się w punkcie 4.2. Proszę zapoznać się również z punktem 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 rozpoznanym czynnikiem ryzyka było odwodnienie i (lub) hipowolemia związana z toksycznością dla układu pokarmowego. Należy monitorować toksyczność dla układu pokarmowego w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności nerek lub niewydolności nerek. Konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

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

Biegunka

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

Zaburzenia czynności serca

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie niewydolności serca (<1%) oraz zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w

kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych niewyrównanej niewydolności serca, ponieważ konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (znanego również jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii) (<1%; patrz punkt 4.8). Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii jest zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się bólem głowy, drgawkami, uczuciem znużenia, uczuciem dezorientacji, zmienioną aktywnością umysłową, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi. Może pojawić się nadciśnienie tętnicze o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W celu potwierdzenia rozpoznania zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii konieczne jest obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki w celu kontroli ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4). U pacjentów z zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Krwotoki

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

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

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

Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki

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

Przetoka poza układem pokarmowym

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego/zaburzenia czynności tarczycy

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

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

Powikłania gojenia ran

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

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

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

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

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na lenwatynib

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

Dodatkowo u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym równoczesne stosowanie ewerolimusu nie wpłynęło znacznie na farmakokinetykę lenwatynibu.

Wpływ lenwatynibu na inne produkty lecznicze

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania 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 rozważaniu 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/niemowląt. 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rak zróżnicowany tarczycy (DTC), rak wątrobowokomórkowy (HCC), rak endometrium (EC)

Profil bezpieczeństwa lenwatynibu został ustalony na podstawie zbiorczych danych pochodzących od 452 pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy oraz 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym; dane te pozwalają jedynie na scharakteryzowanie często występujących działań niepożądanych u pacjentów z DTC i HCC (patrz punkt 5.1).

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

Rak zróżnicowany tarczycy

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występowały u ≥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 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 czasie całego leczenia oraz zmniejszenia masy ciała, które miało tendencję do zwiększania się w czasie.

Najważniejszymi poważnymi działaniami niepożądanymi było zaburzenie czynności i niewydolność nerek (2,4%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (3,9%), niewydolność serca (0,7%), wewnątrzczaszkowy krwotok z guza (0,7%), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (0,2%), niewydolność wątroby (0,2%) oraz tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (epizod mózgowo-naczyniowy (1,1%), przemijający napad 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 zmniejszano dawkę lub przerywano leczenie u, odpowiednio 63,1% i 19,5% pacjentów. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do zmniejszenia dawki (≥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 przerwania leczenia lenwatynibem zalicza się proteinurię, astenię, nadciśnienie, epizody mózgowo-naczyniowe, biegunkę oraz zatorowość płucną.

Rak wątrobowokomórkowy

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ≥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 żylaków przełyku (1,4%), krwotok śródmózgowy (0,6%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (2,0%), w tym zawał mięśnia sercowego (0,8%), zawał mózgu (0,4%) i zdarzenie mózgowo-naczyniowe (0,4%) oraz niewydolność/zaburzenie czynności nerek (1,4%). U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym częściej występowało zmniejszenie liczby neutrofili (8,7% pacjentów leczonych lenwatynibem w porównaniu do innych typów guzów innych niż rak wątrobowokomórkowy (1,4%)), co nie miało związku z infekcją, sepsą lub bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.

U 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym podjęto działania w postaci modyfikacji dawki (przerwanie dawkowania lub zmniejszenie dawki) oraz odstawienia leczenia - odpowiednio u 62,3% i 20,2% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do modyfikacji dawki (u ≥5% pacjentów) to zmniejszony apetyt, biegunka, proteinuria, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, PPE i zmniejszenie liczby płytek. 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 ≥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 erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej (23%), zapalenie jamy ustnej (23%), niedokrwistość (22%) i hipomagnezemia (20%).

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

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

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

Zmniejszenie dawki lenwatynibu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 67,0% pacjentów. Najczęstszymi (występującymi u ≥5% pacjentów) działaniami niepożądanymi powodującymi zmniejszenie dawki lenwatynibu 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%), osłabienie (5,1%) i zmniejszenie masy ciała (5,1%).

Rak nerkowokomórkowy

Profil bezpieczeństwa lenwatynibu został ustalony na podstawie zbiorczych danych pochodzących od 497 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z pembrolizumabem, z uwzględnieniem badania 307 (CLEAR); zbiorczych danych pochodzących od 623 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem; 458 pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy i 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym leczonych lenwatynibem w monoterapii.

Lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem w przypadku raka nerkowokomórkowego
Profil bezpieczeństwa lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem został ustalony na podstawie danych pochodzących od 497 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występowały u ≥30% pacjentów) są biegunka (61,8%), nadciśnienie tętnicze (51,5%), zmęczenie (47,1%), niedoczynność tarczycy (45,1%), zmniejszony apetyt (42,1%), nudności (39,6%), zapalenie jamy ustnej (36,6%), proteinuria (33,0%), dysfonia (32,8%) i ból stawu (32,4%).

Najczęstszymi ciężkimi (stopnia ≥3) działaniami niepożądanymi (≥5%) są 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%).

Stosowanie lenwatynibu, pembrolizumabu albo obu przerwano z powodu działań niepożądanych u 33,4% pacjentów; 23,7% u pacjentów przyjmujących lenwatynib i 12,9% u pacjentów przyjmujących oba leki. Najczęstsze działania niepożądane (≥1) prowadzące do przerwania stosowania lenwatynibu, pembrolizumabu albo obu to zawał mięśnia sercowego (2,4%), biegunka (2,0%), proteinuria (1,8%) i wysypka (1,4%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania stosowania lenwatynibu (≥1%) to zawał mięśnia sercowego (2,2%), proteinuria (1,8%) i biegunka (1,0%).

Przerwy w podawaniu lenwatynibu, pembrolizumabu albo obu z powodu działania niepożądanego wystąpiły u 80,1% pacjentów; stosowanie lenwatynibu przerwano u 75,3%, a obu leków u 38,6% pacjentów. Dawkę lenwatynibu zmniejszono u 68,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥5%) powodującymi zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lenwatynibem były biegunka (25,6%), nadciśnienie tętnicze (16,1%), proteinuria (13,7%), zmęczenie (13,1%), zmniejszenie 13 apetytu (10,9%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (10,7%), nudności (9,7%), osłabienie (6,6%), zapalenie jamy ustnej (6,2%), zwiększenie aktywności lipazy (5,6%) i wymioty (5,6%).

Lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem w przypadku raka nerkowokomórkowego
Profil bezpieczeństwa dla lenwatynibu w terapii skojarzonej z ewerolimusem został ustalony na podstawie danych dotyczących 623 pacjentów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym oraz ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (wstępowały u ≥30% pacjentów) w badaniu 205 są biegunka (69,0%), zmęczenie (41,9%), nadciśnienie tętnicze (41,7%), zmniejszony apetyt (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 (≥5%) były nadciśnienie tętnicze (19,3%), biegunka (13,8%), proteinuria (8,8%), zmęczenie (7,1%), zmniejszony apetyt (6,3%) i zmniejszenia masy ciała (5,8%).

Przerwanie stosowania lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków z powodu wystąpienia działania niepożądanego wystąpiło u 27,0% pacjentów; 21,7% w przypadku lenwatynibu i 18,7% w przypadku obu leków. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥1%) prowadzącymi do przerwania stosowania lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków były: proteinuria (2,7%), biegunka (1,0%) i zmniejszony apetyt (1,0%). Działaniem niepożądanym, które najczęściej prowadziło do przerwania stosowania lenwatynibu (≥1%) była proteinuria (2,1%).

Przerwanie podawania dawki lenwatynibu, ewerolimusu lub obu leków z powodu wystąpienia działania niepożądanego wystąpiło u 82,2% pacjentów; u pacjentów, u których zebrano dane dotyczące modyfikacji poszczególnych leków, stosowanie lenwatynibu przerwano u 74,3%, a obu leków u 71,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥5%) skutkującymi zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania dawki lenwatynibu były: biegunka (30,4%), zmęczenie (15,3%), proteinuria (14,7%), zmniejszony apetyt (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

Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują w przypadku stosowania lenwatynibu lub składników terapii skojarzonej podawanych pojedynczo, mogą wystąpić podczas leczenia tymi lekami w skojarzeniu, nawet jeśli działania te nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem terapii skojarzonej.

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

Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób:
- Bardzo często (≥1/10)
- Często (≥1/100 do <1/10)
- Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
- Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)

- Bardzo rzadko (<1/10 000)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Zróżnicowany rak tarczycy, rak wątrobowokomórkowy, rak endometrium

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 konserwatywny szacunek częstości występowania na podstawie tych osobnych populacji.

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 rozpadu guza[†]	Zespół rozpadu guza[†]
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	Bezsenność	
Często		Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		

Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku
Często	Epizod mózgowo-naczyniowy†	
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
Nieznana	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] Zaparcie 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] Zaparcie 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
Niezbyt często	Zapalenie trzustki[i] Zapalenie jelita grubego	Przetoka w odbycie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi [j,*,‡] Niedobór albumin we krwi [j,*,‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*,‡ Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*,‡ Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi‡ Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy‡	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi [j,*,‡] Niedobór albumin we krwi [j,*,‡] Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*,‡ Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*,‡ Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi‡
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 erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka Łysienie	Zespół erytrodyzestezji 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*	Proteinuria*

	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi‡	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi‡
Często	Niewydolność nerek[n, *,†] Zaburzenie czynności nerek* Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Niewydolność nerek[n, *,†]
Niezbyt często	Zespół nerczycowy	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, krwioplucie, krwiomocz, 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, krwiomocz, krwawienie z dziąseł, krwioplucie, krwawienie z żylaków 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, podniesione ciśnienie krwi.
f: Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.
g: Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.
h: Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, glossodynia, ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła i dyskomfort języka.
i: Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
j: Hiperbilirubinemia obejmuje: hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, żółtaczkę i zwiększenie stężenia bilirubiny związanej. Hipoalbuminemia obejmuje: niedobór albumin we krwi i zmniejszenie stężenia albumin we krwi.
k: Niewydolność wątroby obejmuje: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność wątroby i przewlekłą niewydolność wątroby.
l: Encefalopatia wątrobowa obejmuje: encefalopatię wątrobową, śpiączkę wątrobową, encefalopatię metaboliczną i encefalopatię.

m: Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby obejmuje: indukowane lekami uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne uszkodzenie wątroby.
n: Przypadki niewydolności nerek obejmują: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę w obrębie kanalików nerkowych.
o: Do przetok poza układem pokarmowym zalicza się przetoki występujące poza żołądkiem i jelitami, takie jak przetoki w obrębie tchawicy, przetoki między tchawicą a przełykiem, przetoki w obrębie przełyku, przetoki w obrębie żeńskich narządów rozrodczych oraz przetoki podskórne.

Rak nerkowokomórkowy

W Tabeli 8 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.

