

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LENVIMA 4 mg capsule
LENVIMA 10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

LENVIMA 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenvatinib 4 mg (sub formă de mesilat).

LENVIMA 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenvatinib 10 mg (sub formă de mesilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

LENVIMA 4 mg capsule

Corp și capac de culoare roșie-gălbuie, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționate cu cerneală de culoare neagră cu „C” pe capac și cu „LENV 4 mg” pe corpul capsulei.

LENVIMA 10 mg capsule

Corp de culoare galbenă și capac de culoare roșie-gălbuie, cu lungime de aproximativ 14,3 mm, inscripționate cu cerneală de culoare neagră cu „C” pe capac și cu „LENV 10 mg” pe corpul capsulei.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Carcinomul tiroidian diferențiat (CTD)

LENVIMA administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (IRA).

Carcinomul hepatocelular (CHC)

LENVIMA administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică (vezi pct. 5.1).

Carcinomul endometrial (CE)

LENVIMA în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu LENVIMA trebuie început și efectuat sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății specializat în tratamentul antineoplazic.

Abordarea medicală optimă (adică tratamentul sau terapia) în caz de greață, vărsături și diaree trebuie începută înaintea oricărei întreruperi a tratamentului sau reduceri a dozei de lenvatinib; efectele toxice gastro-intestinale trebuie tratate în mod activ, pentru a reduce riscul de apariție a afectării funcției sau a insuficienței renale (vezi pct. 4.4).

Doze

Dacă un pacient omite o doză și aceasta nu poate fi administrată în interval de 12 ore, doza respectivă trebuie sărită, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități intolerabile.

Cancer tiroidian diferențiat (CTD)

Doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 24 mg (două capsule de 10 mg și o capsulă de 4 mg) o dată pe zi. Doza zilnică trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate.

Ajustarea dozei și oprirea tratamentului pentru CTD

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate să necesite ajustarea dozei, întreruperea sau oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse ușoare până la moderate (de exemplu de grad 1 sau 2) nu impun de obicei întreruperea administrării lenvatinibului, cu excepția cazului în care acestea devin intolerabile pentru pacient, în pofida unei gestionări terapeutice optime. Reacțiile adverse severe (de exemplu de grad 3) sau intolerabile necesită întreruperea administrării lenvatinibului până la ameliorarea reacției la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.

Pentru toxicitățile asociate cu lenvatinib (vezi Tabelul 4), la vindecarea/ameliorarea unei reacții adverse până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial, tratamentul trebuie reluat cu o doză redusă de lenvatinib, după cum se sugerează în Tabelul 1.

Tabelul 1 Modificări ale dozei pentru doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienți cu CTD^a		
Doză	Doza zilnică	Numărul de capsule
Doza zilnică recomandată	24 mg pe cale orală, o dată pe zi	Două capsule de 10 mg și o capsulă de 4 mg
Prima reducere a dozei	20 mg pe cale orală, o dată pe zi	Două capsule de 10 mg
A doua reducere a dozei	14 mg pe cale orală, o dată pe zi	O capsulă de 10 mg și o capsulă de 4 mg
A treia reducere a dozei	10 mg pe cale orală, o dată pe zi ^a	O capsulă de 10 mg
a: Reduceri ulterioare ale dozelor trebuie considerate pentru fiecare pacient în parte, deoarece sunt disponibile date limitate pentru doze mai mici de 10 mg.		

Tratamentul trebuie oprit în cazul reacțiilor adverse cu risc vital (de exemplu de grad 4), cu excepția valorilor anormale ale rezultatelor de laborator despre care se consideră că nu prezintă risc vital, în care caz acestea trebuie tratate ca reacții adverse severe (de exemplu de grad 3).

Carcinom hepatocelular

Doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 8 mg (două capsule de 4 mg) o dată pe zi pentru pacienți cu greutatea corporală < 60 kg și 12 mg (trei capsule de 4 mg) pentru pacienți cu greutatea corporală ≥ 60 kg. Ajustarea dozei se bazează numai pe aspectele legate de toxicitate observate și nu pe modificări ale greutății corporale ce survin pe parcursul tratamentului. Doza zilnică trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate.

Ajustarea dozei și oprirea tratamentului pentru CHC

Abordarea terapeutică a anumitor reacții adverse poate să necesite ajustarea dozei, întreruperea sau oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib. Reacțiile adverse ușoare până la moderate (de exemplu de grad 1 sau 2) nu impun de obicei întreruperea administrării lenvatinibului, cu excepția cazului în care acestea devin intolerabile pentru pacient, în pofida unei gestionări terapeutice optime. Pentru toxicitățile legate de administrarea lenvatinib, vezi Tabelul 4. Detaliile privind monitorizarea, ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului se găsesc în Tabelul 2.

Tabelul 2 Modificări ale dozei pentru doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienți cu CHC			
Doza inițială		Greutate corporală ≥ 60 kg 12 mg (trei capsule de 4 mg administrate oral, o dată pe zi)	Greutate corporală < 60 kg 8 mg (două capsule de 4 mg administrate oral, o dată pe zi)
Cazuri de toxicitate persistentă și intolerabilă de grad 2 sau 3^a			
Reacție adversă	Modificare	Doză ajustată^b (greutate corporală ≥ 60 kg)	Doză ajustată^b (greutate corporală < 60 kg)
Prima apariție ^c	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial ^d	8 mg (două capsule de 4 mg) administrate oral, o dată pe zi	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată pe zi
A doua apariție (aceeași reacție sau o reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial ^d	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată pe zi	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată la două zile
A treia apariție (aceeași reacție sau o reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial ^d	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată la două zile	Oprirea tratamentului
Cazuri de toxicitate cu risc vital (grad 4): oprirea tratamentului^e			
a: Pentru greață, vărsături sau diaree, inițiați o terapie medicală de abordare a reacției adverse, înainte de a întrerupe sau a reduce doza. b: Se reduce doza succesiv, în funcție de nivelul anterior al dozei (12 mg, 8 mg, 4 mg sau 4 mg o dată la două zile). c: Toxicitate hematologică sau proteinurie: nu este necesară ajustarea dozei la prima apariție a reacției. d: Pentru toxicitate hematologică, dozarea poate reîncepe după ameliorarea până la grad 2; pentru proteinurie, se reia tratamentul după o ameliorare până la mai puțin de 2 g/24 ore. e: Cu excepția anomaliilor rezultatelor de laborator considerate a nu prezenta risc vital, care trebuie abordate la fel ca reacțiile de grad 3.			

Gradele de severitate se bazează pe criteriile terminologice comune privind evenimentele adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ale Institutului Național de Cancer (National Cancer Institute, NCI) al SUA.

Carcinomul endometrial (CE)

Doza recomandată de LENVIMA este de 20 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab fie 200 mg la fiecare 3 săptămâni, fie 400 mg la fiecare 6 săptămâni, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute, până la toxicitate intolerabilă sau progresia bolii (vezi pct. 5.1).

Pentru informații suplimentare privind dozarea, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru pembrolizumab.

Ajustările dozei și întreruperea tratamentului pentru CE

Pentru toxicitățile legate de administrarea lenvatinib, vezi Tabelul 4. Când se administrează LENVIMA în asociere cu pembrolizumab, se întrerupe, se reduce doza sau se oprește tratamentul cu LENVIMA, dacă este necesar (vezi Tabelul 3). Se oprește sau se întrerupe administrarea pembrolizumab conform instrucțiunilor din RCP pentru pembrolizumab. Nu se recomandă reducerea dozelor de pembrolizumab.

Tabelul 3 Modificări ale dozei față de doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienții cu CE^a		
Doza de pornire în asociere cu pembrolizumab		20 mg administrate oral, o dată pe zi (două capsule de 10 mg)
Toxicități persistente și intolerabile de grad 2 sau grad 3		
Reacție adversă	Modificare	Doza ajustată
Prima apariție	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial	14 mg administrate oral, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg)
A doua apariție (aceeași reacție sau reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial	10 mg administrate oral, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg)
A treia apariție (aceeași reacție sau reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial	8 mg administrate oral, o dată pe zi (două capsule de 4 mg)
Toxicități care pun viața în pericol (grad 4): Se oprește^b		
a: Pentru dozele sub 8 mg sunt disponibile date limitate. b: Tratamentul trebuie oprit în cazul reacțiilor care pun viața în pericol (de exemplu de grad 4), exceptând rezultatele anormale ale analizelor de laborator considerate a nu pune în pericol viața, caz în care acestea trebuie tratate ca reacții severe (de exemplu de grad 3).		

Tabelul 4 Reacții adverse care necesită modificarea dozei de lenvatinib			
Reacție adversă	Severitate	Acțiune	Reducerea dozei și reluarea administrării lenvatinib
Hipertensiune arterială	Grad 3 (în ciuda tratamentului antihipertensiv optim)	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0, 1 sau 2. A se vedea instrucțiunile detaliate din Tabelul 5, de la pct. 4.4.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 de ore	Întrerupere	Ameliorare până la mai puțin de 2 g/24 de ore.
Sindrom nefrotic	-----	Oprire	Nu se reia administrarea.

Tabelul 4 Reacții adverse care necesită modificarea dozei de lenvatinib			
Reacție adversă	Severitate	Acțiune	Reducerea dozei și reluarea administrării lenvatinib
Insuficiență sau afectare a funcției renale	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4*	Oprire	Nu se reia administrarea.
Disfuncție cardiacă	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)	Orice grad	Întrerupere	A se lua în considerare reluarea administrării în doză redusă, în caz de ameliorare la grad 0-1.
Hepatotoxicitate	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4*	Oprire	Nu se reia administrarea.
Tromboembolii arteriale	Orice grad	Oprire	Nu se reia administrarea.
Hemoragie	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Perforație sau fistulă gastrointestinală	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul inițial.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Fistulă non-gastrointestinală	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Prelungirea intervalului QT	> 500 ms	Întrerupere	Ameliorare până la < 480 ms sau la nivelul de la momentul inițial.
Diaree	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4 (în ciuda gestionării medicale)	Oprire	Nu se reia administrarea.
* Valorile anormale de grad4 ale analizelor de laborator, considerate a nu pune viața în pericol, pot fi tratate ca reacții severe (de exemplu de grad 3).			

Grupuri speciale de pacienți

CTD

Pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, de rasă asiatică, cu comorbidități (cum sunt hipertensiunea arterială și afectarea funcției hepatice sau renale), sau cu greutate corporală sub 60 kg par a avea o tolerabilitate redusă la lenvatinib (vezi pct. 4.8). Toți pacienții, cu excepția celor cu afectare severă a funcției hepatice sau renale (vezi mai jos) trebuie să înceapă tratamentul cu doza recomandată de 24 mg, care trebuie ajustată ulterior în funcție de tolerabilitatea individuală.

CHC

Pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, de rasă albă sau de sex feminin sau pacienții cu afectare a funcției hepatice mai severă la momentul inițial (Child-Pugh A scor 6 comparativ cu scor 5) par a avea o tolerabilitate redusă la lenvatinib.

Toți pacienții cu CHC, cu excepția celor cu afectare moderată sau severă a funcției hepatice sau afectare severă a funcției renale, trebuie să înceapă tratamentul cu doza inițială recomandată de 8 mg (două capsule de 4 mg) pentru greutatea corporală < 60 kg și 12 mg (trei capsule de 4 mg) pentru greutatea corporală ≥ 60 kg, care trebuie ajustată ulterior în funcție de tolerabilitatea individuală.

Pacienți cu hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie bine controlată înaintea începerii tratamentului cu lenvatinib și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienți cu afectare a funcției hepatice

CTD

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției hepatice la pacienții cu afectare a funcției hepatice ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B). La pacienții cu afectare severă a funcției hepatice (Child-Pugh C), doza inițială recomandată este de 14 mg o dată pe zi. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală (vezi pct. 4.8)..

CHC

La pacienții care au participat la studiul privind CHC, nu a fost necesară ajustarea dozei pe baza funcției hepatice la pacienții cu afectare ușoară a funcției hepatice (Child-Pugh A). Datele disponibile, foarte limitate cantitativ, nu sunt suficiente pentru a permite emiterea unei recomandări cu privire la doză pentru pacienții cu CHC și afectare moderată a funcției hepatice (Child-Pugh B). Se recomandă monitorizarea riguroasă a siguranței globale a tratamentului la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Lenvatinib nu a fost studiat la pacienți cu afectare severă a funcției hepatice (Child-Pugh C) și nu este recomandat pentru astfel de pacienți.

CE

Sunt disponibile date limitate privind administrarea lenvatinib în asociere cu pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale a tratamentului în asociere pe baza funcției hepatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), doza inițială recomandată de lenvatinib este de 10 mg, administrată o dată pe zi. A se consulta RCP pentru pembrolizumab pentru dozarea la pacienții cu insuficiență hepatică. Pot fi necesare ajustări suplimentare ale dozei pe baza tolerabilității individuale.

Pacienți cu afectare a funcției renale

CTD

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției renale la pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției renale. La pacienții cu afectare severă a funcției renale, doza inițială recomandată este de 14 mg o dată pe zi. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu boală renală în stadiul terminal, prin urmare administrarea lenvatinib la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.8).

CHC

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale la pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției renale. Datele disponibile nu permit emiterea unei recomandări cu privire la doză pentru pacienți cu CHC și afectare severă a funcției renale.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției renale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, doza inițială recomandată de lenvatinib este de 10 mg, administrată o dată pe zi. A se consulta RCP pentru pembrolizumab pentru dozarea la pacienții cu insuficiență renală. Pot fi necesare ajustări suplimentare ale dozei pe baza tolerabilității individuale. Pacienții cu boală renală în stadiu final nu au fost studiați, prin urmare nu se recomandă administrarea lenvatinibului la acești pacienți.

Vârștnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Datele disponibile privind administrarea medicamentului la pacienți cu vârstă ≥ 75 ani sunt limitate (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lenvatinibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și < 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Lenvatinib nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani din cauza preocupărilor privind siguranța, identificate în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

Rasă

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de rasă (vezi pct. 5.2). Datele disponibile privind administrarea la pacienți de origine etnică diferită de cea caucaziană sau asiatică sunt limitate (vezi pct. 4.8).

Mod de administrare

Lenvatinib se administrează pe cale orală. Capsulele trebuie administrate la aproximativ același moment în fiecare zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). În vederea evitării expunerii repetate la conținutul capsulei, persoanele care îngrijesc pacientul nu trebuie să deschidă capsula.

Capsulele de lenvatinib pot fi înghițite întregi, cu apă sau administrate sub formă de suspensie preparată prin dispersarea integrală a capsulei (capsulelor) în apă, suc de mere sau lapte. Suspensia poate fi administrată oral sau printr-un tub enteral. Dacă se administrează prin tub enteral, suspensia trebuie preparată folosind apă (vezi pct. 6.6 pentru prepararea sau administrarea suspensiei).

Dacă nu este administrată la momentul preparării, suspensia de lenvatinib poate fi păstrată într-un recipient acoperit și trebuie ținută la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C , timp de maximum 24 de ore. După scoaterea din frigider, suspensia trebuie agitată înainte de utilizare, timp de aproximativ 30 de secunde. Dacă nu se administrează în decurs de 24 de ore, suspensia trebuie aruncată.

Pentru utilizarea în asociere cu pembrolizumab, consultați RCP pentru pembrolizumab.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib s-a raportat hipertensiune arterială, care a apărut de obicei în faza inițială a tratamentului (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială (TA) trebuie bine

controlată înainte de tratamentul cu lenvatinib și, în cazul în care se cunoaște faptul că pacienții sunt hipertensivi, acestora trebuie să li se administreze o doză stabilă de tratament antihipertensiv timp de cel puțin o săptămână înainte de începerea tratamentului cu lenvatinib. Au fost semnalate complicații severe ale hipertensiunii arteriale insuficient controlate, inclusiv disecție de aortă. Detectarea precoce și managementul eficient al hipertensiunii arteriale sunt importante pentru a reduce la minimum necesitatea de a întrerupe și de a diminua doza de lenvatinib. Tratamentul antihipertensiv trebuie început imediat după confirmarea tensiunii arteriale crescute. TA trebuie monitorizată după o săptămână de tratament cu lenvatinib, apoi la fiecare 2 săptămâni pentru primele 2 luni și apoi lunar. Tratamentului antihipertensiv trebuie selectat pentru fiecare pacient în parte, în funcție de circumstanțele clinice specifice acestuia, conform practicii medicale uzuale. Pentru subiecți anterior normotensivi, monoterapia cu una dintre clasele de medicamente antihipertensive trebuie începută atunci când se observă creșterea tensiunii arteriale. Pentru pacienții cărora li se administrează deja un medicament antihipertensiv, se poate mări doza medicamentului utilizat în mod curent sau trebuie adăugat(e) unul sau mai multe medicamente dintr-o clasă diferită de antihipertensive. Atunci când este necesar, abordarea terapeutică a hipertensiunii arteriale trebuie efectuată conform recomandărilor din Tabelul 5.

Tabelul 5 Abordarea terapeutică recomandată pentru hipertensiunea arterială	
Tensiunea arterială (TA)	Acțiune recomandată
TA sistolică ≥ 140 mmHg până la < 160 mmHg sau TA diastolică ≥ 90 mmHg până la < 100 mmHg	Se continuă tratamentul cu lenvatinib și se începe tratamentul antihipertensiv, în cazul în care acesta nu este încă administrat, SAU Se continuă tratamentul cu lenvatinib și se mărește doza tratamentului antihipertensiv actual sau se începe un tratament antihipertensiv suplimentar.
TA sistolică ≥ 160 mmHg sau TA diastolică ≥ 100 mmHg în pofida tratamentului antihipertensiv optim	1. Nu se administrează tratamentul cu lenvatinib. 2. Atunci când TA sistolică ≤ 150 mmHg, TA diastolică ≤ 95 mmHg iar pacientului i s-a administrat o doză stabilă de tratament antihipertensiv timp de cel puțin 48 ore, se reia tratamentul cu lenvatinib în doză redusă (vezi pct. 4.2).
Consecințe care pun viața în pericol (hipertensiune arterială malignă, deficit neurologic sau criză hipertensivă)	Este indicată intervenția urgentă. Se întrerupe tratamentul cu lenvatinib și se administrează tratamentul medical adecvat.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării lenvatinib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Proteinurie

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib s-a raportat proteinurie, care apare de obicei în faza inițială a tratamentului (vezi pct. 4.8). Concentrația de proteine în urină trebuie monitorizată periodic. Dacă se detectează proteinurie $\geq 2+$ pe bandelele urinare, pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2). La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au fost raportate cazuri de sindrom nefrotic. Tratamentul cu lenvatinib trebuie oprit în cazul apariției sindromului nefrotic.

Hepatotoxicitate

În cazul pacienților cu CTD, reacțiile adverse de tip hepatic raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib au inclus creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinemiei. La pacienții cu CTD cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib au fost raportate insuficiență hepatică și hepatită acută (< 1%; vezi pct. 4.8). Cazurile de insuficiență hepatică au fost în general raportate la pacienții cu boală hepatică metastatică progresivă.

La pacienții cu CHC cărora li s-a administrat lenvatinib în cadrul studiului REFLECT, reacțiile adverse de tip hepatic, inclusiv encefalopatie hepatică și insuficiență hepatică (inclusiv reacții letale) au fost raportate mai frecvent (vezi pct. 4.8) decât la pacienții cărora li s-a administrat sorafenib. Pacienții cu afectare a funcției hepatice mai severă și/sau încărcare tumorală hepatică mai mare la momentul inițial au prezentat un risc mai ridicat de a dezvolta encefalopatie hepatică și insuficiență hepatică. Encefalopatia hepatică a apărut, de asemenea, mai frecvent la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai vârstnici. Aproximativ jumătate dintre evenimentele de insuficiență hepatică și o treime din evenimentele de encefalopatie hepatică au fost raportate la pacienți cu progresie a bolii.

Datele referitoare la pacienți cu CHC cu afectare a funcției hepatice moderată (Child-Pugh B) sunt foarte limitate cantitativ și momentan nu există date cu privire la pacienții CHC cu afectare a funcției hepatice severă (Child-Pugh C). Deoarece lenvatinib se elimină în principal prin metabolismul hepatic, este de așteptat o creștere a expunerii pacienților cu afectare a funcției hepatice moderată până la severă.

În CE, reacțiile adverse hepatice raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și pembrolizumab au inclus creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și ale aspartat aminotransferazei (AST). La pacienții cu EC cărora li s-a administrat lenvatinib și pembrolizumab au fost raportate insuficiență hepatică și hepatită (< 1%; vezi pct. 4.8).

Se recomandă să se monitorizeze îndeaproape siguranța generală a tratamentului la pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției hepatice (vezi pct. 4.2 și 5.2). Testele funcționale hepatice trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi lunar în timpul tratamentului. Pacienții cu CHC trebuie monitorizați cu privire la agravarea funcției hepatice, inclusiv apariția encefalopatiei hepatice. În caz de hepatotoxicitate pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală și afectarea funcțiilor renale

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au fost raportate afectarea funcțiilor renale și insuficiența renală (vezi pct. 4.8). Factorul de risc principal identificat a fost deshidratarea și/sau hipovolemia din cauza efectelor toxice gastro-intestinale. Efectele toxice gastro-intestinale trebuie gestionate în mod activ, pentru a reduce riscul afectării funcțiilor renale sau al insuficienței renale. Pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Dacă pacienții prezintă afectare severă a funcției renale, doza inițială de lenvatinib trebuie ajustată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Diaree

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib s-au raportat cazuri frecvente de diaree, de obicei apărute devreme în cursul tratamentului (vezi pct. 4.8). Trebuie inițiat tratamentul medical prompt al diareei, pentru a preveni deshidratarea. Administrarea lenvatinib trebuie oprită în cazul persistenței diareei de grad 4, în pofida tratamentului medical.

Disfuncție cardiacă

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au fost raportate insuficiență cardiacă (< 1%) și fracție scăzută de ejecție a ventriculului stâng (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării simptomelor sau semnelor clinice de decompensare cardiacă, deoarece pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/ Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib a fost SEPR, cunoscut de asemenea ca SLPR (< 1%; vezi pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică care se poate manifesta sub formă de cefalee, convulsii, letargie, stare confuzională, tulburări ale funcțiilor psihice, cecitate și alte tulburări vizuale sau neurologice. Poate fi prezentă hipertensiune arterială ușoară până la severă. Diagnosticul de SEPR trebuie confirmat prin examenul imagistic de rezonanță magnetică. Trebuie întreprinse măsuri adecvate pentru controlul tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4). La pacienții cu semne și simptome de SEPR pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Trombembolie arterială

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib s-au raportat trombembolii arteriale (accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu și infarct miocardic) (vezi pct. 4.8). Lenvatinib nu a fost studiat la pacienții cu diagnostic de trombembolie arterială în ultimele 6 luni și trebuie administrat cu precauție la acești pacienți. Decizia terapeutică trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiu/risc pentru fiecare pacient. Tratamentul cu Lenvatinib trebuie oprit după un eveniment trombotic arterial.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu lenvatinib și până la o lună după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.6). Nu se cunoaște în prezent dacă lenvatinib mărește riscul de evenimente trombotice atunci când se administrează concomitent cu contraceptive orale.

Hemoragie

În studiile clinice au apărut și în experiența după punerea pe piață s-au raportat cazuri grave de hemoragie asociată tumorilor, inclusiv evenimente hemoragice letale (vezi pct. 4.8). În farmacovigilența după punerea pe piață, hemoragiile grave și letale ale arterei carotide au fost observate mai frecvent la pacienții cu carcinom tiroidian anaplastic (CTA) decât în cazul CTD sau al altor tipuri de tumori. Gradul de invazie/infiltrație tumorală a vaselor de sânge majore (de exemplu artera carotidă) trebuie luate în considerare din cauza riscului potențial de hemoragie gravă asociată micșorării/necrozei tumorii în urma tratamentului cu lenvatinib. Au apărut unele cazuri de hemoragie secundară micșorării tumorilor și formării de fistule, de exemplu fistule traheoesofagiene. La unii pacienți cu sau fără metastaze cerebrale s-au raportat cazuri de hemoragie intracraniană letală. S-au raportat, de asemenea, cazuri de hemoragie cu altă localizare în afară de creier (de exemplu traheală, intraabdominală, pulmonară). A fost raportat un caz letal de hemoragie hepatică tumorală la un pacient cu CHC.

Înainte de începerea tratamentului cu lenvatinib trebuie să se realizeze teste de detectare a varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică și să se administreze tratamente adecvate, în conformitate cu practica medicală standard.

În caz de hemoragie pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2, Tabelul 3).

Perforație gastro-intestinală și formare de fistule gastro-intestinale

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib s-au raportat perforații sau fistule gastro-intestinale (vezi pct. 4.8). În cele mai multe cazuri, perforațiile sau fistulele gastro-intestinale au apărut la pacienți cu factori de risc cum sunt intervenții chirurgicale sau radioterapie în antecedente. În caz de perforații sau fistule gastro-intestinale pot fi necesare ajustări ale dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Fistule non-gastro-intestinale

Pacienții pot prezenta un risc crescut de apariție a fistulelor în cazul tratamentului cu lenvatinib. În studiile clinice și în experiența după punerea pe piață s-au observat cazuri de formare de fistule sau mărirea a fistulei care au implicat alte regiuni ale corpului, în afară de stomac sau intestine (de exemplu fistule traheale, traheoesofagiene, esofagiene, cutanate, de tract genital feminin). În plus, a fost raportat pneumotorax, cu sau fără dovezi clare ale unei fistule bronhopleurale. Unele cazuri raportate de fistule și pneumotorax au survenit în asocieri cu regresie tumorală sau necroză. Intervenția chirurgicală anterioară și radioterapia pot reprezenta factori de risc contributivi. Metastazele pulmonare pot, de asemenea, să crească riscul de pneumotorax. Administrarea lenvatinib nu trebuie inițiată la pacienții cu fistule, pentru a evita agravarea acestora, iar administrarea lenvatinib trebuie oprită definitiv la pacienții cu implicare esofagiană sau de tract traheobronșic și cu orice fistulă de grad 4 (vezi pct. 4.2); sunt disponibile informații limitate privind utilizarea întreruperii administrării sau a reducerii dozei în gestionarea altor evenimente, dar agravarea a fost observată în unele cazuri și trebuie procedat cu precauție. Lenvatinib poate avea efecte adverse asupra procesului de vindecare a plăgilor, similar altor medicamente din aceeași clasă.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT/QTc a fost raportat cu frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8). Electrocardiogramele trebuie monitorizate la momentul inițial și periodic pe parcursul tratamentului la toți pacienții, cu atenție deosebită la cei cu sindrom de interval QT prelungit congenital, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii și la cei cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III. Administrarea lenvatinib trebuie suspendată în cazul apariției unei prelungiri a intervalului QT > 500 ms. Administrarea lenvatinib trebuie reluată cu o doză scăzută, atunci când prelungirea intervalului QTc se ameliorează până la < 480 ms sau nivelul inițial.

Tulburările electrolitice, cum sunt hipokaliemia, hipocalcemia sau hipomagneziemia, cresc riscul de prelungire a intervalului QT; prin urmare anomalile electrolitice trebuie monitorizate și corectate la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. În timpul tratamentului trebuie să se monitorizeze periodic ECG-ul și a electroliților (magneziu, potasiu și calciu). Valorile calcemiei trebuie monitorizate cel puțin cu frecvență lunară, iar calciul trebuie suplinit după cum este necesar pe durata tratamentului cu lenvatinib. Trebuie să se întrerupă administrarea sau să se scadă doza de lenvatinib, după cum este necesar, în funcție de severitate, prezența modificărilor la ECG și persistența hipocalcemiei.

Afectarea supresiei hormonului de stimulare tiroidiană/disfuncție tiroidiană

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib s-au raportat cazuri de hipotiroidism (vezi pct. 4.8). Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe parcursul tratamentului cu lenvatinib. Hipotiroidismul trebuie tratat în conformitate cu practica medicală standard, pentru a menține o stare de eutiroidie.

Lenvatinib afectează supresia tiroidiană exogenă (vezi pct. 4.8). Concentrațiile plasmatice ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) trebuie monitorizate în mod periodic iar administrarea hormonului tiroidian trebuie ajustată în vederea atingerii concentrațiilor plasmatice adecvate de TSH, în funcție de obiectivul terapeutic al pacientului.

Complicații la vindecarea plăgilor

Nu s-au realizat studii formale privind efectul lenvatinib asupra vindecării plăgilor. S-au semnalat cazuri de vindecare îngreunată a plăgilor la pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib. La pacienți la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale majore, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu lenvatinib. Experiența clinică referitoare la momentul propice reinițierii tratamentului cu lenvatinib după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. Prin urmare, decizia de a relua tratamentul cu lenvatinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie să se bazeze pe observarea clinică a vindecării corespunzătoare a plăgii.

Osteonecroză de maxilar (ONM)

Au fost raportate cazuri de ONM la pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib. Au fost raportate câteva cazuri la pacienți care au utilizat tratament anterior sau concomitent cu terapie antiresorbtivă osoasă și/sau cu alți inhibitori ai angiogenezei, de exemplu bevacizumab, TKI, inhibitori mTOR. Prin urmare, este necesară utilizarea cu prudență a lenvatinibului concomitent sau secvențial cu terapia antiresorbtivă și/sau cu alți inhibitori ai angiogenezei.

Procedurile dentare invazive sunt un factor de risc identificat. Înainte de administrarea tratamentului cu lenvatinib, trebuie luate în considerare examinarea dentară și asistența stomatologică preventivă adecvată. Procedurile dentare invazive trebuie evitate, dacă este posibil, la pacienți cărora li s-a administrat anterior sau li se administrează intravenos bifosfonați (vezi pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Lenvatinib poate cauza SLT, care poate fi letal. Factorii de risc pentru SLT sunt, dar nu se limitează la: încărcătură tumorală mare, insuficiență renală preexistentă și deshidratare. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratați conform indicațiilor clinice, avându-se în vedere hidratarea profilactică.