Tabela 8 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem[§]

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	**Lenwatynib w monoterapii**	**W skojarzeniu z ewerolimusem**	**W skojarzeniu z pembrolizumabem**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zakażenia układu moczowego		
Często		Zakażenia układu moczowego	Zakażenia układu moczowego
Niezbyt często	Ropień krocza	Ropień krocza	Ropień krocza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	Trombocytopenia[‡] Limfopenia[‡] Leukopenia[‡] Neutropenia[‡]	Trombocytopenia[‡] Limfopenia[‡] Leukopenia[‡] Neutropenia[‡]	Trombocytopenia[‡] Limfopenia[‡] Leukopenia[‡] Neutropenia[‡]
Niezbyt często	Zawał śledziony		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy[*] Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego*,[‡]	Niedoczynność tarczycy[*] Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego*,[‡]	Niedoczynność tarczycy[*] Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego*, [‡] Nadczynność tarczycy
Często			Niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	Niewydolność nadnerczy	Niewydolność nadnerczy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Hipokalcemia*,[‡] Hipokaliemia[‡] Hipomagnezemia[‡] Hipercholesterolemia[‡] Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia*,[‡] Hipokaliemia[‡] Hipomagnezemia[‡] Hipercholesterolemia*,[‡] Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Hipokalcemia*,[‡] Hipokaliemia[‡] Hipomagnezemia[‡] Hipercholesterolemia*,[‡] Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu
Często	Odwodnienie	Odwodnienie	Odwodnienie
Rzadko	Zespół rozpadu guza[†]	Zespół rozpadu guza[†]	Zespół rozpadu guza[†]
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często	Bezsenność	Bezsenność	Bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku	Ból głowy Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku
Często	Epizod mózgowo-naczyniowy†	Zawroty głowy	
Niezbyt często	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Osłabienie lub niesprawność pojedynczej kończyny Przemijający napad niedokrwienny	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 Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	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,*] Niedociśnienie	Krwotok[b,*,†] Nadciśnienie tętnicze [c,*]	Krwotok[b,*,†] Nadciśnienie tętnicze[c,*]
Często		Niedociśnienie	Niedociśnienie
Nieznana	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Dysfonia	Dysfonia	Dysfonia
Często	Zatorowość płucna†	Zatorowość płucna Odma opłucnowa	Zatorowość płucna†
Niezbyt często	Odma opłucnowa		Odma opłucnowa
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] Zaparcie Niestrawność Suchość w ustach 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] Zaparcie 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] Zaparcie Niestrawność Suchość w ustach Zwiększona aktywność lipazy[‡] Zwiększona aktywność amylazy[‡]
Często	Przetoka w odbycie Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego	Suchość w ustach Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki[g] Zapalenie jelita grubego Wzdęcia Perforacja przewodu pokarmowego
Niezbyt często	Zapalenie trzustki[g] Zapalenie jelita grubego	Zapalenie trzustki[g] Przetoka w odbycie Zapalenie jelita grubego	Przetoka w odbycie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*,‡ Niedobór albumin we krwi*,‡ Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*,‡ Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*,‡ Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi‡ Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy‡	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	Niewydolność wątroby[h,†] Encefalopatia wątrobowa[i,†] Zapalenie pęcherzyka żółciowego Nieprawidłowa czynność wątroby	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
Niezbyt często	Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby[j]	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 erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka Łysienie	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej Wysypka
Często	Hiperkeratoza	Łysienie	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 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	Martwica kości szczęki	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często	Proteinuria* Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi‡	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,*,†] Zaburzenie czynności nerek* Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Niewydolność nerek[k,*] Zwiększone stężenie mocznika we krwi
Niezbyt często	Zespół nerczycowy		Zespół nerczycowy Zaburzenie czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy
Często	Złe samopoczucie	Złe samopoczucie	Złe samopoczucie
Niezbyt często	Zaburzenia gojenia	Zaburzenia gojenia Przetoka poza układem pokarmowym[l]	Zaburzenia gojenia Przetoka poza układem pokarmowym[l]
Nieznana	Przetoka poza układem pokarmowym[l]		

§: 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 zróżnicowanym tarczycy to: krwawienie z nosa, krwioplucie, krwiomocz, 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, krwiomocz, krwawienie z dziąseł, krwioplucie, krwawienie z żylaków 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

[c:] Nadciśnienie tętnicze obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie ortostatyczne, podniesione ciśnienie krwi.

[d:] Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.

[e:] Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.

[f:] Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, glossodynia, ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła i dyskomfort języka.

[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:] Przypadki niewydolności nerek obejmują: 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 w obrębie żeńskich narządów rozrodczych oraz przetoki podskórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4)

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

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) nadciśnienie zgłoszono u 56,3% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i u 42,6% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem. Częstość występowania nadciśnienia skorygowana o ekspozycję wyniosła 0,65 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,73 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Mediana czasu do wystąpienia u pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem wyniosła 0,7 miesiąca. Reakcje stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 28,7% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu z 19,4% w grupie leczonej sunitynibem. U 16,8% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (przerwanie podawania dawek u 9,1% i zmniejszenie dawki u 11,9%). U 0,9% pacjentów nadciśnienie tętnicze doprowadziło do trwałego przerwania leczenia lenwatynibem.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem nadciśnienie zgłoszono u 42,5% pacjentów (częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. lub stopnia 4. wynosiła 19,7%). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 9,8% pacjentów z nadciśnieniem dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (5,3% zmniejszenie dawki i 6,2% przerwanie podawania dawki), a nadciśnienie doprowadziło do trwałego zaprzestania leczenia u 0,9% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń nadciśnienia u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 0,5 miesiąca.

Proteinuria (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy
W głównym badaniu klinicznym fazy III SELECT (patrz punkt 5.1) wystąpienie proteinurii zgłoszono u 33,7% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 3,1% pacjentów przyjmujących placebo. Mediana czasu do wystąpienia objawu u pacjentów leczonych lenwatynibem wynosiła 6,7 tygodnia. Działania stopnia 3. wystąpiły u 10,7% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz u 10,7% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki (odpowiednio 16,9% oraz 10,7% pacjentów) pacjenci wrócili do zdrowia lub objawy ustąpiły. W przypadku 0,8% pacjentów proteinuria doprowadziła do całkowitego zaprzestania leczenia.

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, proteinurię zgłoszono u 34,8% pacjentów (9,0% stopnia ≥3.). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 15,1% pacjentów 18 z proteinurią dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (9,6% zmniejszenie dawki i 9,8% przerwanie podawania dawki), a proteinuria doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 2,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń proteinurii u pacjentów leczonych lenwatynibem wskojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 1,4 miesiąca.

Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem niewydolność nerek wystąpiła u 1,3% pacjentów (0,6% stopnia ≥3.), natomiast ostre uszkodzenie nerek u 5,3% pacjentów (2,7% stopnia ≥3.). Zdarzenia dotyczące nerek zgłoszono u 17,2% pacjentów (4,3% stopnia ≥3.). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 5,5% pacjentów ze zdarzeniami dotyczącymi nerek dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (2,3% zmniejszenie dawki i 4,0% przerwanie podawania dawki), a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 1,9% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń dotyczących nerek u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,5 miesiąca.

Zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.4)

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

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zaburzenia czynności serca zgłoszono u 3,5% pacjentów (1,8% stopnia ≥3). Wprzypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,9% pacjentów z zaburzeniami czynności serca dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (0,4% zmniejszenie dawki i 0,8% przerwanie podawania dawki), a zaburzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 0,6% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń dotyczących zaburzeń czynności serca u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,6 miesiąca.

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

Rak zróżnicowany tarczycy
W głównym badaniu klinicznym fazy III 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 fazy III REFLECT (patrz punkt 5.1) wystąpił 1 przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (stopnia 2.) w grupie leczonej lenwatynibem.

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

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

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 upływie 1,3 miesiąca leczenia i nie wymagał modyfikacji ani zaprzestania leczenia.

Hepatotoksyczność (patrz punkt 4.4)

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

W grupie 1166 pacjentów leczonych lenwatynibem wystąpiły 3 przypadki (0,3%) niewydolności wątroby. Wszystkie przypadki skończyły się śmiercią pacjenta. Jeden z przypadków wystąpił u pacjenta bez przerzutów do wątroby. Ponadto, u jednego pacjenta bez przerzutów do wątroby wystąpiło ostre zapalenie wątroby.

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

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem było zwiększenie aktywności 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 z częstością odpowiednio 10,3%, 10,9% i 4,4%. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wątrobowych wyniosła 3,0 miesiąca (dowolnego stopnia) w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,7 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem. Częstość zdarzeń hepatotoksyczności skorygowana o ekspozycję wynosiła 0,39 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,46 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Działania stopnia 3. obejmujące wątrobę wystąpiły u 9,9% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem i u 5,3% pacjentów leczonych sunitynibem. Działania obejmujące wątrobę doprowadziły do przerwania podawania dawek i zmniejszenia dawki lenwatynibu odpowiednio u 8,5% i 4,3% pacjentów oraz do trwałego przerwania podawania lenwatynibu u 1,1% pacjentów.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby były zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,9%), aminotransferazy asparaginianowej (11,4%) i zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy (2,7%). Działania niepożądane dotyczące wątroby stopnia 3. wystąpiły u 6,1% 19 pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 6,0% pacjentów ze zdarzeniami hepatotoksyczności dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (2,8% zmniejszenie dawki i 4,2% przerwanie podawania dawki), a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 0,9% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących wątroby u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 1,8 miesiąca.

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (patrz punkt 4.4)

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

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

Rak endometrium
W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) tętniczą chorobę zakrzepowo-zatorową zgłoszono u 3,7% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3. wystąpiły u 2,2% pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 59,0 dnia.
Wstrzymanie podawania dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 0,2% i 2,0% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy
W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) 5,4% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem zgłosiło tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (u 3,7% był to stopień ≥ 3.) w porównaniu z 2,1% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem (u 0,6% był to stopień ≥ 3.). Żadne zdarzenia nie były śmiertelne. Częstość występowania tętniczych epizodów zakrzepowo-zatorowych skorygowana o ekspozycję wyniosła 0,04 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,02 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Najczęściej zgłaszanym tętniczym zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym 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 tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wyniosła 10,4 miesiąca w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 2,7% pacjentów (2,2% stopnia ≥3.). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,9% pacjentów z tętniczymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (0,6% przerwanie podawania dawki), a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 1,5% pacjentów. Najczęściej zgłaszanym tętniczym zdarzeniem zakrzepowo zatorowym w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem był zawał serca (1,3%). Mediana czasu do wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 6,8 miesiąca.

<u>*Krwotoki (patrz punkt 4.4)*</u>

Rak zróżnicowany tarczycy
W głównym badaniu klinicznym fazy III 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 ≥0,75% w porównaniu do placebo, zalicza się: krwawienie z nosa (11,9%), krwiomocz (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. Pomiędzy pacjentami leczonymi lenwatynibem, a pacjentami przyjmującymi placebo nie stwierdzono różnic w częstości lub ciężkości działań niepożądanych (3,4% vs. 3,8%), działań prowadzących do wcześniejszego przerwania leczenia (1,1% vs. 1,5%), działań prowadzących do przerwania podawania dawki (3,4% vs. 3,8%), ani działań prowadzących do zmniejszenia dawki (0,4% vs. 0,0%).

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

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

krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok wewnątrzczaszkowy związany z nowotworem, wymioty krwawe, krew w kale, krwioplucie oraz krwotok z guza.

Rak endometrium
W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) krwotok zgłoszono u 24,4% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3. wystąpiły u 3,0% pacjentów.
Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 65,0 dni. Wstrzymanie, zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania lenwatynibu wystąpiło 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.). Wprzypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 4,9% pacjentów z krwotokami dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (4,2% przerwanie podawania dawki i 0,8% zmniejszenie dawki), a zdarzenia te doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia u 0,6% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwotocznymi w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem były: krwotok z nosa (19,4%) i krwiomocz (4,2%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych lenwatynibem wskojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 1,9 miesiąca.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4)

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

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem hipokalcemię zgłoszono u 4,8% pacjentów (1,1% stopnia ≥3.). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,8% pacjentów z hipokalcemią dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (0,6% przerwanie podawania dawki i 0,4% zmniejszenie dawki), a hipokalcemia nie doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u żadnego pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń hipokalcemii u pacjentów leczonych lenwatynibem wskojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 2,9 miesiąca.