Grupuri speciale de pacienți

Datele disponibile privind pacienții de origine etnică diferită de cea caucaziană sau asiatică și la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate. Lenvatinib trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți, având în vedere tolerabilitatea redusă la lenvatinib în cazul pacienților asiatici și vârstnici (vezi pct. 4.8).

Nu există date privind administrarea lenvatinibului imediat după administrarea sorafenibului sau a altor tratamente citostatice și există un posibil risc de toxicități aditive, cu excepția cazului în care există o perioadă de eliminare („washout”) adecvată între tratamente. În cadrul studiilor clinice, perioada de eliminare minimă între tratamente a fost de 4 săptămâni.

Pacienții cu ECOG PS ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice (cu excepția carcinomului tiroidian).

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra lenvatinibului

Medicamente chimioterapeutice

Administrarea concomitentă a lenvatinibului, carboplatinei și paclitaxelului nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii oricăreia dintre aceste 3 medicamente.

Efectul lenvatinibului asupra altor medicamente

Un studiu clinic privind interacțiunile medicament-medicament (drug-drug interaction, DDI) la pacienții cu cancer a arătat că concentrațiile plasmatice ale midazolam (un substrat sensibil al CYP3A și gp P) nu s-au modificat în prezența lenvatinib. De aceea, nu este de așteptat să se producă

interacțiuni medicament-medicament semnificative între lenvatinib și alte substraturi ale CYP3A4/gp P.

Contraceptive orale

Nu se cunoaște în prezent dacă lenvatinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale; prin urmare, femeile care utilizează contraceptivele hormonale orale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de barieră (vezi pct. 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide și să utilizeze măsuri contraceptive cu eficacitate crescută în timpul tratamentului cu lenvatinib și timp de cel puțin o lună după terminarea tratamentului. Nu se cunoaște în prezent dacă lenvatinib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale; prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale orale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de barieră.

Sarcina

Datele privind utilizarea lenvatinib la femeile gravide sunt inexistente. Lenvatinib a fost embriotoxic și teratogen atunci când a fost administrat la șobolan și iepure (vezi pct. 5.3).

Lenvatinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care este strict necesar și după o evaluare atentă a necesității tratamentului pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lenvatinib se excretă în laptele uman. Lenvatinib și metaboliții acestuia se excretă în lapte la șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari și, prin urmare, lenvatinib este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu se cunosc efectele la om. Cu toate acestea, la șobolan, câine și maimuță au fost observate efecte toxice la nivelul testiculului și ovarului (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lenvatinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, din cauza unor reacții adverse cum sunt fatigabilitatea și amețelile. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

CTD

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (apărute la $\geq 30\%$ dintre pacienți) sunt hipertensiune arterială (68,6%), diaree (62,8%), apetit alimentar scăzut (51,5%), scădere ponderală (49,1%), fatigabilitate (45,8%), greață (44,5%), proteinurie (36,9%), stomatită (35,8%), vărsături (34,5%), disfonie (34,1%), cefalee (34,1%) și sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP) (32,7%). Hipertensiunea arterială și proteinuria tind să apară în faza inițială a tratamentului cu lenvatinib (vezi pct. 4.4 și 4.8). Majoritatea reacțiilor adverse de grad 3 până la 4 au apărut în cursul primelor 6 luni de

tratament, cu excepția diareei, care a apărut pe tot parcursul tratamentului, și a pierderii ponderale, care a avut tendințe cumulative în timp.

Reacțiile adverse grave cele mai importante au fost insuficiență renală și afectare a funcțiilor renale (2,4%), tromboembolii arteriale (3,9%), insuficiență cardiacă (0,7%), hemoragie tumorală intracraniană (0,7%), SERP/SLRP (0,2%), insuficiență hepatică (0,2%) și tromboembolii arteriale (accident vascular cerebral (1,1%), atac ischemic tranzitoriu (0,7%) și infarct miocardic (0,9%).

La 452 pacienți cu CTD refractar la IRA, reducerea dozei și întreruperea administrării tratamentului au fost acțiunile întreprinse pentru o reacție adversă la 63,1% și, respectiv, la 19,5% dintre pacienți.

Reacțiile adverse care au dus cel mai frecvent la reduceri ale dozei (la $\geq 5\%$ dintre pacienți) au fost hipertensiune arterială, proteinurie, diaree, fatigabilitate, EPP, scădere ponderală și scăderea apetitului alimentar. Reacțiile adverse care au dus cel mai frecvent la întreruperea tratamentului cu lenvatinib au fost proteinurie, astenie, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, diaree și embolie pulmonară.

CHC

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (apărute la $\geq 30\%$ dintre pacienți) sunt hipertensiune arterială (44,0%), diaree (38,1%), apetit alimentar scăzut (34,9%), fatigabilitate (30,6%) și scădere ponderală (30,4%).

Reacțiile adverse grave cele mai importante au fost insuficiență hepatică (2,8%), encefalopatie hepatică (4,6%), hemoragie la nivelul varicelor esofagiene (1,4%), hemoragie cerebrală (0,6%), evenimente tromboembolice arteriale (2,0%), inclusiv infarct miocardic (0,8%), infarct cerebral (0,4%) și accident vascular cerebral (0,4%) și insuficiență renală/evenimente de afectare a funcției renale (1,4%). A existat o incidență crescută a valorii scăzute de neutrofile la pacienți cu CHC (8,7% la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib, comparativ cu alte tipuri de tumori non-CHC (1,4%)), fără asociere cu infecții, septicemii sau peritonite bacteriene.

La 496 de pacienți cu CHC, modificarea dozei (întrerupere sau reducere) și oprirea tratamentului au fost măsurile luate pentru abordarea unei reacții adverse, la 62,3%, respectiv 20,2% dintre pacienți. Reacțiile adverse care au condus cel mai frecvent la modificarea dozei (la $\geq 5\%$ dintre pacienți) au fost apetitul alimentar scăzut, diareea, proteinuria, hipertensiunea arterială, fatigabilitatea, EPP și scăderea numărului de trombocite. Reacțiile adverse care au condus cel mai frecvent la oprirea tratamentului cu lenvatinib au fost encefalopatia hepatică, fatigabilitatea, bilirubinemia crescută, proteinuria și insuficiența hepatică.

CE

Siguranța lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a fost evaluată la 530 de pacienți cu CE avansat care au primit 20 mg lenvatinib administrat o dată pe zi și 200 mg pembrolizumab administrat la fiecare 3 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 20\%$ dintre pacienți) au fost hipertensiunea arterială (63%), diareea (57%), hipotiroidismul (56%), greața (51%), scăderea apetitului alimentar (47%), vărsăturile (39%), fatigabilitate (38%), scăderea ponderală (35%), artralgie (33%), proteinuria (29%), constipația (27%), cefaleea (27%), infecția tractului urinar (27%), disfonia (25%), durerile abdominale (23%), astenia (23%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (23%), stomatita (23%), anemia (22%) și hipomagnezemia (20%).

Cele mai frecvente reacții adverse severe (care apar la $\geq 5\%$ dintre pacienți) (grad ≥ 3) au fost hipertensiunea arterială (37,2%), scăderea ponderală (9,1%), diareea (8,1%), creșterea lipazei (7,7%), scăderea apetitului alimentar (6,4%), astenia (6%), fatigabilitatea (6%), hipokaliemia (5,7%), anemia (5,3%) și proteinuria (5,1%).

Oprirea tratamentului cu lenvatinib a avut loc la 30,6% dintre pacienți, iar oprirea tratamentului cu lenvatinib și pembrolizumab a avut loc la 15,3% dintre pacienți ca urmare a unei reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 1\%$ dintre pacienți) care au condus la oprirea

tratamentului cu lenvatinib au fost hipertensiunea arterială (1,9%), diareea (1,3%), astenia (1,3%), scăderea apetitului alimentar (1,3%), proteinuria (1,3%) și scăderea ponderală (1,1%).

Întreruperea dozei de lenvatinib ca urmare a unei reacții adverse a avut loc la 63,2% dintre pacienți. Întreruperea dozei de lenvatinib și pembrolizumab ca urmare a unei reacții adverse a avut loc la 34,3% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 5\%$ dintre pacienți) care au condus la întreruperea lenvatinibului au fost hipertensiunea arterială (12,6%), diareea (11,5%), proteinuria (7,2%), vărsăturile (7%), fatigabilitatea (5,7%) și scăderea apetitului alimentar (5,7%).

Reducerea dozei de lenvatinib ca urmare a reacțiilor adverse a avut loc la 67,0% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 5\%$ dintre pacienți) care au dus la reducerea dozei de lenvatinib au fost hipertensiunea arterială (16,2%), diareea (12,5%), sindromul de eritrodisezie palmo-plantară (9,1%), fatigabilitatea (8,7%), proteinuria (7,7%), scăderea apetitului alimentar (6,6%), greața (5,5%), astenia (5,1%) și scăderea ponderală (5,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul de siguranță al lenvatinibului ca monoterapie se bazează pe date de la 452 de pacienți cu CTD și 496 de pacienți cu CHC, permițând caracterizarea doar a reacțiilor adverse frecvente la medicamente survenite la pacienții cu CTD și CHC. Reacțiile adverse prezentate în această secțiune se bazează pe datele de siguranță atât ale pacienților cu CTD, cât și ale celor cu CHC (vezi pct. 5.1).

Profilul de siguranță al lenvatinib ca terapie în asociere se bazează pe datele de la 530 pacienți EC cărora li s-a administrat lenvatinib în asociere cu pembrolizumab (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice referitoare la pacienți cu CTD, CHC și CE și raportate la utilizarea lenvatinib după punerea pe piață sunt enumerate în Tabelul 6. Categoria de frecvență a reacției adverse reprezintă cea mai conservatoare estimare a frecvenței dintre grupurile individuale de pacienți. Reacțiile adverse cunoscute cu lenvatinib sau cu medicamentele tratamentului în asociere administrate în monoterapie pot apărea în timpul tratamentului cu aceste medicamente administrate în asociere, chiar dacă aceste reacții nu au fost raportate în studiile clinice la administrarea tratamentului în asociere.

Pentru informații suplimentare privind siguranța în cazul administrării de lenvatinib în asociere, vezi RCP pentru respectivul medicament component al tratamentului în asociere (pembrolizumab).

Frecvențele sunt definite astfel:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6 Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Lenvatinib sub formă de monoterapie	Tratament în asociere cu pembrolizumab
(Terminologia MedDRA)		
Infecții și infestări		
Foarte frecvente	Infecția tractului urinar	Infecția tractului urinar
Mai puțin frecvente	Abces perineal	Abces perineal

Tabelul 6 Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (Terminologia MedDRA)	Lenvatinib sub formă de monoterapie	Tratament în asociere cu pembrolizumab
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	Trombocitopenie ^{a,‡} Limfopenie ^{a,‡} Leucopenie ^{a,‡} Neutropenie ^{a,‡}	Trombocitopenie ^{a,‡} Limfopenie ^{a,‡} Leucopenie ^{a,‡} Neutropenie ^{a,‡} Anemie
Mai puțin frecvente	Infarct splenic	
Tulburări endocrine		
Foarte frecvente	Hipotiroidism Valoare crescută a hormonului de stimulare tiroidiană în sânge ^{*,‡}	Hipotiroidism Valoare crescută a hormonului de stimulare tiroidiană în sânge [*] Hipertiroidism
Frecvente		Insuficiență suprarenală
Mai puțin frecvente	Insuficiență suprarenală	
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	Hipocalcemie ^{*,‡} Hipopotasemie [‡] Hipercolesterolemie ^{b,‡} Hipomagnezie ^{b,‡} Scădere ponderală Scăderea apetitului alimentar	Hipocalcemie ^{*,‡} Hipopotasemie [‡] Hipercolesterolemie ^{b,‡} Hipomagnezie ^{b,‡} Scădere ponderală Scăderea apetitului alimentar
Frecvente	Deshidratare	Deshidratare
Rare	Sindrom de liză tumorală [†]	Sindrom de liză tumorală [†]
Tulburări psihice		
Foarte frecvente	Insomnie	
Frecvente		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	Amețeli Cefalee Disgeuzie	Amețeli Cefalee Disgeuzie
Frecvente	Accident cerebrovascular [†]	
Mai puțin frecvente	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă Monopareză Atac ischemic tranzitoriu	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă Accident cerebrovascular [†] Monopareză Atac ischemic tranzitoriu
Tulburări cardiace		
Frecvente	Infarct miocardic ^{c,†} Insuficiență cardiacă Prelungirea QT pe electrocardiogramă Frație de ejeție scăzută	Prelungire QT pe electrocardiogramă
Mai puțin frecvente		Infarct miocardic ^{c,†} Insuficiență cardiacă Frație de ejeție scăzută
Tulburări vasculare		
Foarte frecvente	Hemoragie ^{d,*,†} Hipertensiune arterială ^{e,*} Hipotensiune arterială	Hemoragie ^{d,*,†} Hipertensiune arterială ^{e,*}

Tabelul 6 Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (Terminologia MedDRA)	Lenvatinib sub formă de monoterapie	Tratament în asociere cu pembrolizumab
Frecvente		Hipotensiune arterială
Cu frecvență necunoscută	Anevrisme și disecții ale arterelor	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente	Disfonie	Disfonie
Frecvente	Embolie pulmonară [†]	Embolie pulmonară [†]
Mai puțin frecvente	Pneumotorax	Pneumotorax
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	Diaree Dureri gastrointestinale și abdominale ^f Vărsături Greață Inflamație orală ^g Durere orală ^h Constipație Dispepsie Gură uscată Creșterea lipazei [‡] Creșterea amilazei [‡]	Diaree Dureri gastrointestinale și abdominale ^f Vărsături Greață Inflamație orală ^g Durere orală ^h Constipație Gură uscată Creșterea lipazei Creșterea amilazei [‡]
Frecvente	Fistulă anală Flatulență Perforație gastro-intestinală	Pancreatită ⁱ Flatulență Dispepsie Colită Perforație gastro-intestinală
Mai puțin frecvente	Pancreatită ⁱ Colită	Fistulă anală
Tulburări hepatobiliare		
Foarte frecvente	Creșterea bilirubinei sangvine ^{j,*,*‡} Hipoalbuminemie ^{j,*,*‡} Creșterea alanin aminotransferazei ^{*,*‡} Creșterea aspartat aminotransferazei ^{*,*‡} Creșterea fosfatazei alcaline din sânge [‡] Creșterea gama-glutamyltransferazei [‡]	Creșterea bilirubinei sangvine ^{j,*,*‡} Hipoalbuminemie ^{j,*,*‡} Creșterea alanin aminotransferazei ^{*,*‡} Creșterea aspartat aminotransferazei ^{*,*‡} Creșterea fosfatazei alcaline din sânge [‡]
Frecvente	Insuficiență hepatică ^{k,*,*†} Encefalopatie hepatică ^{l,*,*†} Funcție hepatică anormală Colecistită	Colecistită Funcție hepatică anormală Creșterea gama-glutamyltransferazei
Mai puțin frecvente	Afectare hepatocelulară/hepatită ^m	Insuficiență hepatică ^{k,*,*†} Encefalopatie hepatică ^{l,*,*†} Afectare hepatocelulară/hepatită ^m
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare Erupție cutanată Alopecie	Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare Erupție cutanată
Frecvente	Hiperkeratoză	Alopecie

Tabelul 6 Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (Terminologia MedDRA)	Lenvatinib sub formă de monoterapie	Tratament în asociere cu pembrolizumab
Mai puțin frecvente		Hiperkeratoză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	Durere lombară Artralgie Mialgie Dureri la nivelul extremităților Dureri la nivel musculo-scheletic	Durere lombară Artralgie Mialgie Dureri la nivelul extremităților
Frecvente		Dureri la nivel musculo-scheletic
Mai puțin frecvente	Osteonecroză de maxilar	
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Foarte frecvente	Proteinurie* Creșterea creatininei sanguine‡	Proteinurie* Creșterea creatininei sanguine‡
Frecvente	Insuficiență renală ^{n,*,†} Afectare renală* Creșterea ureei sanguine	Insuficiență renală ^{n,*,†}
Mai puțin frecvente	Sindrom nefrotic	Afectare renală* Creșterea ureei sanguine
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Fatigabilitate Astenie Edem periferic	Fatigabilitate Astenie Edem periferic
Frecvente	Indispoziție generală	Indispoziție generală
Mai puțin frecvente	Tulburări de vindecare	Tulburări de vindecare
Cu frecvență necunoscută	Fistulă non-gastrointestinală ^o	

§: Frecvențele reacțiilor adverse prezentate în tabelul 6 pot să nu fie atribuibile în totalitate exclusiv lenvatinibului, ci pot conține contribuții ale bolii subiacente sau ale altor medicamente, utilizate în asociere.