Perforacja przewodu pokarmowego oraz tworzenie przetoki (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy
W głównym badaniu klinicznym fazy III 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 fazy III REFLECT (patrz punkt 5.1) zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego oraz przetoki u 1,9% pacjentów leczonych lenwatynibem.

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

Rak nerkowokomórkowy
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem zdarzenia perforacji przewodu pokarmowego zgłoszono u 3,7% pacjentów (2,9% stopnia ≥3.). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 2,1% pacjentów z perforacją przewodu pokarmowego dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (1,5% przerwanie podawania dawki i 0,6% zmniejszenie dawki), a perforacja doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 1,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,6 miesiąca. W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, zdarzenia utworzenia się przetoki zgłoszono u 1,0% pacjentów (0,5% stopnia ≥3.). Wprzypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 0,8% pacjentów z perforacją przewodu pokarmowego dokonano modyfikacje dawki lenwatynibu (0,8% przerwanie podawania dawki), a perforacja ta doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 0,4% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń utworzenia się przetoki u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,7 miesiąca.

Przetoka poza układem pokarmowym (patrz punkt 4.4)
Podawanie lenwatynibu wiązano z przypadkami przetoki, w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym. Powstawanie przetok w narządach innych niż żołądek i jelita zgłaszano po podawaniu produktu w różnych wskazaniach. Objawy zgłaszano w różnych punktach czasowych leczenia, od dwóch tygodni do ponad 1 roku od momentu rozpoczęcia leczenia lenwatynibem, z medianą czasu do wystąpienia objawu wynoszącą 3 miesiące.

Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, wydłużenie odstępu QTcF większe niż 60 ms zgłoszono u 9,8% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Częstość występowania odstępu QTc większego niż 500 ms wynosiła 3,3% w

grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wydłużenia odstępu QT u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 3,0 miesiąca.

Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (patrz punkt 4.4)

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

Rak endometrium
W badaniu 309 fazy III (patrz punkt 5.1) niedoczynność tarczycy zgłoszono u 68,2% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, a działania niepożądane stopnia ≥ 3. wystąpiły u 1,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia działania wynosiła 62,0 dnia. Wstrzymanie podawania i zmniejszenie dawki lenwatynibu wystąpiło odpowiednio u 2,2% i 0,7% pacjentów. Zwiększenie stężenia TSH we krwi zgłoszono u 12,8% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem, przy czym u żadnego pacjenta nie zgłoszono działań niepożądanych stopnia ≥ 3. Wstrzymanie podawania dawki wystąpiło u 0,2% pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy
W badaniu CLEAR (patrz punkt 5.1) niedoczynność tarczycy wystąpiła u 47,2% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i u 26,5% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem. Częstość występowania niedoczynności tarczycy skorygowana o ekspozycję wyniosła 0,39 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i 0,33 epizodu na pacjentorok w grupie leczonej sunitynibem. Ogólnie, większość zdarzeń niedoczynności tarczycy w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem miała stopień 1. lub 2. Niedoczynność tarczycy stopnia 3. zgłoszono u 1,4% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu do żadnego w grupie leczonej sunitynibem. Wyjściowo u 90,0% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem i pembrolizumabem i u 93,1% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem wyjściowe stężenie TSH≤górnej granicy normy. Zwiększenie stężenia TSH > górnej granicy normy obserwowano po rozpoczęciu badania u 85,0% pacjentów leczonych lenwatynibem i pembrolizumabem w porównaniu do 65,6% pacjentów leczonych sunitynibem. U pacjentów leczonych lenwatynibem z pembrolizumabem zdarzenia niedoczynności tarczycy spowodowały modyfikację dawki lenwatynibu (zmniejszenie lub przerwanie) u 2,6% pacjentów i przerwanie leczenia lenwatynibem u 1 pacjenta.

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 24,1% pacjentów. Zasadniczo większość zdarzeń niedoczynności tarczycy była stopnia 1. lub 2. Niedoczynność tarczycy stopnia 3. zgłoszono u 0,3% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń niedoczynności tarczycy u pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem wynosiła 2,7 miesiąca. Wyjściowo u 83,0% pacjentów w grupie leczonej lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem stężenie TSH ≤ górnej granicy normy. Zwiększenie stężenia TSH > górnej granicy normy obserwowano po rozpoczęciu badania u 71,3% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem. W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące indywidualnych modyfikacji leku, zdarzenia niedoczynności tarczycy spowodowały modyfikację dawki lenwatynibu (0,4% zmniejszenie dawki lub 0,9% przerwanie podawania dawki) u 1,3% pacjentów. Nie odnotowano przypadków zaprzestania leczenia.

Biegunka (patrz punkt 4.4)

Rak zróżnicowany tarczycy

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem biegunkę zgłoszono u 69,0% pacjentów (13,8% stopnia ≥3.). W przypadku pacjentów, u których zebrano dane dotyczące poszczególnych modyfikacji leku, u 30,4% pacjentów dokonano modyfikacji dawki lenwatynibu (17,7% przerwanie podawania dawki i 19,6% zmniejszenie dawki), a biegunka doprowadziła do trwałego zaprzestania leczenia u 0,6% pacjentów.

Dzieci i młodzież

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

U pacjentów z nawrotowym/opornym kostniakomięsakiem odma opłucnowa była zgłaszana z częstością wyższą niż obserwowana u dorosłych z rakiem zróżnicowanym tarczycy, rakiem wątrobowokomórkowym, rakiem nerkowokomórkowym i rakiem endometrium. W badaniu 207 odma opłucnowa wystąpiła u 6 pacjentów (10,9%) leczonych lenwatynibem w monoterapii i u 7 pacjentów (16,7%) leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem. Ogółem 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu odmy opłucnowej. W badaniu 230 odma opłucnowa wystąpiła łącznie u 14 pacjentów (11 pacjentów [28,2%] leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ifosfamidem i etopozydem oraz 3 pacjentów [7,7%] leczonych ifosfamidem i etopozydem). W badaniu 216 odma opłucnowa została zgłoszona u 3 pacjentów (4,7%) z mięsakiem Ewinga, mięsakiem prążkowanokomórkowym (RMS) i nerczakiem zarodkowym; wszyscy 3 pacjenci mieli przerzuty do płuc na początku badania. W badaniu 231 odma opłucnowa została zgłoszona u 8 pacjentów (6,3%) z mięsakiem wrzecionowatokomórkowym, mięsakiem niezróżnicowanym, RMS, złośliwym guzem osłonki nerwu obwodowego, mięsakiem maziówkowym, rakiem wrzecionowatokomórkowym i złośliwym guzem kostniejącym włóknisto-mięśniowym; u wszystkich 8 pacjentów występowały przerzuty do płuc lub choroba pierwotna w ścianie klatki piersiowej lub jamie opłucnej na początku badania. W badaniach 216 i 230 żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu odmy opłucnowej;
w badaniu 231 jeden pacjent przerwał leczenie z powodu odmy opłucnowej. Występowanie odmy opłucnowej wydawało się być związane głównie z przerzutami do płuc i chorobą podstawową.
W kohorcie ustalania dawki leku stosowanego w monoterapii w badaniu 207 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥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 (≥40%) były: zmniejszony apetyt, ból głowy, wymioty, niedoczynność tarczycy i białkomocz.

W kohorcie ustalania dawki leku stosowanego w skojarzeniu w badaniu 207 najczęściej (≥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 (≥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 (≥40%) działaniami niepożądanymi leku były nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, hipertriglicerydemia, ból brzucha i biegunka; a w fazie II (kohorta podtrzymania dawki leku stosowanego w skojarzeniu) najczęściej zgłaszanymi (≥35%) działaniami niepożądanymi leku były hipertriglicerydemia, białkomocz, biegunka, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmęczenie i zmniejszenie liczby płytek krwi

W badaniu OLIE (badanie 230) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥35%) były: niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, nudności, zmniejszenie liczby płytek krwi, białkomocz, wymioty, ból pleców, gorączka neutropeniczna, nadciśnienie tętnicze, zaparcia, biegunka, zmniejszenie liczby neutrofili i gorączka.
W badaniu 231 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥15%) były niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, zmniejszenie apetytu, biegunka i zmniejszenie liczby płytek krwi.

Inne specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W badaniu CLEAR u pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat) częstość występowania proteinurii była większa (różnica ≥10%) niż u młodszych pacjentów (<65 lat).

W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem u pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat) częstość występowania zmniejszonej liczby płytek krwi, zmniejszenia masy ciała, proteinurii i nadciśnienia (różnica ≥10%) była większa niż u młodszych pacjentów (<65 lat).

Płeć

Rak zróżnicowany tarczycy
U kobiet częstość występowania nadciśnienia tętniczego (w tym nadciśnienia 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 liczy płytek krwi. Zdarzenia niewydolności wątroby obserwowano wyłącznie u pacjentów płci męskiej.

Rak nerkowokomórkowy
W badaniu CLEAR u mężczyzn częstość występowania biegunki była większa (różnica ≥10%) niż u kobiet.

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

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 ≥10%) niż u pacjentów rasy kaukaskiej, natomiast u pacjentów rasy kaukaskiej wyższa była częstość występowania biegunki, zmniejszenia masy ciała, nudności, wymiotów, zaparcia, osłabienia, bólu brzucha, bólu w obrębie kończyn oraz suchości jamy ustnej. U większego odsetka Azjatów zmniejszono dawkę lenwatynibu w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki oraz średnia dawka dobowa były mniejsze niż w przypadku pacjentów rasy kaukaskiej.

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

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

Rak nerkowokomórkowy
W badaniu CLEAR u Azjatów częstość występowania zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, proteinurii i niedoczynności tarczycy [(w tym podwyższonego stężenia hormonu tarczycy we krwi) była większa (różnica ≥10%) niż u pacjentów rasy kaukaskiej], podczas gdy u pacjentów rasy kaukaskiej częściej występowało zmęczenie, nudności, bóle stawów, wymioty i astenia.
W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, u Azjatów częstość występowania niedoczynności tarczycy, zapalenia jamy ustnej, zmniejszenia liczby płytek krwi, proteinurii, dysfonii, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej i nadciśnienia tętniczego była większa niż u pacjentów rasy kaukaskiej (różnica ≥10%), 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 w punkcie początkowym częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. takich jak nadciśnienie, proteinuria, biegunka oraz odwodnienie była wyższa. U pacjentów tych nasilenie objawów takich jak odwodnienie, niedociśnienie, zakrzepica płucna, wysięki opłucnej o charakterze złośliwym, migotanie przedsionków oraz objawy ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, biegunka, wymioty) było większe.

Rak nerkowokomórkowy

W badaniu CLEAR u pacjentów z nadciśnieniem w punkcie początkowym częstość występowania proteinurii była większa niż u pacjentów bez nadciśnienia w punkcie początkowym. Cukrzyca w punkcie początkowym W zbiorczej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, u pacjentów z cukrzycą w punkcie początkowym częstość występowania proteinurii była większa niż u pacjentów bez cukrzycy w punkcie początkowym (różnica ≥10%).

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 większa niż u pacjentów bez cukrzycy w punkcie początkowym (różnica ≥10%).