*: Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru caracterizare ulterioară.

†: Include cazuri cu evoluție fatală.

‡: Frecvența pe baza datelor de laborator.

S-au combinat următorii termeni:

- a: Trombocitopenia include trombocitopenia și scăderea numărului de trombocite. Neutropenia include neutropenia și scăderea numărului de neutrofile. Leucopenia include leucopenia și scăderea numărului de celule albe din sânge. Limfopenia include limfopenia și scăderea numărului de limfocite.
- b: Hipomagneziemia include hipomagneziemia și scăderea magneziului din sânge. Hipercolesterolemia include hipercolesterolemia și creșterea colesterolului din sânge.
- c: Infarctul miocardic include infarctul miocardic și infarctul miocardic acut.
- d: Include toți termenii referitori la hemoragie.
Termenii referitori la hemoragie care s-au manifestat la 5 sau mai mulți subiecți cu CTD au fost: epistaxis, hemoptizie, hematurie, contuzie, hematochezie, sângerare gingivală, peteșial, hemoragie pulmonară, hemoragie rectală, prezența sângelui în urină, hematom și hemoragie vaginală.
Termenii referitori la hemoragie care s-au manifestat la 5 sau mai mulți subiecți cu CHC au fost: epistaxis, hematurie, sângerare gingivală, hemoptizie, varice esofagiene hemoragice, hemoragie hemoroidală, hemoragie la nivelul gurii, hemoragie rectală și hemoragie gastrointestinală superioară.
Termenul referitor la hemoragie care s-a manifestat la 5 sau mai mulți subiecți cu CE a fost: hemoragie vaginală.
- e: Hipertensiunea arterială include: hipertensiune, criză hipertensivă, tensiune arterială diastolică crescută, hipertensiune ortostatică și tensiune arterială crescută.
- f: Durerile gastrointestinale și abdominale includ: disconfort abdominal, dureri abdominale, dureri abdominale inferioare, dureri abdominale superioare, sensibilitate abdominală, disconfort epigastric și dureri gastrointestinale.
- g: Inflamația orală include: stomatită aftoasă, ulcer aftos, eroziune gingivală, ulcerație gingivală, vezicule mucoase bucale, stomatită, glosită, ulcerație bucală și inflamație mucoasă.

- h: Durerea orală include: durere orală, glosodinie, durere gingivală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană și disconfort la nivelul limbii.
- i: Pancreatita include: pancreatita și pancreatita acută.
- j: Bilirubina crescută din sânge include: hiperbilirubinemie, bilirubină crescută în sânge, icter și bilirubină crescută conjugată. Hipoalbuminemia include hipoalbuminemia și scăderea albuminei din sânge.
- k: Insuficiența hepatică include: insuficiență hepatică, insuficiență hepatică acută și insuficiență hepatică cronică.
- l: Encefalopatia hepatică include: encefalopatie hepatică, comă hepatică, encefalopatie metabolică și encefalopatie.
- m: Afectarea hepatocelulară și hepatita includ: leziuni hepatice induse de medicamente, steatoză hepatică și leziuni hepatice colestactice.
- n: Cazurile de insuficiență renală includ: insuficiență prerenală acută, insuficiență renală, insuficiență renală acută, leziuni renale acute și necroză tubulară renală.
- o: Fistula non-gastrointestinală include cazuri de fistule care apar în afara stomacului și intestinelor, de exemplu la nivelul traheei, traheo-esofagului, esofagului, fistula tractului genital feminin și fistula cutanată.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), hipertensiunea arterială (incluzând hipertensiune arterială, crize hipertensive, tensiune arterială diastolică crescută și tensiune arterială crescută) a fost raportată la 72,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și la 16,0% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Timpul median până la debut în grupul la care s-a administrat lenvatinib a fost de 16 zile. Reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare (inclusiv o reacție de grad 4) au apărut la 44,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib comparativ cu 3,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor s-au vindecat ori s-au rezolvat după întreruperea tratamentului sau reducerea dozei, care au avut loc la 13,0% și, respectiv, la 13,4% dintre pacienți. La 1,1% dintre pacienți, hipertensiunea arterială a determinat oprirea permanentă a tratamentului.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), hipertensiunea arterială (incluzând hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută, tensiune arterială diastolică crescută și hipertensiune arterială ortostatică) a fost raportată la 44,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și hipertensiunea arterială de grad 3 a survenit la 23,5% dintre aceștia. Timpul median până la debut a fost de 26 de zile. Majoritatea cazurilor s-au vindecat ori s-au rezolvat după întreruperea tratamentului sau reducerea dozei, care au avut loc la 3,6% și respectiv 3,4% dintre pacienți. Un subiect (0,2%) a oprit tratamentul cu lenvatinib din cauza hipertensiunii arteriale.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), hipertensiunea arterială a fost raportată la 65% dintre pacienții din grupul cărui i s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab. Reacțiile de grad 3 sau mai mare au apărut la 38,4% dintre pacienții din grupul cărui i s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab. Timpul median până la debut în grupul cărui i s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab a fost de 15 zile. Întreruperea, reducerea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 11,6%, 17,7% și, respectiv, 2,0% dintre pacienți.

Proteinuria (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), proteinuria a fost raportată la 33,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și la 3,1% dintre pacienții din grupul la care s-a

administrat placebo. Timpul median până la debut a fost de 6,7 săptămâni. Reacțiile de grad 3 au apărut la 10,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor s-au vindecat ori s-au rezolvat după întreruperea tratamentului sau după reducerea dozei, care au avut loc la 16,9% și, respectiv, la 10,7% dintre pacienți. Proteinuria a determinat oprirea permanentă a tratamentului la 0,8% dintre pacienți.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), proteinuria a fost raportată la 26,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și reacții de grad 3 au survenit la 5,9% dintre aceștia. Timpul median până la debut a fost de 6,1 săptămâni. Majoritatea cazurilor s-au vindecat după întreruperea sau reducerea dozei, care au avut loc la 6,9% și respectiv 2,5% dintre pacienți. Proteinuria a condus la oprirea permanentă a tratamentului la 0,6% dintre pacienți.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), proteinuria a fost raportată la 29,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab și au apărut reacții de grad ≥ 3 la 5,4% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 34,5 zile. Întreruperea, reducerea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 6,2%, 7,9% și, respectiv, 1,2% dintre pacienți.

Insuficiența renală și afectarea funcțiilor renale (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), 5,0% dintre pacienți au dezvoltat insuficiență renală și 1,9% au dezvoltat afectarea funcției renale (3,1% dintre pacienți au avut un eveniment de grad ≥ 3 de insuficiență renală sau afectare a funcției renale). În grupul la care s-a administrat placebo, 0,8% dintre pacienți au dezvoltat insuficiență renală sau afectarea funcției renale (0,8% având grad ≥ 3).

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), 7,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib au dezvoltat insuficiență renală/un eveniment de afectare a funcției renale. Reacții de grad 3 sau superior au survenit la 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), 18,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab au dezvoltat un eveniment de insuficiență/afectare renală. Reacții de grad ≥ 3 au apărut la 4,2% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 86,0 zile. Întreruperea, reducerea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 3,0%, 1,7% și, respectiv, 1,2% dintre pacienți.

Disfuncția cardiacă (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), valorile reduse ale fracției de ejeție/insuficiența cardiacă au fost raportate la 6,5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat lenvatinib (1,5% având grad ≥ 3) și la 2,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo (niciun caz nu a fost de grad ≥ 3).

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), disfuncția cardiacă (incluzând insuficiență cardiacă congestivă, șoc cardiogen și insuficiență cardiopulmonară) a fost raportată la 0,6% dintre pacienții din grupul cărora i s-a administrat lenvatinib (0,4% având grad ≥ 3).

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), disfuncția cardiacă a fost raportată la 1,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab și au apărut reacții de grad ≥ 3 la 0,5% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 112,0 zile. Reducerea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 0,2% dintre pacienți.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/ Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR) (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), a existat un caz de SEPR (grad 2) în grupul la care s-a administrat lenvatinib și niciun caz în grupul la care s-a administrat placebo.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1) a existat un eveniment de SEPR (grad 2) în grupul de pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib.

Dintre cei 1823 de pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib sub formă de monoterapie în studiile clinice, au existat 5 cazuri (0,3%) de SEPR (0,2% având grad 3 sau 4), toate vindecate în urma tratamentului și/sau a întreruperii sau opririi definitive a administrării dozei de lenvatinib.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), a existat un eveniment de SEPR (grad 1) în grupul cărora i s-a administrat cu lenvatinib plus pembrolizumab, pentru care lenvatinib a fost întrerupt.

Hepatotoxicitatea (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), reacțiile adverse la nivelul ficatului raportate cel mai frecvent au fost hipoalbuminemie (9,6% în cazul administrării lenvatinib față de 1,5% în cazul administrării placebo) și creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, inclusiv ale alanin aminotransferazei (7,7% în cazul administrării lenvatinib față de 0 în cazul administrării placebo), aspartat aminotransferazei (6,9% în cazul administrării lenvatinib față de 1,5% în cazul administrării placebo) și bilirubinemiei (1,9% în cazul administrării lenvatinib față de 0 în cazul administrării placebo). Timpul median până la debutul reacțiilor hepatice în grupul la care s-a administrat lenvatinib a fost de 12,1 săptămâni. Reacțiile adverse hepatice de grad 3 sau mai mare (inclusiv o reacție de grad 5) au apărut la 5,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib comparativ cu 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Reacțiile la nivel hepatic au determinat întreruperi ale tratamentului sau reduceri ale dozei la 4,6% și respectiv la 2,7% dintre pacienți, și întreruperea tratamentului la 0,4% dintre pacienți.

Dintre cei 1166 pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib, au existat 3 cazuri (0,3%) de insuficiență hepatică, toate cu evoluție letală. Un caz a apărut la un pacient fără metastaze hepatice. A existat de asemenea un caz de hepatită acută la un pacient fără metastaze hepatice.

CHC

În cadrul studiului clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), reacțiile adverse de hepatotoxicitate raportate cel mai frecvent au fost bilirubinemie crescută (14,9%), valoare crescută a aspartat aminotransferazei (13,7%), valoare crescută a alanin aminotransferazei (11,1%), hipoalbuminemie (9,2%), encefalopatie hepatică (8,0%), valoare crescută a gamma-glutamyltransferazei (7,8%) și valoare crescută a fosfatazei alcaline în sânge (6,7%). Timpul median până la debutul reacțiilor hepatotoxice a fost de 6,4 săptămâni. Reacțiile hepatotoxice de grad ≥ 3 au apărut la 26,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib. Insuficiența hepatică (inclusiv evenimente letale la 12 pacienți) a apărut la 3,6% dintre pacienți (toți având grad ≥ 3). Encefalopatia hepatică (inclusiv evenimente letale la 4 pacienți) a apărut la 8,4% dintre pacienți (5,5% aveau grad ≥ 3). Au existat 17 (3,6%) decese cauzate de evenimente de hepatotoxicitate în brațul de tratament cu lenvatinib și 4 (0,8%) decese în brațul de tratament cu sorafenib. Reacțiile adverse de hepatotoxicitate au determinat întreruperi ale tratamentului sau reduceri ale dozei la 12,2% și respectiv la 7,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib, și oprirea permanentă tratamentului la 5,5% dintre pacienți.

În toate studiile clinice în care 1327 pacienți au fost cărora li s-a administrat lenvatinib sub formă de monoterapie pentru alte indicații decât CHC, insuficiența hepatică (inclusiv evenimente letale) a fost raportată la 4 pacienți (0,3%), leziunea hepatică la 2 pacienți (0,2%), hepatita acută la 2 pacienți (0,2%) și leziunea hepatocelulară la 1 pacient (0,1%).

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), hepatotoxicitatea a fost raportată la 33,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacțiile de grad ≥ 3 au apărut la 12,1% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 56,0 zile. Întreruperea, reducerea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 5,2%, 3,0% și, respectiv, 1,2% dintre pacienți.

Trombemboliile arteriale (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), evenimentele tromboembolice arteriale au fost raportate la 5,4% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat lenvatinib și la 2,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1) s-au raportat evenimente tromboembolice la 2,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib.

Dintre cei 1823 pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib sub formă de monoterapie în studiile clinice, au existat 10 cazuri (0,5%) de tromboembolii arteriale (5 cazuri de infarct miocardic și 5 cazuri de accident vascular cerebral) cu rezultat letal.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), tromboembolismele arteriale au fost raportate la 3,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacțiile de grad ≥ 3 au apărut la 2,2% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 59,0 zile. Întreruperea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 0,2% și, respectiv, 2,0% dintre pacienți.

Hemoragie (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), hemoragia a fost raportată la 34,9% (1,9% având grad ≥ 3) dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și la 18,3% (3,1% având grad ≥ 3) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Reacțiile care au apărut cu o frecvență $\geq 0,75\%$ comparativ cu placebo au fost: epistaxis (11,9%), hematurie (6,5%), contuzie (4,6%), sângerare gingivală (2,3%), hematochezie (2,3%), hemoragie rectală (1,5%), hematom (1,1%), hemoragie hemoroidală (1,1%), hemoragie laringiană (1,1%), peteșii (1,1%) și hemoragie tumorală intracraniană (0,8%). În acest studiu, a existat 1 caz de hemoragie intracraniană letală în rândul a 16 pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib și care prezentau metastaze la nivelul SNC la momentul inițial.