Zaburzenie czynności wątroby

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

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

Rak nerkowokomórkowy
Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby 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 oraz zapalenie płuc była wyższa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów tych częstość występowania objawów ze strony nerek była wyższa i obserwowalny był trend do częstszego występowania objawów ze strony wątroby.

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

Rak nerkowokomórkowy
W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w punkcie początkowym częstość występowania trombocytopenii lub zmniejszenia liczby płytek krwi była większa niż u pacjentów 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. Występował również trend w kierunku wyższej częstości występowania zmniejszenia apetytu stopnia 3. lub 4.

Rak nerkowokomórkowy
W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych lenwatynibem i ewerolimusem częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi i nadciśnienia tętniczego była większa (o ≥10%) u pacjentów o małej masie ciała (<60 kg).

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

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

Leczenie skojarzone z zastosowaniem lenwatynibu i ewerolimusu wykazało zwiększoną aktywność antyangiogenną i przeciwnowotworową, o czym świadczyło zmniejszenie proliferacji ludzkich komórek śródbłonka, tworzenia naczyń oraz sygnalizacji VEGF w warunkach *in vitro*, a także zmniejszenie objętości guza w mysich modelach przeszczepów ludzkiego raka nerkowokomórkowego w porównaniu z działaniem każdej z tych substancji osobno.

Mechanizm działania w przypadku nasilenia hipercholesterolemii w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem lenwatynibu i ewerolimusu nie był badany i nie został w pełni wyjaśniony.

Chociaż nie zostały przeprowadzone badania mające na celu ustalenie mechanizmu, postuluje się, że nasilenie biegunki przy leczeniu skojarzonym z zastosowaniem lenwatynibu i ewerolimusu wynika z zaburzenia czynności jelit związanego z mechanizmem działania każdego z produktów – hamowania VEGF/VEGFR oraz c-KIT przez lenwatynib w skojarzeniu z hamowaniem mTOR/NHE3 przez ewerolimus.

Skuteczność kliniczna

Rak zróżnicowany tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym
Badanie kliniczne SELECT było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniem kontrolowanym placebo, które zostało przeprowadzone z udziałem 392 pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Prowadzono niezależne, oceniane centralnie badanie dotyczące progresji choroby w oparciu o zdjęcia RTG w czasie
12 miesięcy (z oknem + 1 miesiąc) przed włączeniem do badania. Oporność na leczenie jodem radioaktywnym definiowano jako występowanie jednej lub więcej zmian bez absorpcji jodu, progresję niezależnie od leczenia jodem radioaktywnym lub przejście w przeszłości leczenia jodem radioaktywnym przy całkowitej dawce radioaktywności na poziomie >600 mCi lub 22 GBq z przynajmniej jedną dawką w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Pacjenci byli randomizowani do grup stratyfikowanych pod względem regionu geograficznego (Europa, Ameryka Północna lub Inne) przed rozpoczęciem leczenia skierowanego na VEGF/VEGFR (pacjenci mogli otrzymać wcześniej 0 lub 1 leczenie skierowane na VEGF/VEGFR) oraz wieku (≤65 lat lub >65 lat). Głównym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji, zgodnie z zaślepioną, niezależną oceną radiologiczną z wykorzystaniem Kryteriów Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RECIST) wersja 1.1. Do drugorzędowych punktów końcowych skuteczności zaliczała się całkowita odpowiedź na leczenie oraz przeżycie całkowite. Pacjenci przyjmujący placebo mogli wnieść o rozpoczęcie leczenia 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 pęcherzykowatego tarczycy, włączając w to rak z komórkami Hürthla 14,8% oraz z komórkami bez zmian 3,8%. Przerzuty stwierdzono u 99% pacjentów: do płuc u 89,3% pacjentów, węzłów chłonnych u 51,5% pacjentów, kości u 38,8% pacjentów, wątroby u 18,1% pacjentów, opłucnej u 16,3% pacjentów i mózgu u 4,1% pacjentów. Większość pacjentów w skali sprawności ECOG uzyskała wynik 0; 42,1% uzyskało wynik 1; 3,9% uzyskało wynik ponad 1. Mediana skumulowanej oporności na leczenie jodem radioaktywnym przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 350 mCi (12,95 GBq).

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

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

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

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

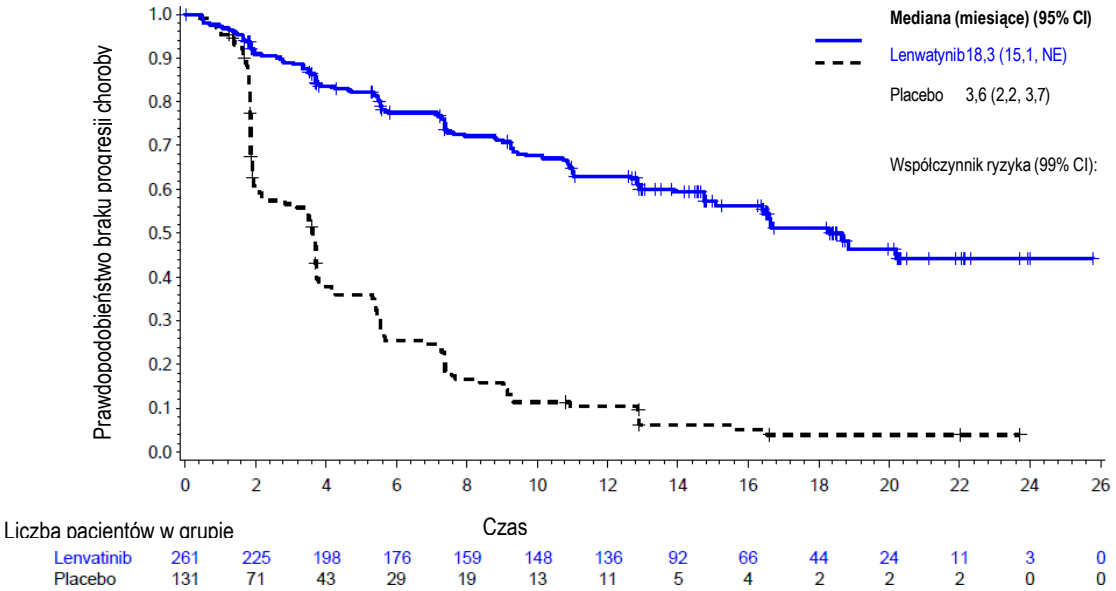
Tabela 9 Wyniki skuteczności u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy

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

Liczba pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
Wartość P[b]	<0,0001	
Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita	4	0
Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa	165	2
Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi[d] w miesiącach (95% CI)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Czas trwanie odpowiedzi[d] w miesiącach, mediana (95% CI)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
Całkowite przeżycie		
Liczba przypadków śmierci (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediana czasu całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b,e]	0,73 (0,50, 1,07)	
Wartość P[b,e]	0,1032	

CI, przedział ufności; NE, nieoznaczalne; model RPSFT (ang. *model rank preserving structural failure time*); VEGF/VEGFR, czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego/receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego.
a: Niezależna ocena radiologiczna.
b: Stratyfikacja względem regionu (Europa vs. Ameryka Północna vs. Inne), wieku (≤65 lat vs. >65 lat), oraz wcześniejszych terapii skierowanych na VEGF/VEGFR (0 vs. 1).
c: Ocena z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.
d: Ocena z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; przedział 95% ufności został utworzony z wykorzystaniem uogólnionej metody Brookmeyer'a i Crowley'a u pacjentów z najsilniejszą odpowiedzią w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej.
e: Nie skorygowano na wpływ przejścia.

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



CI, przedział ufności; NE, nieoznaczalne.

Rak wątrobowokomórkowy

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

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

Pacjenci spełniali kryteria kwalifikacyjne, jeżeli mieli status czynnościowy wątroby klasy A w skali Child-Pugh 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 zajętą w
≥50%, wyraźnym zajęciem przewodu żółciowego lub głównej odnogi żyły wrotnej (Vp4) w obrazowaniu.

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

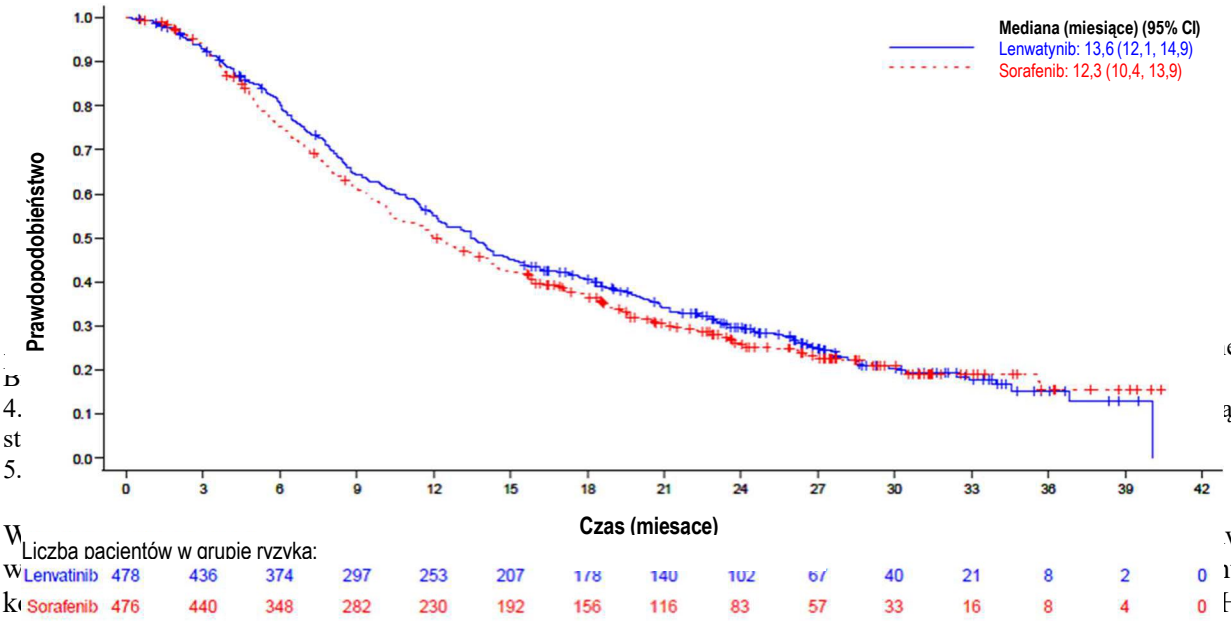
Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Lenwatynib wykazał wyniki w zakresie OS nie gorsze niż sorafenib przy HR = 0,92 [95% CI (0,79, 1,06)] i medianę OS wynoszącą 13,6 miesięcy w porównaniu z 12,3 miesiąca (patrz Tabela 8 i Ryc. 2).
Wyniki dla zastępczych punktów końcowych (PFS i ORR) zostały ukazane w Tabeli 10 poniżej.