Timpul median până la prima apariție a hemoragiei la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib a fost de 10,1 săptămâni. Nu s-au observat diferențe între pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și cei cărora li s-a administrat placebo în ceea ce privește frecvența reacțiilor adverse grave (3,4% față de 3,8%), a reacțiilor adverse care au dus la întreruperea prematură a tratamentului (1,1% față de 1,5%), sau a reacțiilor adverse care au dus la oprirea tratamentului (3,4% față de 3,8%) sau la reducerea dozei (0,4% față de 0).

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1) s-au raportat hemoragii la 24,6% dintre pacienți, 5,0% având grad ≥ 3 . Reacții de grad 3 au apărut la 3,4% dintre pacienți, reacții de grad 4, la 0,2%, iar 7 pacienți (1,5%) au avut o reacție de grad 5, inclusiv hemoragii cerebrale, hemoragii la nivelul tractului gastrointestinal superior, hemoragii intestinale și hemoragii tumorale. Timpul median până la debut a fost de 11,9 săptămâni. Un eveniment hemoragic a dus la întreruperea tratamentului sau la reducerea dozei la 3,2% și respectiv 0,8% dintre pacienți și la oprirea tratamentului la 1,7% dintre pacienți.

În toate studiile clinice în care unui număr de 1327 de pacienți li s-a administrat lenvatinib sub formă de monoterapie pentru alte indicații decât CHC, hemoragia de grad ≥ 3 sau mai mare a fost raportată la 2% dintre pacienți; 3 pacienți (0,2%) au prezentat hemoragie de grad 4 și 8 pacienți (0,6%) au prezentat hemoragie de grad 5, inclusiv hemoragie arterială, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragie intracraniană, hemoragie tumorală intracraniană, hematemeză, melenă, hemoptizie și hemoragie tumorală.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), hemoragia a fost raportată la 24,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacțiile de grad ≥ 3 au apărut la 3,0% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 65,0 zile. Întreruperea, reducerea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 1,7%, 1,2% și, respectiv, 1,7% dintre pacienți.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), hipocalcemia a fost raportată la 12,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și la niciunul dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Timpul median până la prima apariție a hipocalcemiei la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib a fost de 11,1 săptămâni. Reacțiile adverse cu severitate de grad 3 sau 4 au apărut la 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib față de 0 la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor adverse s-au rezolvat în urma administrării tratamentului de susținere, fără întreruperea tratamentului sau reducerea dozei, care a avut loc la 1,5% și, respectiv, la 1,1% dintre pacienți; 1 pacient cu hipocalcemie de grad 4 a întrerupt permanent tratamentul.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1) hipocalcemia a fost raportată la 1,1% dintre pacienți, iar reacții de grad 3 au apărut la 0,4% dintre pacienți. Întreruperea tratamentului cu lenvatinib din cauza hipocalcemiei a survenit la un subiect (0,2%) și nu au existat reduceri de doze sau opriri de tratament.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), hipocalcemia a fost raportată la 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacțiile de grad ≥ 3 au apărut la 1,0% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 148,0 zile. Nu au fost raportate modificări ale dozei de lenvatinib.

Perforație gastro-intestinală și formare de fistule gastro-intestinale (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), evenimentele de perforație sau fistulă gastro-intestinală au fost raportate la 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și la 0,8% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), evenimentele de perforație sau fistulă gastro-intestinală au fost raportate la 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), s-au raportat evenimente de formare de fistule la 2,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacțiile de grad ≥ 3 au apărut la 2,5% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 117,0 zile. Oprirea tratamentului cu lenvatinib a avut loc la 1,0% dintre pacienți. Evenimente de perforație gastro-intestinală au fost raportate la 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacțiile de grad ≥ 3 au apărut la 3,0% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 42 de zile. Întreruperea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 0,5% și, respectiv, 3,0% dintre pacienți.

Fistule non-gastro-intestinale (vezi pct. 4.4)

Utilizarea lenvatinib a fost asociată cu cazuri de fistule, inclusiv reacții care au determinat decesul. Au fost raportate cazuri observate de fistule care au implicat alte regiuni ale corpului în afară de stomac sau de intestine, în diverse indicații. Reacțiile au fost raportate la diverse repere temporale pe durata tratamentului, între două săptămâni și mai mult de 1 an de la inițierea administrării lenvatinib, cu o latență mediană de aproximativ 3 luni.

Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), prelungirea intervalului QT/QTc a fost raportată la 8,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și la 1,5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Incidența prelungirii intervalului QT cu mai mult de 500 ms a fost de 2% la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib, comparativ cu niciun caz raportat în grupul la care s-a administrat placebo.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), prelungirea intervalului QT/QTc a fost raportată la 6,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib. Incidența prelungirii intervalului QTcF cu mai mult de 500 ms a fost de 2,4%.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), prelungirea intervalului QT a fost raportată la 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacțiile de grad ≥ 3 au apărut la 0,5% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 115,5 zile. Întreruperea și reducerea dozei de lenvatinib au avut loc la 0,2% și, respectiv, 0,5% dintre pacienți.

Creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), 88% dintre toți pacienții au avut o concentrație inițială de TSH mai mică decât sau egală cu 0,5 mU/l. La pacienții cu concentrații plasmatice ale TSH normale la momentul inițial, creșterea concentrației plasmatice a TSH peste 0,5 mU/l a fost observată după momentul inițial la 57% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib comparativ cu 14% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), 89,6% dintre pacienți au avut o concentrație inițială de TSH mai mică decât limita superioară a normalului. Creșterea concentrației plasmatice a TSH peste limita superioară a normalului a fost observată după momentul inițial la 69,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib.

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), hipotiroidismul a fost raportat la 68,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, iar reacții de grad ≥ 3 au apărut la 1,2% dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 62,0 zile. Întreruperea și reducerea dozei de lenvatinib au avut loc la 2,2% și, respectiv, 0,7% dintre pacienți.

Creșterea TSH în sânge a fost raportată la 12,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab, fără a exista pacienți care să raporteze reacții de grad ≥ 3 . Întreruperea dozei a avut loc la 0,2% dintre pacienți.

Diareea (vezi pct. 4.4)

CTD

În cadrul studiului clinic pivot de fază 3 SELECT (vezi pct. 5.1), diareea a fost raportată la 67,4% (9,2% având grad ≥ 3) dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și 16,8% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo (niciunul neavând grad ≥ 3).

CHC

În studiul clinic de fază 3 REFLECT (vezi pct. 5.1), diareea a fost raportată la 38,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib (4,2% având grad ≥ 3).

CE

În studiul de fază 3 309 (vezi pct. 5.1), diareea a fost raportată la 54,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib plus pembrolizumab (7,6% au prezentat un grad ≥ 3). Întreruperea, reducerea dozei și oprirea tratamentului cu lenvatinib au avut loc la 10,6%, 11,1% și, respectiv, 1,2% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

În Studiile 207, 216, 230 și 231 efectuate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1), profilul general de siguranță al lenvatinibului administrat în monoterapie sau în asociere fie cu ifosfamidă și etopozidă fie cu everolimus a corespuns cu cel observat la adulții tratați cu lenvatinib. La pacienții cu osteosarcom recidivat/refractor, a fost raportat pneumotorax la o frecvență mai mare decât cea observată la adulții cu CTD, CHC, CCR și CE. În Studiul 207, pneumotoraxul a apărut la 6 pacienți (10,9%) tratați cu lenvatinib în monoterapie și la 7 pacienți (16,7%) tratați cu lenvatinib în asociere cu ifosfamidă și etopozidă. În total, 2 pacienți au întrerupt tratamentul de studiu din cauza pneumotoraxului. În Studiul 230, pneumotoraxul a fost raportat în total la 14 pacienți [11 pacienți (28,2%) tratați cu lenvatinib plus ifosfamidă și etopozidă și 3 pacienți (7,7%) tratați cu ifosfamidă și etopozidă]. În Studiul 216, pneumotoraxul a fost raportat la 3 pacienți (4,7%) cu sarcom Ewing, rabdomiosarcom (RMS) și tumoră Wilms; toți cei 3 pacienți aveau metastaze pulmonare la momentul inițial. În Studiul 231, pneumotoraxul a fost raportat la 7 pacienți (5,5%) cu sarcom cu celule fusiforme, sarcom nediferențiat, RMS, tumoră malignă a tecilor nervilor periferici, sarcom sinovial, carcinom cu celule fusiforme și tumoră fibromixoidă osificantă malignă; toți cei 7 pacienți aveau metastaze pulmonare sau boală primară în peretele toracic sau în cavitatea pleurală la momentul inițial. În cazul studiilor 216, 230 și 231, niciun pacient nu a întrerupt tratamentul de studiu din cauza pneumotoraxului. Apariția pneumotoraxului a părut să fie, în principal, asociată cu metastazele pulmonare și afecțiunile de fond.

În cohorta de identificare a dozei, tratată în monoterapie, din Studiul 207, reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 40\%$) au fost scăderea apetitului alimentar, diareea, hipotiroidismul, vărsăturile, durerea abdominală, febra, hipertensiunea arterială și scăderea ponderală; iar în cohorta de extindere în monoterapie care cuprinde pacienți cu osteosarcom recidivat sau refractor, reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 40\%$) au fost scăderea ponderală, cefaleea, vărsăturile, hipotiroidismul și proteinuria.

În cohorta de identificare a dozei, tratată cu terapie în asociere, din Studiul 207, reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 50\%$) au fost vărsăturile, anemia, greața, diareea, hipotiroidismul, durerea abdominală, artralgia, epistaxisul, neutropenia, constipația, cefaleea și durerea la nivelul extremităților; iar în cohorta de extindere cu terapie în asociere, reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 50\%$) au fost anemia, greața, leucopenia, diareea, vărsăturile și trombocitopenia.

În faza 1 a Studiului 216 (cohorta de stabilire a dozei în asociere), reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 40\%$) au fost hipertensiunea arterială, hipotiroidismul, hipertrigliceridemia, durerea abdominală și diareea; iar în faza 2 (cohorta de extindere cu terapie în asociere), reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 35\%$) au fost hipertrigliceridemia, proteinuria, diareea, scăderea numărului de limfocite, scăderea numărului de globule albe, creșterea colesterolului în sânge, fatigabilitatea și trombocitopenia.

În Studiul OLIE (Studiul 230), reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 35\%$) au fost hipotiroidismul, anemia, greața, trombocitopenia, proteinuria, vărsăturile, durerea de spate, neutropenia febrilă, hipertensiunea arterială, constipația, diareea, neutropenia și febra.

În Studiul 231, reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate ($\geq 15\%$) au fost hipotiroidismul, hipertensiunea arterială, proteinuria, scăderea apetitului alimentar, diareea și scăderea numărului de trombocite.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

CTD

Pacienții cu vârstă ≥ 75 ani au avut o probabilitate mai mare de a prezenta hipertensiune arterială de grad 3 sau 4, proteinurie, apetit scăzut față de alimente și deshidratare.

CHC

Pacienții cu vârstă ≥ 75 ani au avut o probabilitate mai mare de a prezenta hipertensiune arterială, proteinurie, apetit alimentar scăzut, astenie, deshidratare, senzație de amețală, stare generală de rău, edem periferic, prurit și encefalopatie hepatică. Incidența encefalopatiei hepatice a crescut de peste două ori la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani (17,2%) comparativ cu cei cu vârstă < 75 ani (7,1%). Encefalopatia hepatică a fost asociată, de regulă, cu caracteristici adverse ale bolii la momentul inițial sau cu utilizarea concomitentă a altor medicamente. În acest grup de vârstă s-a înregistrat și o incidență crescută a evenimentelor trombotice arteriale.

CE

Pacienții cu vârstă ≥ 75 ani au fost mai predispuși să prezinte infecții ale tractului urinar și hipertensiune arterială de grad ≥ 3 (o creștere $\geq 10\%$ comparativ cu pacienții cu vârstă < 65 ani).

Diferențe în funcție de sex

CTD

Femeile au avut o frecvență mai mare a hipertensiunii arteriale (inclusiv hipertensiune arterială de grad 3 sau 4), proteinurie și EPP, în timp ce la bărbați s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de fracție de ejeție scăzută și de apariție a perforațiilor și a fistulelor gastro-intestinale.

CHC

Femeile au avut o frecvență mai mare a hipertensiunii arteriale, fatigabilității, prelungirii intervalului QT și alopeciei. Bărbații au avut o frecvență mai mare (26,5%) a disfoniei decât femeile (12,3%), a scăderii ponderale și a scăderii numărului de trombocite. Evenimentele de insuficiență hepatică au fost observate numai la pacienții de sex masculin.

Origine etnică

CTD

Comparativ cu pacienții caucazieni, la pacienții asiatici s-a observat o frecvență mai mare (diferență de $\geq 10\%$) a cazurilor de edem periferic, hipertensiune arterială, fatigabilitate, EPP, proteinurie, stomatită, trombocitopenie și mialgie, în timp ce la pacienții caucazieni s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de diaree, scădere în greutate, greață, vărsături, constipație, astenie, dureri abdominale, dureri la nivelul extremităților și uscarea gurii. Doza de lenvatinib a fost redusă la o proporție mai mare a pacienților asiatici comparativ cu pacienții caucazieni, iar timpul median până la prima reducere a dozei și doza zilnică medie administrată au fost mai mici la pacienții asiatici față de pacienții caucazieni.

CHC

Comparativ cu pacienții caucazieni, la pacienții asiatici s-a observat o frecvență mai mare a cazurilor de proteinurie, scădere a numărului de neutrofile, scădere a numărului de trombocite, scădere a numărului de globule albe și EPP, în vreme ce la pacienții caucazieni s-a observat o frecvență mai

mare a cazurilor de fatigabilitate, encefalopatie hepatică, leziune renală acută, anxietate, astenie, greață, trombocitopenie și vărsături.

CE

În rândul pacienților asiatici s-a înregistrat o incidență mai mare (cu o diferență $\geq 10\%$), comparativ cu pacienții caucazieni, cu anemie, stare generală de rău, scăderea numărului de neutrofile, stomatită, scăderea numărului de trombocite, proteinurie și EPP, în timp ce la pacienții caucazieni s-a înregistrat o incidență mai mare în ceea ce privește inflamarea mucoaselor, durerile abdominale, diareea, infecțiile tractului urinar, scăderea ponderală, hipomagneziemia, amețelile, astenia și fatigabilitatea.

Hipertensiune arterială inițială

CTD

Pacienții cu hipertensiune arterială la momentul inițial au dezvoltat cu frecvență mai mare reacții adverse de grad 3 sau 4 (hipertensiune arterială, proteinurie, diaree și deshidratare) și au prezentat cazuri mai grave de deshidratare, hipotensiune arterială, embolie pulmonară, revărsat pleural malign, fibrilație atrială și simptome GI (durere abdominală, diaree, vărsături).