Tabela 10 Wyniki skuteczności z badania REFLECT u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym

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

Data odcięcia dla danych: 13 listopada 2016 r.
a: Współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla lenwatynibu w porównaniu z sorafenibem, w oparciu o model Coxa, z włączeniem grupy leczenia jako czynnika.
b: Stratyfikacja wg. regionów (Region 1: Azja i Oceania; Region 2: kraje zachodnie), makroskopowe zajęcie żyły wrotnej lub rozprzestrzenienie się poza wątrobę lub obydwa (tak, nie), wynik w skali sprawności ECOG (0, 1) i masa ciała (<60 kg, ≥60 kg).
c: Wyniki oparte są na odpowiedziach potwierdzonych i niepotwierdzonych.
d: Wartość P dla testu wyższości lenwatynibu nad sorafenibem.
e: Kwartyle z estymacji metodą Kaplana-Meiera, a 95% CI z estymacji uogólnioną metodą Brookmeyera Crowleya.
f: Wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub częściowa).
g: Według analizy retrospektywnej niezależnego przeglądu radiologicznego. Mediana czasu trwania odpowiedzi obiektywnej wynosiła 7,3 (95% CI 5,6, 7,4) miesięcy dla grupy lenwatynibu i 6,2 (95% CI 3,7, 11,2) miesięcy dla grupy sorafenibu.

Rycina 2 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego – rak wątrobowokomórkowy



(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 i 3,7 miesiąca (Q1: 1,8, Q3: 7,4) w grupie sorafenibu.

W obydwu grupach leczenia w badaniu REFLECT OS był o około 9 miesięcy dłuższy u pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej po leczeniu w porównaniu z pacjentami, którzy nie byli poddawani terapii. W grupie 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 terapii. W grupie sorafenibu, mediana OS wyniosła 17,0 miesięcy (95% CI: 14,2, 18,8) dla pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej po leczeniu (51%) i 7,9 miesiąca (95% CI: 6,6, 9,7) dla pacjentów, których nie poddano terapii. Mediana OS była dłuższa o około 2,5 miesiąca w grupie 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, wieloośrodkowym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniu prowadzonym u pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym schematem chemioterapii związkami platyny w dowolnym ustawieniu, w tym w ustawieniu neoadiuwantowym i adiuwantowym. Uczestnicy mogli otrzymać łącznie do 2 terapii związkami platyny, pod warunkiem, że jedna z nich została podana w ramach

leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego. Z badania wykluczono pacjentów z mięsakiem endometrium (w tym z rakomięsakiem), pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji. Randomizacja była stratyfikowana według statusu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR) (dMMR lub pMMR [nie dMMR]) przy użyciu zwalidowanego testu IHC. Warstwa pMMR była dodatkowo stratyfikowana ze względu na wynik w skali sprawności ECOG, region geograficzny i przebyte napromienianie miednicy. Pacjenci zostali zrandomizowani (1:1) do jednego z następujących ramion leczenia:

- lenwatynib 20 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg dożylnie co 3 tygodnie.
- doksorubicyna 60 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie lub paklitaksel 80 mg/m^2 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 doksorubicyny (n=306) lub paklitakselu (n=110). Charakterystyka wyjściowa tych pacjentów była następująca: mediana wieku 65 lat (zakres od 30 do 86), 50% w wieku 65 lat lub więcej; 61% rasy białej, 21% rasy azjatyckiej i 4% rasy czarnej; ECOG PS 0 (59%) lub 1 (41%), 84% o statusie guza pMMR i 16% o statusie guza dMMR. Podtypami histologicznymi były: rak endometrioidalny (60%), surowiczy (26%), rak jasnokomórkowy (6%), mieszany (5%) i inny (3%). Wszystkich 827 pacjentów otrzymało wcześniejszą terapię układową z powodu raka endometrium: 69% otrzymało jedną, 28% dwie, a 3% trzy lub więcej wcześniejszych terapii układowych. Trzydzieści siedem procent pacjentów otrzymało jedynie wcześniejszą terapię neoadiuwantową lub adiuwantową.
Mediana czasu trwania leczenia w badaniu wynosiła 7,6 miesiąca (zakres od 1 dnia do 26,8 miesiąca). Mediana czasu trwania ekspozycji na lenwatynib wynosiła 6,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 26,8 miesiąca).

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

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

Wstępnie określona końcowa analiza OS z około 16-miesięcznym dodatkowym okresem obserwacji od analizy okresowej (całkowita mediana czasu obserwacji 14,7 miesiąca [zakres: od 0,3 do 43,0 miesiąca]) została przeprowadzona bez korekty krotności. Wyniki skuteczności dla wszystkich populacji pacjentów podsumowano w Tabeli 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla końcowych analiz okresowych OS i PFS przedstawiono odpowiednio na rycinach 3 i 4.

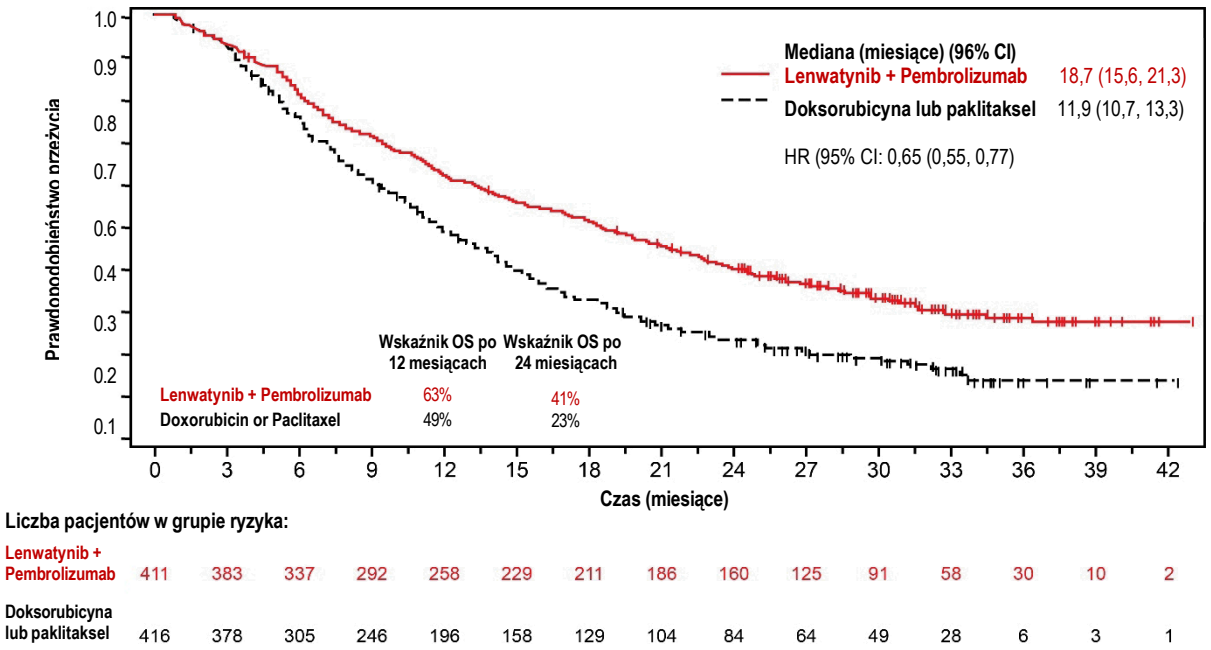
Tabela 11 Wyniki skuteczności z badania 309 u pacjentów z rakiem endometrium

Punkt końcowy	**Lenwatynib z pembrolizumabem N=411**	**Doksorubicyna lub paklitaksel N=416**
OS		

Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	276 (67%)	329 (79%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Współczynnik ryzyka[a] (95% CI)	0,65 (0,55, 0,77)	
Wartość P[b]	<0,0001	
PFS[d]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	281 (68%)	286 (69%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Współczynnik ryzyka[a] (95% CI)	0,56 (0,47, 0,66)	
Wartość P[c]	<0,0001	
ORR[d]		
ORR[e] (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Odpowiedź całkowita	7%	3%
Odpowiedź częściowa	25%	12%
Wartość P[f]	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi[d]		
Mediana w miesiącach[g] (zakres)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)

a: W oparciu o model proporcjonalnego hazardu Coxa
b: Jednostronna nominalna wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank (analiza końcowa). We wstępnie określonej analizie okresowej OS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 26,9 miesiąca) uzyskano statystycznie istotną przewagę OS w porównaniu lenwatynibu i pembrolizumabu z doksorubicyną lub paklitakselem (HR: 0,62 [95% CI: 0,51, 0,75], wartość P <0,0001).
c: Jednostronna wartość P w oparciu o stratyfikowany test log-rank
d: We wstępnie określonej analizie okresowej
e: Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
f: W oparciu o metodę Miettinena i Nurminena, w stratyfikacji według skali sprawności ECOG, regionu geograficznego i przebytego napromieniania miednicy.
g: W oparciu o estymację metodą Kaplana-Meiera

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



Liczba pacjentów w grupie ryzyka:

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

* W oparciu o analizę końcową zależną od protokołu

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



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

Skuteczność lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem jako leczenia pierwszego rzutu badano w badaniu 307 (CLEAR), wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu, w którym wzięło udział 1069 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w tym innymi cechami histologicznymi, takimi jak sarkomatoidalne i brodawkowate. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 nowotworu. Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniem wymagającym immunosupresji nie kwalifikowali się. Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego. (Ameryka Północna i Europa Zachodnia vs. „reszta świata") oraz grupy prognostyczne Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (ryzyko korzystne, pośrednie i niekorzystne).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej lenwatynib 20 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z pembrolizumabem dożylnie 200 mg co 3 tygodnie (n=355) lub lenwatynib 18 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z ewerolimusem 5 mg doustnie raz na dobę (n=357), lub sam sunitynib 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 2 tygodnie bez leczenia (n=357). Wszyscy pacjenci w grupie otrzymującej lenwatynib z pembrolizumabem rozpoczęli leczenie lenwatynibem w dawce 20 mg doustnie raz na dobę. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki lenwatynibu wyniosła 1,9 miesiąca. Mediana średniej dawki dobowej lenwatynibu wynosiła 14 mg. Leczenie kontynuowano do nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, co zostało określone przez badacza i potwierdzone przez niezależną komisję radiologiczną przy użyciu kryteriów oceny RECIST w wersji 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Podawanie lenwatynibu z pembrolizumabem było dozwolone po progresji choroby określonej przez RECIST, jeśli pacjent był klinicznie stabilny i badacz uznał, że odnosi on korzyść kliniczną. Podawanie pembrolizumabu kontynuowano maksymalnie przez 24 miesiące; jednak leczenie lenwatynibem można było kontynuować dłużej niż 24 miesiące. Ocenę stanu guza przeprowadzano na początku badania, a następnie co 8 tygodni.

Populacja badana (355 pacjentów w grupie przyjmującej lenwatynib z pembrolizumabem i 357 pacjentów w grupie przyjmującej sunitynib) to: mediana wieku to 62 lata (zakres: od 29 do 88 lat); 41% w wieku 65 lat lub starszych, 74% to mężczyźni; 75% to rasa biała, 21% to Azjaci, 1% to rasa czarna i 2% to inne rasy; u 17% i 83% pacjentów początkowy wskaźnik KPS wynosił odpowiednio od 70 do 80 i od 90 do 100; rozkład pacjentów według kategorii ryzyka IMDC (ang. International Metastatic RCC Database Consortium) wyniósł 33% dla ryzyka korzystnego, 56% dla ryzyka pośredniego i 10% dla ryzyka niekorzystnego, a rozkład kategorii prognostycznych w skali MSKCC wynosił 27% dla ryzyka korzystnego, 64% dla ryzyka pośredniego i 9% dla ryzyka niekorzystnego. Przerzuty występowały u 99% pacjentów, a miejscowo zaawansowana choroba u 1%. Częstymi miejscami przerzutów u pacjentów były płuca (69%), węzły chłonne (46%) i kości (26%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji na podstawie RECIST 1.1 według oceny niezależnej komisji. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały przeżycie całkowite i obiektywny współczynnik odpowiedzi. Lenwatynib w skojarzeniu z

pembrolizumabem wykazał statystycznie istotną poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego i obiektywnego współczynnika odpowiedzi w porównaniu zsunitynibem we wstępnie określonej analizie okresowej (analiza końcowa czasu przeżycia wolnego od progresji choroby). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosiła 23,9 miesiąca (95% CI: 20,8; 27,7) w porównaniu z 9,2 miesiąca (95% CI: 6,0; 11,0) dla sunitynibu, z współczynnikiem ryzyka 0,39 (95% CI: 0,32; 0,49; wartość p < 0,0001). W przypadku przeżycia całkowitego współczynnik ryzyka wynosił 0,66 (95% CI: 0,49; 0,88; wartość p = 0,0049) przy medianie czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego wynoszącej 26,5 miesiąca i medianie czasu trwania leczenia lenwatynibem i pembrolizumabem wynoszącej 17,0 miesięcy. Obiektywny współczynnik odpowiedzi dla lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosił 71% (95% CI: 66, 76) w porównaniu z 36% (95% CI: 31, 41) wartość p < 0,0001 dla sunitynibu Wyniki skuteczności dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego i obiektywnego współczynnika odpowiedzi w analizie końcowej określonej w protokole (mediana okresu kontrolnego 49,4 miesiąca) podsumowano w Tabeli 5, na Rycinie 1 i Rycinie 2. Wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji były spójne we wstępnie określonych podgrupach, grupach prognostycznych w skali MSKCC i zależnych od statusu ekspresji PD-L1 nowotworu. Wyniki skuteczności według grup prognostycznych w skali MSKCC podsumowano w Tabeli 13.

Analiza końcowa przeżycia całkowitego nie została dostosowana z uwzględnieniem kolejnych terapii, przy czym 195/357 (54,6%) pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib i 56/355 (15,8%) pacjentów w grupie otrzymującej lenwatynib z pembrolizumabem otrzymało kolejną terapię anty-PD-1/PD-L1.

Tabela 12 Wyniki skuteczności dla raka nerkowokomórkowego według niezależnej komisji radiologicznej w badaniu CLEAR

	Lenwatynib 20 mg z pembrolizumabem 200 mg N=355	**Sunitynib 50 mg N=357**
Czas przeżycia wolny od progresji*		
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	
Całkowite przeżycie		
Liczba przypadków zgonu, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediana czasu całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI)[a]	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	
Obiektywny współczynnik odpowiedzi (potwierdzony)		
Obiektywny współczynnik odpowiedzi, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(95% CI)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
Liczba całkowitych odpowiedzi, n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Liczba częściowych odpowiedzi, n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
Wartość p[d]	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi[a]		
Mediana w miesiącach (zakres)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

Ocena nowotworu została przeprowadzona z wykorzystaniem skali RECIST 1.1. Data punktu odcięcia = 31 lipca 2022

CI = przedział ufności; NE= nieoznaczalne

* Podstawowa analiza przeżycia wolnego od progresji obejmowała cenzurowanie pod kątem nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dla czasu wolnego od progresji z cenzurowaniem I bez cenzurowania dla nowego leczenia przeciwnowotworowego były spójne.

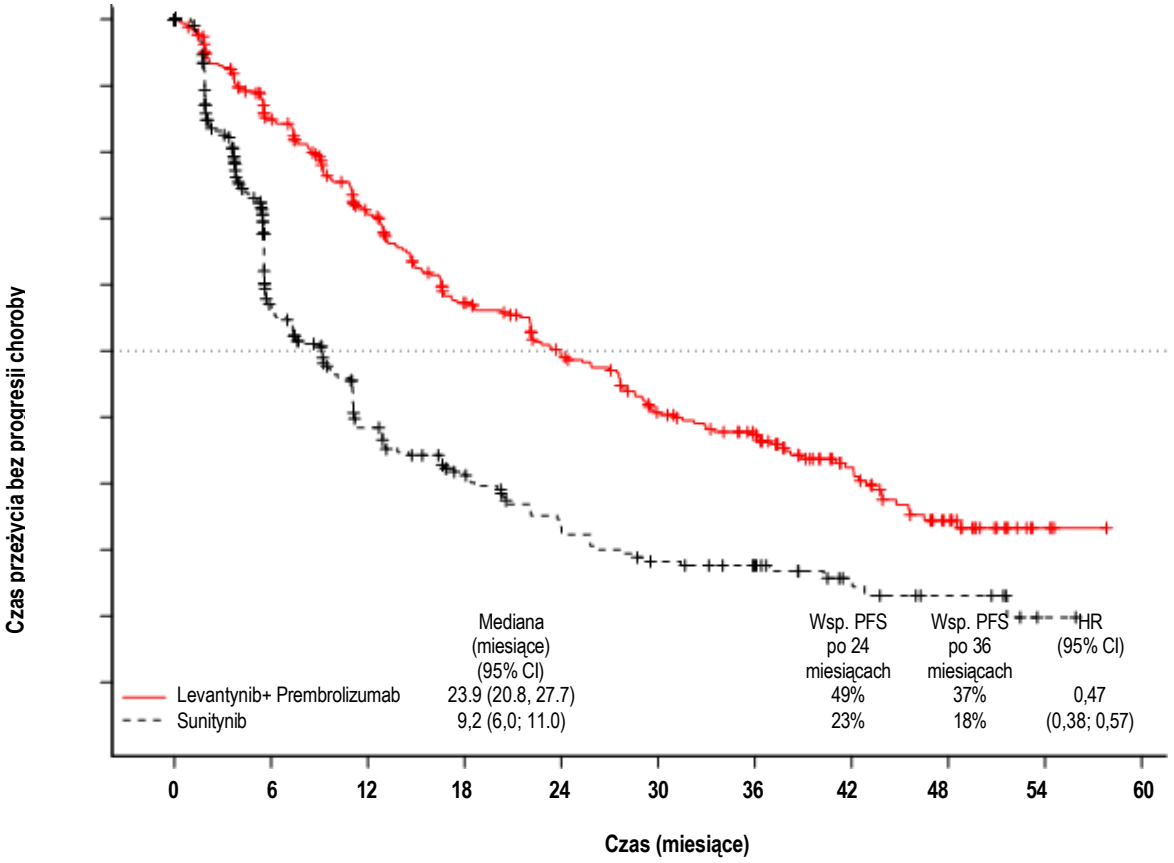
a Kwartyle oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

b Współczynnik ryzyka oparto na modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, uwzględniając grupę leczoną jako czynnik; do węzłów zastosowano metodę Efrona.

c Stratyfikacja według regionu geograficznego (region 1: Europa Zachodnia i Ameryka Północna, region 2:

reszta świata) i grup prognostycznych w skali MSKCC (ryzyko korzystne, pośrednie i słabe) w IxRS.
Nominalna dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu log-rank
d Nominalna dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu Cochrana-Mantela-Haenszela (CMH).
We wcześniej ustalonej wcześniej analizie końcowej obiektywnego współczynnika odpowiedzi (mediana czasu obserwacji 17,3 miesiąca) uzyskano statystycznie istotną przewagę dla obiektywnego współczynnika odpowiedzi porównującego lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem z monoterapią sunitynibem (iloraz szans: 3,84 (95% CI: 2,81; 5,26), wartość p <0,0001).

Rycina 5 Krzywe Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu CLEAR*



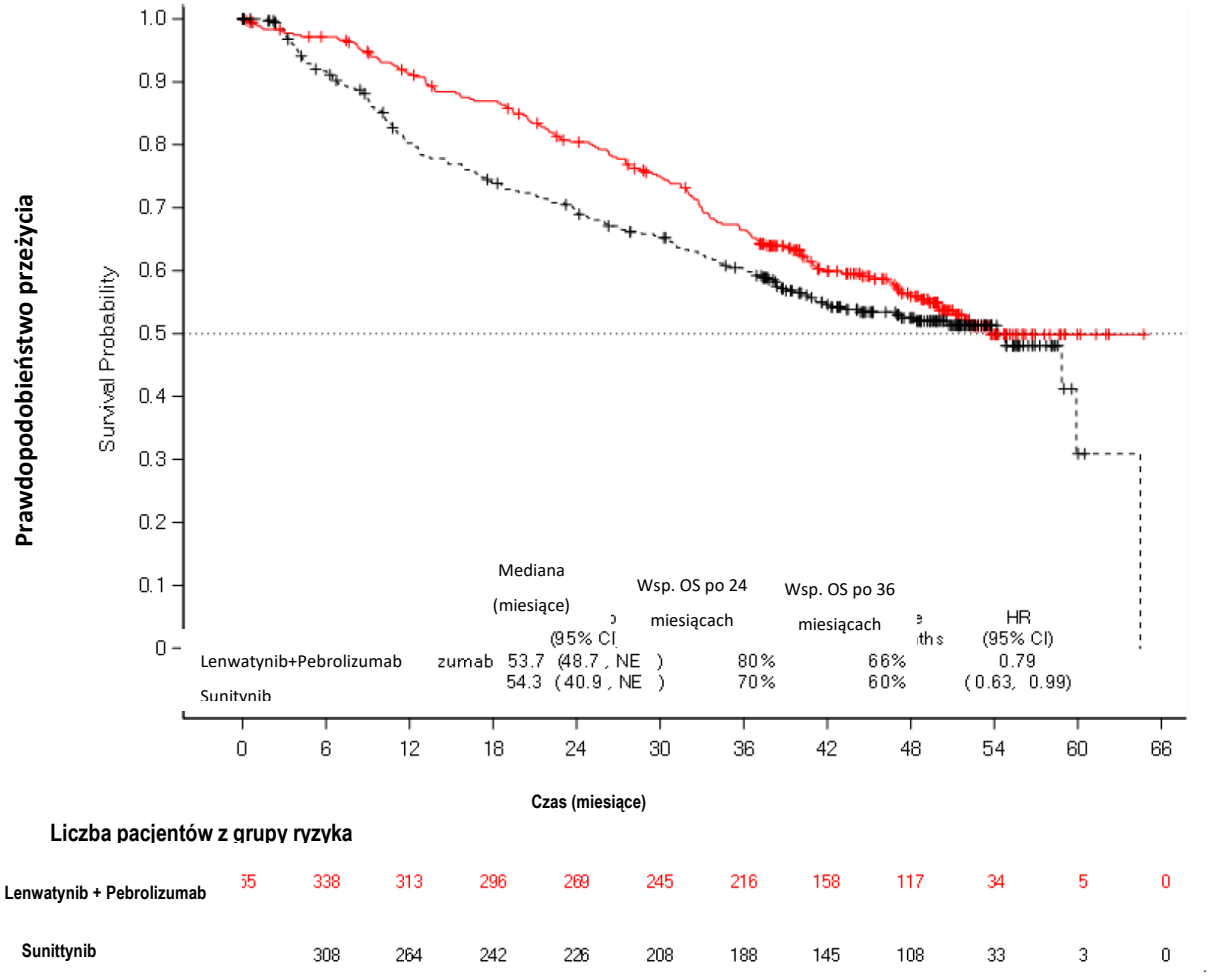
Liczba pacjentów z grupy ryzyka

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

Data odcięcia danych: 31 lipca 2022

*Na podstawie analizy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzonej w czasie określonej w protokole analizy końcowej przeżycia całkowitego.