Afectarea funcției hepatice

CTD

Pacienții cu afectare a funcției hepatice la momentul inițial au dezvoltat cu frecvență mai mare hipertensiune arterială și EPP; comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, aceștia au prezentat cu frecvență mai mare hipertensiune arterială de grad 3 sau 4, astenie, fatigabilitate și hipocalcemie.

CHC

Pacienții cu un scor Child-Pugh (CP) de 6 (aproximativ 20% dintre pacienții din studiul REFLECT) la momentul inițial au avut o frecvență mai mare a cazurilor de apetit alimentar scăzut, fatigabilitate, proteinurie, encefalopatie hepatică și insuficiență hepatică, comparativ cu pacienții cu un scor CP de 5 la momentul inițial. Evenimentele de hepatotoxicitate și evenimentele hemoragice au avut, de asemenea, o frecvență mai ridicată la pacienții cu scor CP de 6, comparativ cu pacienții cu scor CP de 5.

Afectarea funcțiilor renale

CTD

Pacienții cu afectare a funcției renale la momentul inițial au dezvoltat cu frecvență mai mare hipertensiune arterială de grad 3 sau 4, proteinurie, fatigabilitate, stomatită, edem periferic, trombocitopenie, deshidratare, prelungirea intervalului QT, hipotiroidism, hiponatremie, creșterea concentrațiilor plasmatice ale hormonului de stimulare tiroidiană, pneumonie, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Acești pacienți au prezentat de asemenea o frecvență mai mare a reacțiilor adverse renale și tendință de apariție cu frecvență crescută a reacțiilor adverse hepatice.

CHC

Pacienții cu afectare a funcției renale la momentul inițial au avut o frecvență mai mare a cazurilor de fatigabilitate, hipotiroidism, deshidratare, diaree, apetit alimentar scăzut, proteinurie și encefalopatie hepatică. Acești pacienți au avut, de asemenea, o frecvență mai mare a reacțiilor renale și a evenimentelor tromboembolice arteriale.

Pacienți cu greutatea corporală < 60 kg

CTD

Pacienții cu greutate corporală scăzută (< 60 kg) au avut o frecvență mai mare de apariție a EPP, proteinuriei, hipocalcemiei și hiponatriemiei de grad 3 sau 4 și o tendință de apariție cu frecvență mai mare a scăderii apetitului, de grad 3 sau 4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele maxime de lenvatinib administrate în cadrul studiilor clinice au fost de 32 mg și 40 mg pe zi. În cadrul studiilor clinice au existat erori de medicație accidentale, rezultând în administrarea unor doze unice de 40 mg până la 48 mg. La aceste doze, reacțiile adverse la medicament observate cel mai frecvent au fost hipertensiune arterială, greață, diaree, fatigabilitate, stomatită, proteinurie, cefalee și agravarea EPP. S-au raportat de asemenea cazuri de supradozaj cu lenvatinib prin administrarea unor doze unice de 6 până la 10 ori mai mari decât doza zilnică recomandată. Aceste cazuri au fost asociate cu reacții adverse care confirmă profilul de siguranță cunoscut al lenvatinib (insuficiență renală și cardiacă) sau au evoluat fără reacții adverse.

Simptome și abordare terapeutică

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu lenvatinib. În cazul suspectării supradozajului, trebuie oprit tratamentul cu lenvatinib și administrat tratamentul de susținere adecvat, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EX08

Lenvatinib este un inhibitor multikinazic care a prezentat în principal proprietăți antiangiogene *in vitro* și *in vivo*; în modelele *in vitro* s-a observat, de asemenea, o inhibiție directă a creșterii tumorale.

Mecanism de acțiune

Lenvatinib este un inhibitor al receptorilor tirozin kinazei (RTK) care inhibă selectiv activitățile kinazice ale receptorilor factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV), RFCEV1 (FLT1), RFCEV2 (KDR) și RFCEV3 (FLT4), în plus față de alți RTK legați de căile proangiogene și oncogene, inclusiv receptorii factorului de creștere a fibroblaștilor (FCF) RFCF1, 2, 3, și 4, receptorul factorului de creștere derivat din plachete sangvine (FCDP) RFCDPα, KIT și RET.

În plus, lenvatinib a prezentat o activitate selectivă, direct antiproliferativă la nivelul liniilor hepatocelulare dependente de transmiterea activă a semnalelor RFCF, activitate atribuită inhibării transmiterii semnalelor RFCF, realizate de lenvatinib.

În modelele de tumori ale șoarecelui simgenic, lenvatinibul a scăzut numărul macrofagelor asociate tumorii, a crescut numărul de celule T citotoxice activate și a demonstrat o activitate antitumorală mai accentuată în asociere cu un anticorp monoclonal anti-PD-1, comparativ cu oricare dintre tratamente administrat în monoterapie.

Cu toate că nu a fost studiat în mod direct în cazul tratamentului cu lenvatinib, se ipotizează că mecanismul de acțiune (MDA) pentru hipertensiunea arterială este mediat de inhibiția VEGFR2 la nivelul celulelor endoteliale vasculare. În mod similar, cu toate că nu a fost studiat în mod direct, se ipotizează că MDA pentru proteinurie este mediat de reglarea descendentă a VEGFR1 și VEGFR2 în podocitele glomerulare.

Mecanismul de acțiune în cazul hipotiroidismului nu este complet elucidat.

Eficacitate clinică

Neoplasm tiroidian diferențiat refractar la iod radioactiv

Studiul SELECT a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 392 pacienți cu neoplasm tiroidian diferențiat, refractar la iod radioactiv cu demonstrarea radiografică, verificată la nivel central, a progresiei bolii în decurs de 12 luni (+ o fereastră de timp de 1 lună) înainte de înrolarea în studiu. Caracterul refractar la iod radioactiv a fost definit prin una sau mai multe leziuni măsurabile, fie prin lipsa de absorbție a iodului, fie prin progresia bolii, în pofida tratamentului cu iod radioactiv (IRA), fie prin activitatea cumulativă a IRA de > 600 mCi sau 22 GBq, cu administrarea ultimei doze la cel puțin 6 luni înainte de intrarea în studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (Europa, America de Nord și Altele), tratament ținut asupra FCEV/RFCEV (este posibil ca pacienții să fi primit anterior 0 sau 1 tratament ținut asupra FCEV/RFCEV) și vârstă (≤ 65 ani sau > 65 ani). Măsura rezultatului principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), determinată printr-o verificare independentă, în regim orb, a radiografiilor, utilizând criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)) 1.1. Măsura rezultatului secundar privind eficacitatea a inclus rata răspunsului global și supraviețuirea globală. Pacienții din grupul cu placebo au putut alege să primească tratament cu lenvatinib în momentul confirmării progresiei bolii.

Pacienții eligibili cu boală măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1 au fost repartizați randomizat în raport 2:1 pentru a li se administra lenvatinib 24 mg o dată pe zi ($n=261$) sau placebo ($n=131$). Caracteristicile demografice și patologice la momentul inițial au fost bine echilibrate pentru ambele grupe de tratament. Dintre cei 392 pacienți randomizați, 76,3% nu au fost expuși anterior la tratamente ținute asupra FCEV/RFCEV, 49% au fost de sex feminin, 49,7% au fost europeni iar vârsta mediană a fost de 63 ani. Din punct de vedere histologic, 66,1% dintre pacienți au avut un diagnostic confirmat de neoplasm tiroidian papilar și 33,9% de neoplasm tiroidian folicular care a inclus celule Hürthle în 14,8% din cazuri și celule clare în 3,8% din cazuri. Metastazele au fost prezente la 99% dintre pacienți: 89,3% la nivel pulmonar, 51,5% la nivelul ganglionilor limfatici, 38,8% la nivel osos, 18,1% la nivel hepatic, 16,3% la nivel pleural și 4,1% la nivel cerebral. Majoritatea pacienților au avut un status de performanță ECOG de 0; 42,1% au avut un status ECOG de 1; 3,9% au avut un status ECOG peste 1. Activitatea cumulativă mediană a IRA administrat înainte de intrarea în studiu a fost de 350 mCi (12,95 GBq).

La pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib a fost demonstrată o prelungire semnificativă statistic a SFP, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p<0,0001$) (vezi Figura 1). Efectul pozitiv asupra SFP a fost observat la subgrupurile de vârstă (peste sau sub 65 ani), sex, rasă, subtip histologic, regiune geografică și la cei cărora li s-a administrat 0 sau 1 tratament ținut asupra FCEV/RFCEV. În urma confirmării progresiei bolii prin verificare independentă, 109 (83,2%) dintre

pacienții repartizați randomizat în grupul cu placebo au trecut la tratamentul încrucișat cu lenvatinib în regim deschis la momentul analizei privind eficacitatea primară.

Rata răspunsului obiectiv (răspuns complet [RC] plus răspuns parțial [RP]) per revizie radiologică independentă a fost semnificativ ($p < 0,0001$) mai mare în grupul la care s-a administrat lenvatinib (64,8%) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (1,5%). Patru (1,5%) subiecți cărora li s-a administrat tratament cu lenvatinib au obținut un RC iar 165 subiecți (63,2%) au avut un RP, în timp ce niciun subiect la care s-a administrat placebo nu a avut un RC iar 2 (1,5%) subiecți au avut un RP.

Timpul median până la prima scădere a dozei a fost de 2,8 luni. Timpul median până la obținerea răspunsului obiectiv a fost de 2,0 (Î95%: 1,9, 3,5) luni; cu toate acestea, s-a observat că la 70,4% dintre pacienții care au prezentat un răspuns complet sau parțial la lenvatinib, acest răspuns a apărut la sau în interval de 30 zile de administrare a dozei de 24 mg.

Un factor de confuzie în cadrul analizei privind supraviețuirea globală a fost reprezentat de faptul că subiecții la care s-a administrat placebo și la care s-a confirmat progresia bolii au avut posibilitatea de a trece la tratamentul încrucișat cu lenvatinib în regim deschis. Nu a existat o diferență semnificativă clinic în ceea ce privește supraviețuirea globală între grupurile de tratament, în momentul efectuării analizei primare privind eficacitatea ($RR=0,73$; Î95%: 0,50, 1,07, $p=0,1032$). Supraviețuirea globală (SG) mediană nu a fost atinsă nici în grupul cu lenvatinib, nici în grupul placebo cu tratament încrucișat.

Tabelul 7 Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu CTD		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) ^a		
Numărul de cazuri cu progresie a bolii sau decese (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
SFPB mediană în luni (Î95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Raportul riscului (Î99%) ^{b,c}	0,21 (0,14, 0,31)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior tratament țintit asupra FCEV/RFCEV (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Numărul de cazuri cu progresie a bolii sau decese	76	88
SFPB mediană în luni (Î95%)	18,7 (16,4, NE)	3,6 (2,1, 5,3)
Raportul riscului (Î95%) ^{b,c}	0,20 (0,14, 0,27)	
Pacienți cărora li s-a administrat anterior 1 tratament țintit asupra VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Numărul de cazuri cu progresie a bolii sau decese	31	25
SFPB mediană în luni (Î95%)	15,1 (8,8, NE)	3,6 (1,9, 3,7)
Raportul riscului (Î95%) ^{b,c}	0,22 (0,12, 0,41)	
Rata răspunsului obiectiv ^a		
Numărul de pacienți cu răspuns obiectiv (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(Î95%)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Numărul de răspunsuri complete	4	0
Numărul de răspunsuri parțiale	165	2
Timpul median până la apariția unui răspuns obiectiv, ^d luni (Î95%)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Durata răspunsului ^d , luni, mediană (Î95%)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)

Tabelul 7 Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu CTD		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supraviețuire globală		
Număr de decese (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
SG mediană în luni (ÎÎ95%)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Raportul riscului (ÎÎ95%) ^{b, e}	0,73 (0,50, 1,07)	
Valoare p nominală ^{b, e}	0,1032	

ÎÎ, interval de încredere; NE, non-estimabil; SG, supraviețuire generală; SFPB, supraviețuire fără progresie a bolii; RPSFT, modelul structural de timp până la eșecul tratamentului cu conservarea rank-ului (rank preserving structural failure time model); FCEV/VEGFR, factor de creștere a endoteliului vascular / receptorul factorului de creștere a endoteliului vascular.

a: Revizie radiologică independentă.

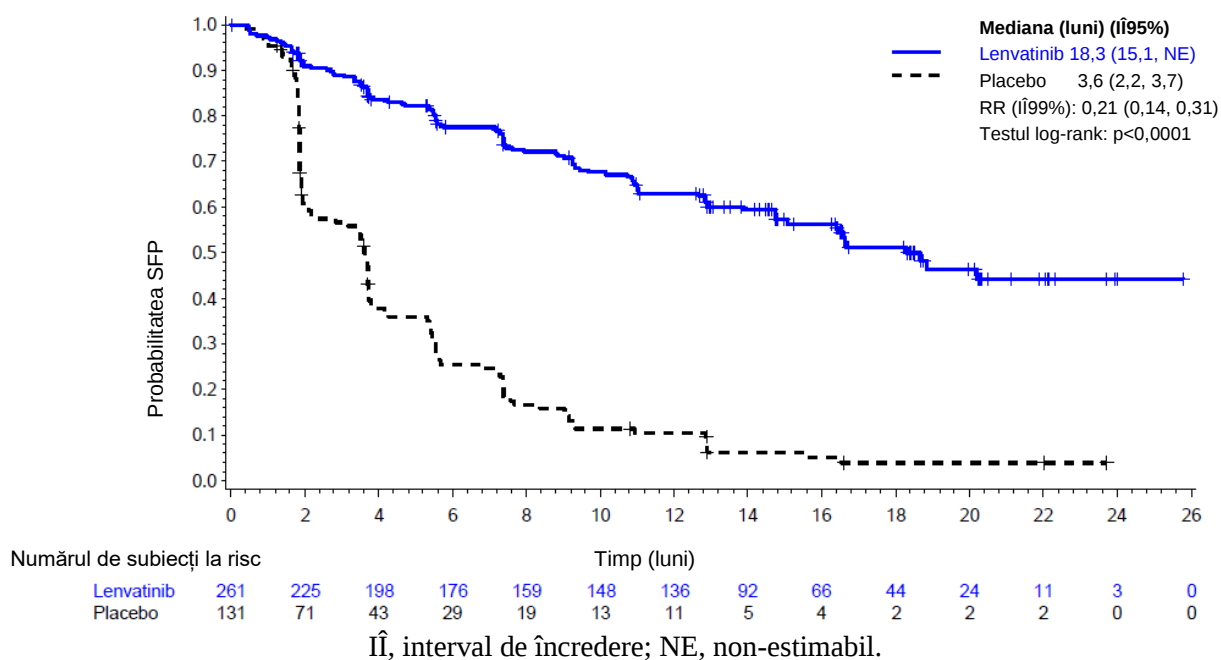
b: Stratificat pe regiuni (Europa față de America de Nord față de Altele), grupa de vârstă (≤ 65 ani față de > 65 ani) și tratament anterior ținut asupra FCEV/RFCEV (0 față de 1).

c: Estimat prin modelul de risc proporțional Cox.

d: Estimat prin utilizarea metodei Kaplan-Meier; ÎÎ95% a fost elaborat printr-o metodă generalizată Brookmeyer și Crowley la pacienți cu cel mai bun răspuns global, reprezentat prin un răspuns complet sau un răspuns parțial.

e: Neajustat pentru efectul regimului de tip încrucișat.