Rycina 6 Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia w badaniu CLEAR*



NE = nieoznaczalne

Data odcięcia danych: 31 lipca 2022

*Na podstawie określonej w protokole analizy końcowej przeżycia całkowitego

Badanie CLEAR nie miało na celu oceny skuteczności dla poszczególnych podgrup. W Tabeli 13 podsumowano miary skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC na podstawie analizy końcowej całkowitego przeżycia przy medianie okresu kontrolnego wynoszącej 49,4 miesiąca.

Tabela 13 Wyniki skuteczności w badaniu CLEAR według grupy diagnostycznej w skali MSKCC

	Lenwatynib + pembrolizumab (N=355)		**Sunitynib (N=357)**		**Lenwatynib + pembrolizumab vs. sunitynib**
	Liczba pacjentów	**Liczba zdarzeń**	**Liczba pacjentów**	**Liczba zdarzeń**	
Czas przeżycia wolny od progresji wg niezależnej komisji radiologicznej[a]					**Współczynnik ryzyka związany z czasem przeżycia wolnym od progresji (95% CI)**
Korzystny	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Pośredni	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Niekorzystny	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)

Całkowite przeżycie[a]					**Współczynnik ryzyka związany z całkowitym przeżyciem (95% CI)**
Korzystny	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Pośredni	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Niekorzystny	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

[a] Mediana okresu kontrolnego 49,4 miesiąca (data odcięcia danych – 31 lipca 2022)

Otwarte, jednoramienne badanie fazy II
Dostępne są dodatkowe dane z otwartego, jednoramiennego badania fazy II KEYNOTE-B61, dotyczącego stosowania lenwatynibu (20 mg raz na dobę) w skojarzeniu z pembrolizumabem (400 mg co 6 tygodni) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o histologii innej niż jasnokomórkowa (n = 158), w tym 59% brodawkowatych, 18% chromofobowych, 4% z translokacją, 1% rdzeniastych, 13% niesklasyfikowanych i 6% innych. Obiektywny współczynnik odpowiedzi wyniósł 50,6% (95% CI (42,6; 58,7)), a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 19,5 miesiąca (95% CI 15,3; nieosiągnięty).

Leczenie drugiego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (w skojarzeniu z ewerolimusem)
Przeprowadzone zostało wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie 205 mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności lenwatynibu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z ewerolimusem u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Badanie składało się z części 1b mającej na celu ustalenie dawki oraz części 2. W części 1b uczestniczyło 11 pacjentów, którzy otrzymywali w terapii skojarzonej 18 mg lenwatynibu oraz 5 mg ewerolimusu. W części 2 badania uczestniczyło 153 pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy uprzednio otrzymali jeden rzut terapii ukierunkowanej na VEGF. Łącznie 62 pacjentów otrzymało w skojarzeniu lenwatynib oraz ewerolimus w zalecanej dawce. Wymagano między innymi, aby pacjenci posiadali potwierdzone histologicznie rozpoznanie raka nerkowokomórkowego, radiologiczne potwierdzenie progresji choroby zgodnie ze skalą RECIST 1.1, uprzednio otrzymali jeden rzut terapii ukierunkowanej na VEGF oraz uzyskali ocenę 0 lub 1 w skali sprawności ECOG.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do jednej z 3 grup: 18 mg lenwatynibu w skojarzeniu z 5 mg ewerolimusu, 24 mg lenwatynibu lub 10 mg ewerolimusu. Grupa pacjentów podlegała stratyfikacji względem stężenia hemoglobiny (≤13 g/dl wobec >13 g/dl dla mężczyzn oraz ≤11,5 g/dl wobec >11,5 g/dl dla kobiet) oraz skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (≥10 mg/dl wobec <10 mg/dl). Mediana średniej dawki dobowej na osobę dla grupy otrzymującej terapię skojarzoną wynosiła 13,5 mg lenwatynibu (75,0% zaplanowanej dawki 18 mg) oraz 4,7 mg ewerolimusu (93,6% zaplanowanej dawki 5 mg). Dawka końcowa w grupie otrzymującej leczenie skojarzone wynosiła 18 mg dla 29% pacjentów, 14 mg dla 31% pacjentów, 10 mg dla 23% pacjentów, 8 mg dla 16% pacjentów oraz 4 mg dla 2% pacjentów.

Wśród 153 pacjentów losowo rozdzielonych pomiędzy grupami 73% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 61 lat, 37% było w wieku 65 lat i starszych, 7% było w wieku 75 lat i starszych, a 97% należało do rasy kaukaskiej. Przerzuty występowały u 95% pacjentów, a nieoperacyjna zaawansowana choroba u 5%. Wszyscy pacjenci otrzymali w skali sprawności ECOG ocenę 0 (55%) lub 1 (45%), z podobną dystrybucją wartości we wszystkich 3 grupach leczonych. W skali ryzyka MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 39% pacjentów z grupy otrzymującej lenwatynib z ewerolimusem 44% z grupy otrzymującej lenwatynib oraz 38% z grupy otrzymującej ewerolimus uzyskało zły wynik. Zły wynik zgodnie z wytycznymi międzynarodowego konsorcjum baz danych dotyczących przerzutowego raka nerki obserwowano u 20% pacjentów leczonych lenwatynibem w skojarzeniu z ewerolimusem, 23% pacjentów leczonych lenwatynibem oraz 24% pacjentów leczonych ewerolimusem. Mediana czasu od diagnozy do podania pierwszej dawki wynosiła 32 miesiące dla grupy otrzymującej lenwatynib oraz ewerolimus, 33 miesiące dla grupy otrzymującej lenwatynib oraz 26 miesięcy dla grupy otrzymującej ewerolimus. Wszyscy pacjenci uprzednio byli leczeniu z wykorzystaniem jednego z inhibitorów VEGF; 65% otrzymywało sunitynib, 23% pazopanib, 4% tiwozanib, 3% bewacyzumab, natomiast po 2% pacjentów otrzymywało sorafenib lub aksytynib.

Głównym wyznacznikiem skuteczności, zgodnie z przeprowadzoną przez badacza oceną odpowiedzi nowotworu na leczenie, był czas przeżycia wolny od progresji w grupie otrzymującej lenwatynib z

ewerolimusem w stosunku do grupy otrzymującej ewerolimus lub w grupie otrzymującej lenwatynib w stosunku do grupy otrzymującej ewerolimus. Inne wyznaczniki skuteczności obejmowały całkowitą przeżywalność oraz ocenioną przez badacza odpowiedź na leczenie. Ocena nowotworu została przeprowadzona z wykorzystaniem skali RECIST 1.1.

W grupie otrzymującej lenwatynib oraz ewerolimus wykazano istotną statystycznie oraz znaczącą klinicznie poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do grupy otrzymującej ewerolimus (patrz Tabela 14 oraz Rycina 7). W oparciu o wyniki rozpoznawczej analizy post-hoc przeprowadzonej na danych od ograniczonej liczby pacjentów w podgrupie, stwierdzono, że pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od progresji obserwowano niezależnie od tego, który produkt został wykorzystany we wcześniejszym rzucie terapii ukierunkowanej na VEGF: sunitynib (współczynnik ryzyka = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] lub inne leczenie (współczynnik ryzyka = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). W grupie otrzymującej lenwatynib również wykazano poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do grupy otrzymującej ewerolimus. Całkowity czas przeżycia był dłuższy u pacjentów należących do grupy otrzymującej lenwatynib i ewerolimus (patrz Tabela 14 oraz Rycina 8). Analiza nie została przeprowadzona dla wartości całkowitego przeżycia.

Wpływ terapii skojarzonej na czas przeżycia wolny od progresji oraz obiektywny współczynnik odpowiedzi zostały również potwierdzone w analizie post-hoc opierającej się na retrospektywnym, zaślepionym przeglądzie badań obrazowych. U pacjentów z grupy otrzymującej lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem wystąpiła istotna statystycznie i klinicznie poprawa w zakresie czasu wolnego od progresji w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej ewerolimus. Wyniki dla obiektywnego współczynnika odpowiedzi były spójne z obserwacjami badaczy na korzyść grupy otrzymującej lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem wobec grupy otrzymującej ewerolimus. U 35,3% pacjentów z grupy otrzymującej lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem wystąpiła poprawa w obiektywnego współczynnika odpowiedzi z jednym przypadkiem odpowiedzi całkowitej oraz 17 przypadkami odpowiedzi częściowej, wobec braku przypadków obiektywnej odpowiedzi w grupie otrzymującej ewerolimus (p <0,0001).

Tabela 14 Wyniki skuteczności po jednym rzucie terapii celowanej ukierunkowanej na VEGF dla raka nerkowokomórkowego w badaniu 205

	lenwatynib 18 mg + ewerolimus 5 mg (N=51)	**lenwatynib 24 mg (N=52)**	**ewerolimus 10 mg (N=50)**
Czas przeżycia wolny od progresji[a] zgodnie z oceną 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] lenwatynib + ewerolimus vs ewerolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
Wartość P lenwatynib + ewerolimus vs ewerolimus	0,0005	-	-
Czas przeżycia wolny od progresji[a] zgodnie z wynikami analizy post-hoc, opierającej się na retrospektywnej, niezależnej ocenie			
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] lenwatynib + ewerolimus vs ewerolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
Wartość P lenwatynib + ewerolimus vs ewerolimus	0,003	-	-
Całkowite przeżycie[c]			
Liczba przypadków zgonu, 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] lenwatynib + ewerolimus vs ewerolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Obiektywny współczynnik odpowiedzi n (%) zgodnie z oceną badacza			
Całkowita odpowiedź	1 (2)	0	0
Częściowa odpowiedź	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Obiektywny współczynnik odpowiedzi	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilizacja choroby	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Czas trwanie odpowiedzi w miesiącach, mediana (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

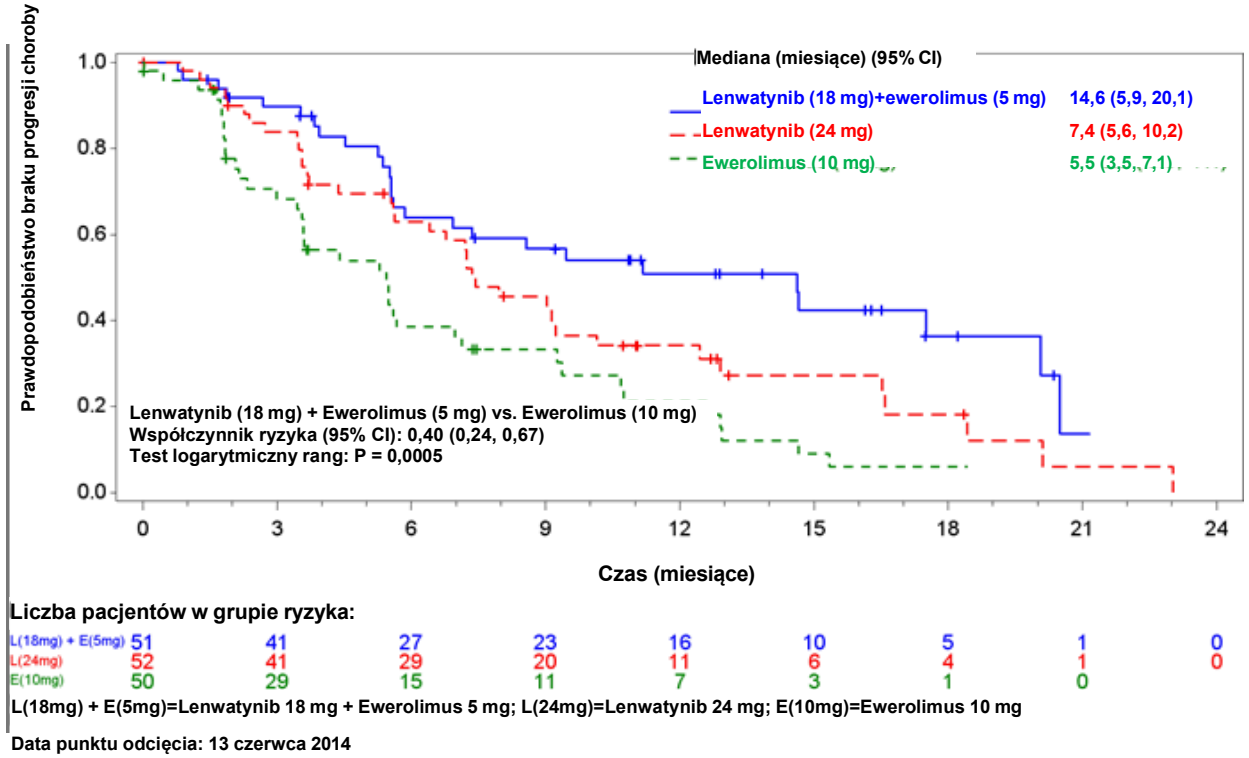
Ocena nowotworu została przeprowadzona z wykorzystaniem skali RECIST 1.1. Data punktu odcięcia = 13 czerwca 2014
Odsetek podany w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów, uwzględnionych w odpowiednich grupach badanych.
CI = przedział ufności, NE = nieoznaczalne

[a] Punkty oszacowane w oparciu o metodę Kaplana-Meiera, a 95% przedziały ufności w oparciu o metodę Greenwooda z wykorzystaniem transformacji log-log.