Figura 1 Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie - CTD



Carcinomul hepatocelular

Eficacitatea clinică și siguranța lenvatinib au fost evaluate printr-un studiu de fază 3 randomizat, cu etichetă deschisă, multicentric, internațional (REFLECT) la pacienți cu carcinom hepatocelular inoperabil (HCC).

În total, 954 de pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra fie lenvatinib (12 mg [greutate corporală la momentul inițial ≥ 60 kg] sau 8 mg [greutate corporală la nivelul inițial < 60 kg]) administrat oral, o dată pe zi, fie sorafenib 400 mg administrat oral, de două ori pe zi.

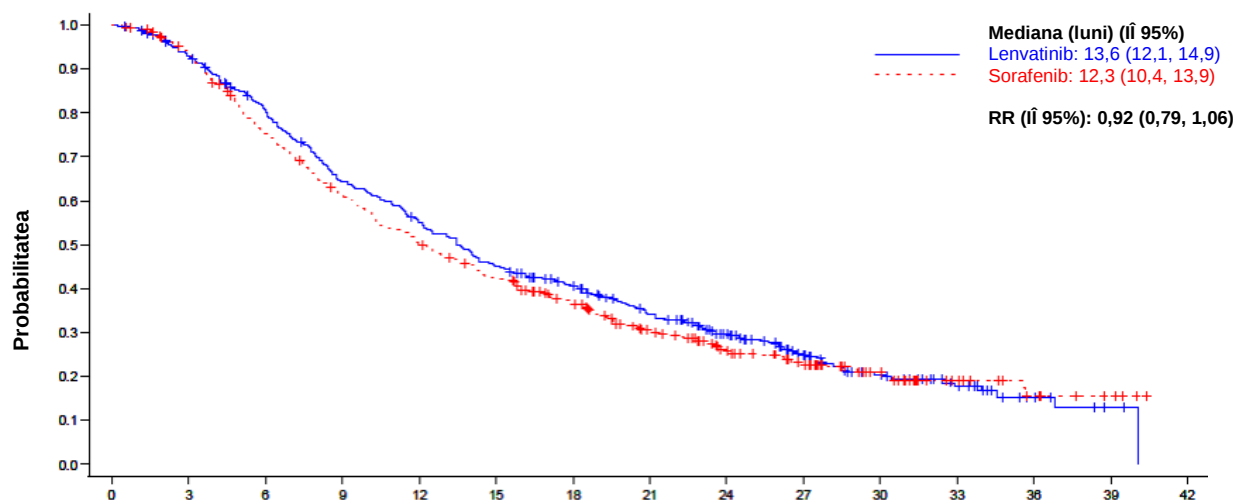
Criteriile de eligibilitate pentru participarea la studiu au fost starea funcției hepatice evaluată ca fiind Child-Pugh clasa A și un status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG PS) 0 sau 1. Au fost excluși pacienții care urmaseră deja anterior o terapie sistemică anticancer pentru CHC avansat/inoperabil sau orice tip de terapie anti-FCEV. Leziunile țintă tratate anterior prin radioterapie sau terapie locoregională trebuiau să prezinte dovezi radiografice de progresie a bolii. Pacienții cu o ocupare hepatică $\geq 50\%$, invazie clară a ductului biliar sau a unei ramuri principale a venei porte (Vp4) evidențiate de testele imagistice au fost, de asemenea, excluși.

- Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare pentru grupurile tratate cu lenvatinib și sorafenib și sunt prezentate mai jos pentru toți cei 954 de pacienți randomizați:
- Vârsta mediană: 62 de ani
- Sex masculin: 84%
- Caucazieni: 29%, asiatici: 69%, negri sau afroamericani: 1,4%
- Greutate corporală: < 60 kg - 31%, 60-80 kg - 50%, > 80 kg - 19%
- Status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG PS) de 0: 63%, ECOG PS de 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Etiologie: hepatită B (50%), hepatită C (23%), alcool (6%)
- Absența invaziei macroscopice a venei porte (IMVP): 79%
- Absența IMVP, a răspândirii tumorale extrahepatice (REH) sau a ambelor: 30%
- Ciroză subiacentă (conform unei evaluări imagistice independente): 75%
- Stadiul Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B: 20%; stadiul BCLC C: 80%
- Tratamente anterioare: hepatectomie (28%), radioterapie (11%), terapii locoregionale, inclusiv (chemo)embolizare transarterială (52%), ablație prin radiofrecvență (21%) și injectare percutană de etanol (4%)

Criteriul de evaluare primar de eficacitate a fost supraviețuirea globală (SG). Lenvatinib a fost non-inferior în ceea ce privește SG sorafenibului, cu RR = 0,92 [Î 95% de (0,79, 1,06)] și o SG de 13,6 luni vs 12,3 luni (vezi Tabelul 8 și Figura 2). Rezultatele pentru criteriile de evaluare surrogat (supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) și rata răspunsului obiectiv (RRO)) sunt prezentate în Tabelul 8 de mai jos.

Tabelul 8 Rezultate privind eficacitatea din studiul REFLECT la pacienți cu CHC				
Parametru de eficacitate	Raportul riscului^{a, b} (Î 95%)	Valoarea p^d	Mediana (Î 95%)^e	
			Lenvatinib (N=478)	Sorafenib (N=476)
SG	0,92 (0,79, 1,06)	Neaplicabil	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
SFPB^g (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Procente (Î 95%)	
RRO^{c, f, g} (mRECIST)	Neaplicabil	< 0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)
Termen limită pentru obținerea datelor: 13 noiembrie 2016. a: Raportul riscului (RR) se referă la lenvatinib vs. sorafenib, pe baza unui model Cox ce include grupul de tratament ca factor. b: Stratificat după regiuni (regiunea 1: Asia-Pacific; regiunea 2: Vest), invazia macroscopică a venei porte sau răspândire extrahepatică sau ambele (da, nu), ECOG PS (0, 1) și greutatea corporală (< 60 kg, ≥ 60 kg). c: Rezultatele se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate. d: Valoarea p se referă la testul de superioritate a lenvatinib versus sorafenib. e: Cvartilele sunt estimate prin metoda Kaplan-Meier, iar Î 95% sunt estimate printr-o metodă generalizată Brookmeyer și Crowley. f: Rată de răspuns (răspuns complet sau parțial) g: Conform analizei retrospective prin evaluare radiologică independentă. Durata mediană a răspunsului obiectiv a fost de 7,3 (Î 95% 5,6, 7,4) luni în brațul de tratament cu lenvatinib și 6,2 (Î 95% 3,7, 11,2) luni în brațul de tratament cu sorafenib.				

Figura 2 Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală - CHC



Numărul de subiecți la risc

Timp (luni)

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

1. Termen limită pentru obținerea datelor = 13 noiembrie 2016.
2. Marjă de non-inferioritate pentru raportul riscului (RR: lenvatinib vs sorafenib = 1,08).
3. Mediana a fost estimată prin metoda Kaplan-Meier iar intervalul de încredere de 95% a fost elaborat printr-o metodă generalizată Brookmeyer și Crowley.
4. RR a fost estimat pe baza modelului de risc proporțional Cox cu tratamentul luat ca variabilă independentă și cu stratificare după factorii de stratificare IxRS. Pentru echivalențe, s-a folosit metoda Efron.
5. + = observații cenzurate.

În analiza subgrupurilor după factorii de stratificare (prezența sau absența IMVP sau REH sau ambele, ECOG PS 0 sau 1, BW <60 kg sau ≥60 kg și regiunea), RR a favorizat consecvent lenvatinib în raport cu sorafenib, cu excepția regiunii Vest [RR de 1,08 (Î 95% 0,82, 1,42), a pacienților fără REH [RR de 1,01 (Î 95 % 0,78, 1,30)] și a pacienților fără IMVP, REH sau ambele [RR de 1,05 (0,79, 1,40)]. Rezultatele analizei subgrupurilor trebuie interpretate cu precauție.

Durata mediană a tratamentului a fost de 5,7 luni (C1: 2,9, C3: 11,1) în brațul de tratament cu lenvatinib și de 3,7 luni (C1: 1,8, C3: 7,4) în brațul de tratament cu sorafenib.

În ambele brațe de tratament ale studiului REFLECT, SG mediană a fost cu aproximativ 9 luni mai îndelungată la subiecții care au urmat o terapie anticancer post-tratament, decât la cei care nu au urmat o astfel de terapie. În brațul de tratament cu lenvatinib, SG mediană a fost de 19,5 luni (Î 95%: 15,7, 23,0) pentru subiecții care au urmat o terapie anticancer post-tratament (43%) respectiv 10,5 luni (Î 95%: 8,6, 12,2) pentru cei care nu au urmat o astfel de terapie. În brațul de tratament cu sorafenib, SG mediană a fost de 17,0 luni (Î 95%: 14,2, 18,8) pentru subiecții care au urmat o terapie anticancer post-tratament (51%) respectiv 7,9 luni (Î 95%: 6,6, 9,7) pentru cei care nu au urmat o astfel de terapie. SG mediană a fost mai îndelungată cu aproximativ 2,5 luni în brațul de tratament cu lenvatinib în comparație cu brațul de tratament cu sorafenib pentru ambele subseturi de subiecți (cu sau fără terapie anticancer post-tratament).

Carcinom endometrial

Eficacitatea lenvatinibului în asociere cu pembrolizumab a fost investigată în studiul 309, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, efectuat la pacienții cu CE avansat care fuseseră tratați anterior cu cel puțin un regim anterior de chimioterapie pe bază de platină, în orice context, inclusiv în contextul unui neoadjuvant și al unui adjuvant. Participanții puteau primi în total până la 2 terapii pe bază de platină, atât timp cât una era administrată în cadrul tratamentului neoadjuvant sau adjuvant. Studiul a exclus pacienții cu sarcom endometrial (inclusiv carcinosarcom) sau pacienți care

au avut o boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care necesită imunosupresie. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de reparare a împerecherii greșite (MMR) [dMMR sau pMMR (nu dMMR)], folosind un test IHC validat. Stratul pMMR a fost la rândul său stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și istoricul iradierii regiunii pelvine. Pacienții au fost randomizați (1: 1) în unul dintre următoarele brațe de tratament:

- lenvatinib 20 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni.
- alegerea investigatorului, constând fie în doxorubicină 60 mg/m² administrată la fiecare 3 săptămâni, fie în paclitaxel 80 mg/m² administrat săptămânal – 3 săptămâni da și 1 săptămână nu.

Tratamentul cu lenvatinib și pembrolizumab a continuat până la progresia bolii, progresie definită pe baza criteriilor RECIST v1.1 și verificată de o comisie de analiză centrală independentă în regim orb (BICR), până la toxicitate intolerabilă sau, în cazul pembrolizumab, o perioadă de maximum 24 de luni. Administrarea tratamentului de studiu a fost permisă dincolo de progresia bolii definită pe baza criteriilor RECIST dacă investigatorul care a tratat a considerat că pacientul obține beneficii clinice și că tratamentul este tolerat. Un total de 121/411 (29) dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și pembrolizumab au urmat în continuare terapia de studiu după progresia bolii definită pe baza criteriilor RECIST. Durata medie a terapiei post-progresie a fost de 2,8 luni. Evaluarea stării tumorii a fost efectuată la fiecare 8 săptămâni.

Au fost înrolați și randomizați în total 827 de pacienți, care au primit tratamentul cu lenvatinib în asociere cu pembrolizumab (n = 411) sau tratamentul aflat la alegerea investigatorului – doxorubicină (n = 306) sau paclitaxel (n = 110). Caracteristicile la momentul inițial ale acestor pacienți au fost: vârsta mediană de 65 de ani (în intervalul 30-86), 50% în vârstă de 65 de ani sau peste; 61% caucazieni, 21% asiatici și 4% negri; SP ECOG egal cu 0 (59%) sau 1 (41%) și 84% având status tumoral pMMR, iar 16% status tumoral dMMR. Subtipurile histologice au fost: carcinom endometrioid (60%), carcinom seros (26%), carcinom cu celule clare (6%), carcinom mixt (5%) și alte tipuri (3%). Toți cei 827 de pacienți au primit terapie sistemică anterioară pentru CE: 69% au primit una, 28% au primit două și 3% au primit trei sau mai multe terapii sistemice anterioare. Treizeci și șapte la sută dintre pacienți au primit doar terapie anterioară neoadjuvantă sau adjuvantă.

Durata mediană a tratamentului de studiu a fost de 7,6 luni (interval de la 1 zi până la 26,8 luni). Durata mediană a expunerii la lenvatinib a fost de 6,9 luni (interval de la 1 zi până la 26,8 luni).

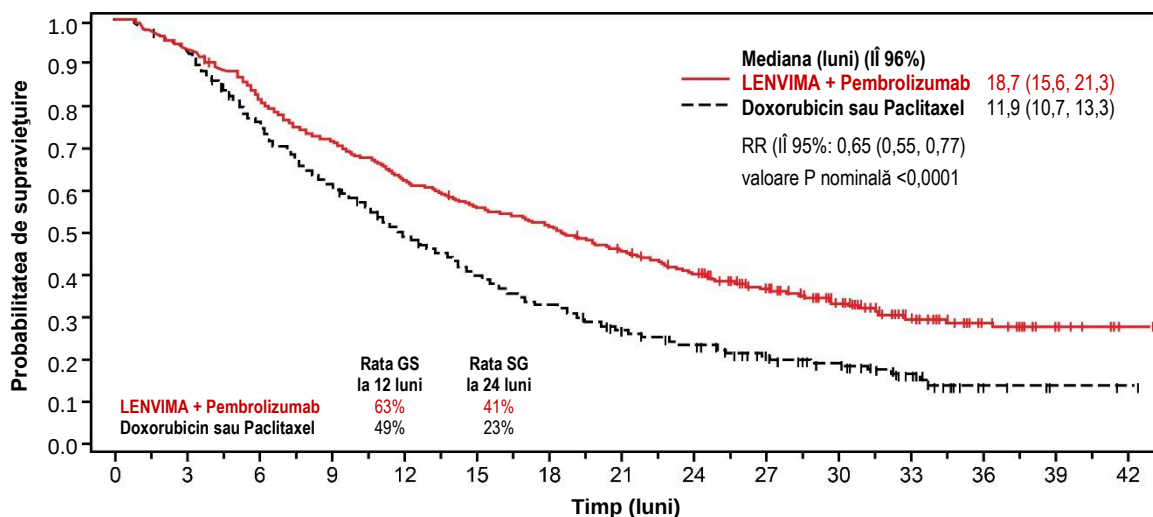
Unitățile de măsură principale ale rezultatului privind eficacitatea au fost SG și SFP (așa cum au fost evaluate de BICR utilizând criteriile RECIST 1.1). Unitățile de măsură secundare ale rezultatului privind eficacitatea au inclus RRO, conform evaluării efectuate de BICR utilizând criteriile RECIST 1.1. La analiza intermediară pre-specificată, cu un timp median de urmărire de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru SG și SFP în cadrul populației de pacienți din toate grupele.