[b] Stratyfikacja względem współczynnika ryzyka w oparciu stratyfikowany model regresji Coxa, włączając leczenie jako zmienną oraz stężenie hemoglobiny i skorygowane stężenie wapnia jako czynniki stratyfikujący. Dla korekcji zdarzeń powiązanych wykorzystana została metoda Efrona.

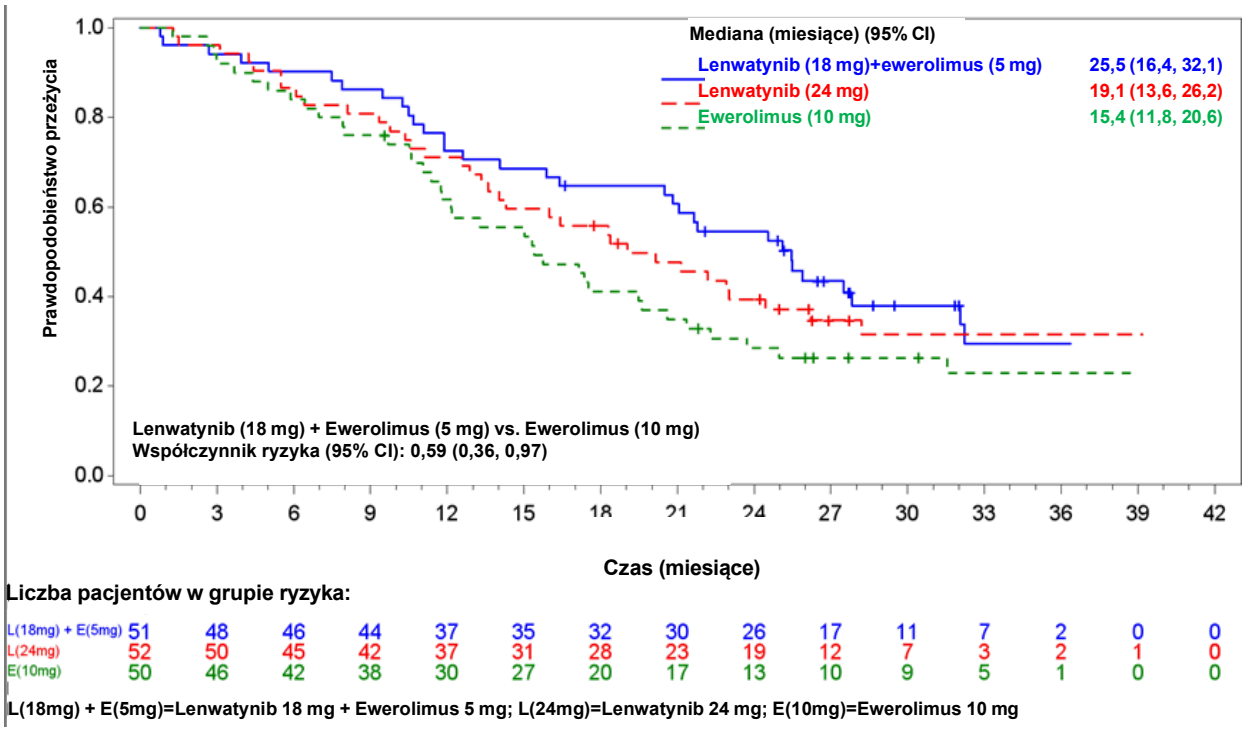
[c] Data punktu odcięcia = 31 lipca 2015

Rycina 7: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji (Ocena badaczy)



Data punktu odcięcia: 13 czerwca 2014

Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera czasu całkowitego przeżycia



Data punktu odcięcia: 31 lipca 2015

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Badania pediatryczne

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

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

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

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

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

Badanie 231 jest wieloośrodkowym, otwartym badaniem koszykowym fazy II 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/m^2 pc.) w następujących kohortach: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) i inne guzy lite (po n = 9 dla rozlanego glejaka linii środkowej, rdzeniaka i wyściółczaka; wszystkie inne guzy lite n = 66). Pierwszorzędową miarą skuteczności był ORR w 16. tygodniu u ocenianych pacjentów na podstawie oceny badacza według kryteriów RECIST v1.1 lub RANO (dla pacjentów z HGG). Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z HGG, rozlanym glejakiem linii środkowej, rdzeniakiem lub wyściółczakiem. Zaobserwowano dwie częściowe odpowiedzi zarówno w kohorcie EWS, jak i RMS, dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego odpowiednio 22,2% (95% CI: 2,8; 60,0) i 11,8% (95% CI: 1,5; 36,4). Pięć częściowych odpowiedzi (u pacjentów z mięsakiem maziówkowym [n = 2], rozległym guzem naczyniowym jamy brzusznej [n = 1], nerczakiem zarodkowym [n = 1] i rakiem jasnokomórkowym [n=1]) zaobserwowano wśród wszystkich innych guzów litych dla ORR w 16. tygodniu wynoszącego 7,7% (95% CI: 2,5; 17,0).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* lenwatynib silnie wiązał się z białkami osocza w zakresie od 98% do 99% (0,3 - 30 μg/ml, mezylan). Produkt najczęściej wiązał się do albumin, oraz w niewielkim stopniu do kwaśnej glikoproteiny α1 oraz γ-globuliny.
W badaniach *in vitro* proporcja stężenia lenwatynibu we krwi do stężenia w osoczu mieściła się w zakresie od 0,589 do 0,608 (0,1 – 10 μg/ml, mezylan).

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

Mediana pozornej objętości dystrybucji u pacjentów (Vz/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 (Vz/Fss) 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 $AUC_{(0-inf)}$, 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 chlorofenylowa) 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 nieliniowość

Proporcjonalność do dawki i kumulacja

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka lenwatynibu po podaniu pojedynczej dawki 10 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (odpowiednio, skala Child-Pugh: klasa A oraz skala Child-Pugh: klasa B). Dawka 5 mg została poddana ocenie u 6 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (skala Child-Pugh: klasa C). Jako kontrolę wykorzystano dane pochodzące od ośmiu zdrowych, dopasowanych demograficznie ochotników, którzy otrzymywali dawkę 10 mg.
Ekspozycja na lenwatynib, w oparciu o dopasowaną do dawki wartość AUC_{0-t} oraz AUC_{0-inf} wyniosła 119%, 107% i 180% normy, odpowiednio, dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Stwierdzono, że wiązanie z białkami osocza w osoczu od pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby było podobne jak u odpowiednio dopasowanych zdrowych osób i nie zaobserwowano zależności od stężenia. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.
Nie ma dostatecznych danych dotyczących pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i zaburzeniami klasy C w skali Child-Pugh (umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, 3 takich pacjentów leczono lenwatynibem w badaniu kluczowym), a żadne dane nie są dostępne dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i zaburzeniami klasy C w skali Child Pugh (ciężkie zaburzenia czynności wątroby). Lenwatynib jest eliminowany głównie przez wątrobę i ekspozycja może wzrosnąć w tych grupach pacjentów.

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

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka lenwatynibu po podaniu pojedynczej dawki *2*4 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-t}, i AUC_{0-inf}, wynosiła 101%, 90% oraz 122% normy, odpowiednio dla pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Stwierdzono, że wiązanie z białkami osocza w osoczu od pacjentów z zaburzoną czynnością nerek było podobne jak u odpowiednio dopasowanych zdrowych osób i nie zaobserwowano zależności od stężenia. Patrz punkt 4.2 w celu uzyskania dalszych zaleceń dotyczących dawkowania.

Wiek, płeć, masa ciała, rasa

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

Dzieci i młodzież

Według analizy farmakokinetyki populacyjnej dotyczącej danych uzyskanych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat, w tym danych od 3 pacjentów w wieku od 2 do <3 lat, 28 pacjentów w wieku od ≥3 do <6 lat i 89 pacjentów w wieku od 6 do ≤12 lat w ramach programu pediatrycznego dotyczącego lenwatynibu, na klirens lenwatynibu podawanego doustnie (CL/F) wpływała masa ciała, ale nie wiek. Przewidywane poziomy ekspozycji pod względem powierzchni pola pod krzywą w stanie stacjonarnym (AUCss) u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży otrzymujących 14 mg/m^2 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 jader (ubogokomórkowość nabłonka plemnikotwórczego) oraz jajników (zmniejszanie liczby pęcherzyków jajnikowych) w badaniach dotyczących toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej u zwierząt po ekspozycji na dawkę 11 do 15 razy (szczur) lub 0,6 do 7 razy (małpa) wyższej niż oczekiwana ekspozycja kliniczna (w oparciu o wartość AUC) po podaniu maksymalnej, tolerowanej dawki u ludzi. Zmiany te ustępowały pod koniec 4-tygodniowego okresu rekonwalescencji.
Podawanie lenwatynibu w czasie organogenezy prowadziło do śmierci zarodków i działania 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/m^2 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 są wydalane w mleku szczurów.

Badania dotyczące toksyczności na młodych zwierzętach

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

Toksyczność lenwatynibu była wyraźniejsza u młodych szczurów (podawanie dawki rozpoczęte 7 dni po porodzie), niż u zwierząt, u których podawanie dawki rozpoczęto 21 dni po porodzie. Po podaniu dawki 10 mg/kg 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 (siekacze, kości udowe [płytka wzrostu nasady kości], nerki, nadnercza i dwunastnica).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Potasu wodorowęglan
Talk

Otoczka kapsułki
Hypromeloza 2906 (4,5 mPas)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji>

Blistry z folii OPA/Alu/PVC/Alu zawierające 30, 60 lub 90 kapsułek twardych w tekturowych pudełkach lub blistry perforowane z folii OPA/Alu/PVC/Alu z pojedynczymi dawkami, zawierające 30 x 1, 60 x 1 lub 90 x 1 kapsułek twardych w tekturowym pudełku.
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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4 mg: pozwolenie nr:
10 mg: 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