Rezultatele privind eficacitatea pe subgrupuri MMR au fost în concordanță cu rezultatele generale ale studiului.

Analiza SG finală pre-specificată cu aproximativ 16 luni de durată de urmărire suplimentară de la analiza intermediară (timp median de urmărire general de 14,7 luni [interval: 0,3 până la 43,0 luni]) a fost efectuată fără ajustarea multiplicității. Rezultatele privind eficacitatea în cadrul populației de pacienți din toate grupele sunt rezumate în Tabelul 9. Curbele Kaplan-Meier pentru analiza SG finală și SFP intermediară sunt prezentate în Figurile 3 și, respectiv, 4.

Tabelul 9 Rezultatele eficacității în carcinomul endometrial, din Studiul 309		
Punct final	LENVIMA cu pembrolizumab N = 411	Doxorubicină sau paclitaxel N = 416
SG		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	276 (67%)	329 (79%)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Rată de risc ^a (ÎÎ 95%)	0,65 (0,55, 0,77)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
SFP^d		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	281 (68%)	286 (69%)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Rată de risc ^a (ÎÎ 95%)	0,56 (0,47, 0,66)	
Valoarea p ^c	< 0,0001	
RRO^d		
RRO ^e (ÎÎ 95%)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Răspuns complet	7%	3%
Răspuns parțial	25%	12%
Valoarea p ^f	<0,0001	
Durata răspunsului^d		
Mediana în luni ^g (interval)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
a: Pe baza modelului de regresie Cox stratificat b: Valoare p nominală unilaterală pe baza testului stratificat log-rank (analiza finală). La analiza intermediară a SG cu un timp median de urmărire de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), a fost obținută superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic pentru SG comparând combinația de lenvatinib și pembrolizumab cu doxorubicină sau paclitaxel (RR: 0,62 [ÎÎ 95%: 0,51, 0,75] valoare p < 0,0001). c: Valoare P unilaterală bazată pe testul stratificat log-rank d: La analiza intermediară pre-specificată e: Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, ca răspuns confirmat, complet sau parțial f: Pe baza metodei Miettinen și Nurminen stratificate în funcție de statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și istoricul iradierii regiunii pelvine. g: Pe baza estimării Kaplan-Meier.		

Figura 3 Curbele Kaplan-Meier ale supraviețuirii generale din Studiul 309*

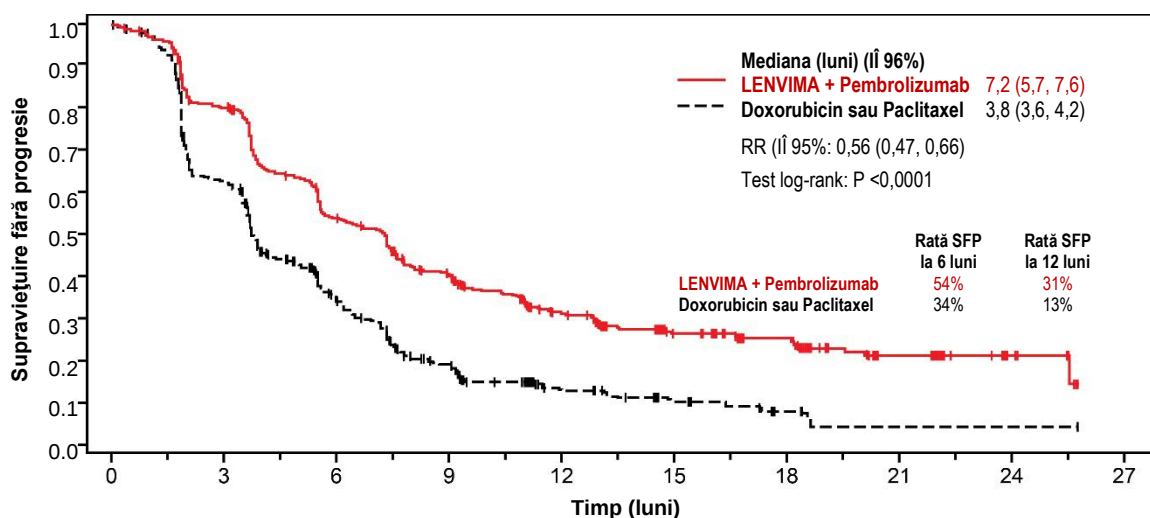


Număr de subiecți la risc:

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

*Bazată pe analiza finală specificată în protocol

Figura 4 Curbele Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresia bolii din Studiul 309



Număr de subiecți la risc:

LENVIMA + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicin sau Paclitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Prelungirea intervalului QT

O doză unică de lenvatinib de 32 mg nu a determinat prelungirea intervalului QT/QTc, conform rezultatelor unui studiu complet privind intervalul QT la voluntari sănătoși; cu toate acestea, prelungirea intervalului QT/QTc a fost raportată cu frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu lenvatinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) și al carcinomului endometrial (CE) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Studii la copii și adolescenți

Eficacitatea lenvatinibului a fost evaluată, dar nu stabilită, în patru studii în regim deschis:

Studiul 207 a fost un studiu de fază 1/2, în regim deschis, multicentric, de identificare a dozei și estimare a activității lenvatinibului administrat în monoterapie și în asociere cu ifosfamidă și etopozidă la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și < 18 ani; între 2 și ≤ 25 de ani pentru osteosarcom), cu tumori solide recidivate sau refractare. Au fost înrolați în total 97 de pacienți. În cohorta de identificare a dozei, tratată cu lenvatinib în monoterapie, au fost înrolați 23 de pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib pe cale orală, o dată pe zi, în 3 concentrații ale dozei (11, 14 sau 17 mg/m²). În cohorta de identificare a dozei, tratată cu lenvatinib în asociere cu ifosfamidă și etopozidă, au fost înrolați în total 22 de pacienți, cărora li s-a administrat lenvatinib în 2 concentrații ale dozei (11 sau 14 mg/m²). Doza de lenvatinib recomandată (DR) pentru administrarea în monoterapie și în asociere cu ifosfamidă și etopozidă a fost stabilită la 14 mg/m² pe cale orală, o dată pe zi.

În cohorta de extindere tratată cu lenvatinib în monoterapie, care a cuprins pacienți cu CDT recidivat sau refractar, unitatea de măsură principală a rezultatului privind eficacitatea a fost rata răspunsului obiectiv [RRO; răspuns complet (RC) + răspuns parțial (PR)]. A fost înrolat un pacient, care a obținut un RP. Atât în cohorta tratată în monoterapie, cât și în cea de extindere tratată în asociere cu ifosfamidă și etopozidă, care au cuprins pacienți cu osteosarcom recidivat sau refractar, unitatea de măsură principală a rezultatului privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii la 4 luni (SFPB-4); SFPB-4 calculată pe baza estimării binomiale incluzând toți cei 31 de pacienți tratați cu lenvatinib în monoterapie a fost de 29% (ÎI 95%: 14,2, 48,0); SFPB-4 calculată pe baza estimării binomiale la toți cei 20 de pacienți din cohorta de extindere tratată cu lenvatinib în asociere cu ifosfamidă și etopozidă a fost de 50% (ÎI 95%: 27,2, 72,8).

Studiul 216 a fost un studiu de fază 1/2, multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, de determinare a siguranței, tolerabilității și activității antitumorale a lenvatinibului administrat în asociere cu everolimus la copii și adolescenți (și adulți tineri cu vârsta ≤ 21 de ani) cu tumori maligne solide recidivante sau refractare, inclusiv tumori ale SNC. În total, au fost înrolați și tratați 64 de pacienți. În faza 1 (determinarea dozei în asociere), au fost înrolați și tratați 23 de pacienți: 5 la nivelul de doză -1 (lenvatinib 8 mg/m² și everolimus 3 mg/m²) și 18 la nivelul de doză 1 (lenvatinib 11 mg/m² și everolimus 3 mg/m²). Doza recomandată (DR) în asociere a fost lenvatinib 11 mg/m² și everolimus 3 mg/m², administrată o dată pe zi. În faza 2 (extindere cu terapie în asociere), au fost înrolați 41 de pacienți cu DR în următoarele cohorte: sarcom Ewing (EWS, n = 10), rabdomiosarcom (RMS, n = 20) și gliom de grad înalt (*high-grade glioma* - HGG, n = 11). Măsura rezultatului primar de eficacitate a fost reprezentată de rata de răspuns obiectiv (RRO) în săptămâna 16 la pacienții evaluabili pe baza evaluării investigatorului, folosind RECIST v1.1 sau RANO (pentru pacienții cu HGG). Nu au fost observate răspunsuri obiective în cohortele EWS și HGG; au fost observate 2 răspunsuri parțiale (RP) de 10% (ÎI 95%: 1,2, 31,7) în cohorta RMS pentru RRO în săptămâna 16.

Studiul OLIE (Studiul 230) a fost un studiu de fază 2, în regim deschis, multicentric, randomizat, controlat, efectuat la pacienți (cu vârsta între 2 și ≤ 25 de ani) cu osteosarcom recidivat sau refractar. În total au fost randomizați 81 de pacienți, în raport de 1:1 (78 tratați; 39 în fiecare braț de tratament), pentru a li se administra lenvatinib 14 mg/m² în asociere cu ifosfamidă 3000 mg/m² și etopozidă 100 mg/m² (Brațul A) sau cu ifosfamidă 3000 mg/m² și etopozidă 100 mg/m² (Brațul B). Ifosfamidă și etopozidă au fost administrate intravenos în Zilele 1 până la 3 din fiecare ciclu de 21 de zile timp de maximum 5 cicluri. Tratamentul cu lenvatinib a fost permis până la progresia bolii definită pe baza criteriilor RECIST v1.1, verificată de o comisie centrală independentă în regim orb (Blinded Independent Central Review, BICR) sau până la toxicitate inacceptabilă. Unitatea de măsură

principală a rezultatului privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) conform RECIST 1.1 evaluată de BICR. Studiul nu a demonstrat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește mediana SFPB: 6,5 luni (ÎÎ 95%: 5,7, 8,2) pentru lenvatinib în asociere cu ifosfamidă și etopozidă comparativ cu 5,5 luni (ÎÎ 95%: 2,9, 6,5) pentru ifosfamidă și etopozidă [RR = 0,54 (ÎÎ 95%: 0,27, 1,08)]. Studiul 230 nu a avut puterea statistică de a detecta o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește SG. La finalul analizei studiului, RR a fost de 0,93 (ÎÎ 95%: 0,53, 1,62) pentru comparația între lenvatinib în asociere cu ifosfamidă și etopozidă versus ifosfamidă și etopozidă, cu o mediană a SG de 12,4 luni (ÎÎ 95% 10,4, 19,8) versus 17,2 luni (ÎÎ 95% 11,1, 22,3) și o mediană de duratei de urmărire de 24,1 luni și, respectiv, 29,5 luni.

Studiul 231 este un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, de tip coș, de evaluare a activității antitumorale și a siguranței lenvatinibului la copii, adolescenți și adulți tineri cu vârsta cuprinsă între 2 și ≤ 21 de ani, cu tumori maligne solide recidivante sau refractare, inclusiv EWS, RMS și HGG. Au fost înrolați în total 127 de pacienți, care au fost tratați cu DR de lenvatinib (14 mg/m²) în următoarele cohorte: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) și alte tumori solide (câte n = 9 pentru gliom difuz de linie mediană, meduloblastom și ependimom; toate celelalte tumori solide n = 66). Măsura rezultatului primar de eficacitate a fost RRO în săptămâna 16 la pacienții evaluabili pe baza evaluării investigatorului, folosind RECIST v1.1 sau RANO (pentru pacienții cu HGG). Nu au fost observate răspunsuri obiective la pacienții cu HGG, gliom difuz de linie mediană, meduloblastom sau ependimom. Au fost observate două RP în cohortele EWS și RMS pentru RRO în săptămâna 16 de 22,2% (ÎÎ 95%: 2,8, 60,0), respectiv de 11,8% (ÎÎ 95%: 1,5, 36,4), în săptămâna 16. Cinci RP (la pacienții cu sarcom sinovial [n = 2], hemangioendoteliom kaposiform [n = 1], nefroblastom cu tumori Wilms [n = 1] și carcinom cu celule clare [n = 1]) au fost observate în rândul tuturor celorlalte tumori solide pentru RRO în săptămâna 16 de 7,7% (ÎÎ 95%: 2,5, 17,0).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai lenvatinib au fost studiați la subiecți adulți sănătoși, precum și la subiecți adulți cu afectare a funcției hepatice, afectare a funcției renale și tumori solide.

Absorbție

Lenvatinib se absoarbe rapid după administrarea pe cale orală, cu un t_{max} observat de obicei la 1 oră până la 4 ore de la administrarea dozei. Alimentele nu influențează gradul de absorbție, dar încetinesc rata absorbției. Atunci când se administrează alimente la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice maxime sunt întârziate cu 2 ore. Nu a fost determinată biodisponibilitatea absolută la om; cu toate acestea, datele provenite dintr-un studiu cu echilibru de masă sugerează că aceasta ar fi de aproximativ 85%. Lenvatinib prezintă o bună biodisponibilitate orală la câine (70,4%) și maimuță (78,4%).

Distribuție

Legarea *in vitro* a lenvatinib de proteinele plasmatice la om este crescută, fiind cuprinsă între 98% și 99% (0,3-30 μg/ml, mesilat). Lenvatinibul se leagă în principal de albumină și în măsură mai mică de alfa-1-acid glicoproteină și γ-globulină.

In vitro, raportul concentrației sânge-plasmă a lenvatinibului a fost cuprins între 0,589 și 0,608 (0,1-10 μg/ml, mesilat).

Lenvatinib este un substrat pentru gp P și PRCS. Lenvatinib nu este un substrat pentru OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K sau pompa de export a sărurilor biliare (PESB).

La pacienți, volumul median aparent de distribuție (V_z/F) al primei doze a fost cuprins între 50,5 l și 92 l și a fost în general constant pentru grupe de doze cuprinse între 3,2 mg și 32 mg. Volumul median aparent de distribuție analog la starea de echilibru (V_z/F_{ss}) a fost de asemenea constant în general și a fost cuprins între 43,2 l și 121 l.

Metabolizare

In vitro, s-a demonstrat că citocromul P450 3A4 este izoforma predominantă (> 80%) implicată în metabolizarea lenvatinib mediată de citocromul P450. Cu toate acestea, datele *in vivo* au indicat o contribuție semnificativă a căilor non-mediate de citocromul P450 în metabolizarea globală a lenvatinib. În consecință, *in vivo*, inductorii și inhibitorii CYP 3A4 au avut un efect minim asupra expunerii la lenvatinib (vezi pct. 4.5).

La nivelul microzomilor hepatici umani, forma demetilată a lenvatinib (M2) a fost identificată ca fiind metabolitul principal. M2' și M3', metaboliții principali detectați în materii fecale la om, au fost formați din M2 și, respectiv, lenvatinib, prin intermediul aldehid oxidazei.

În probele de plasmă recoltate pe o perioadă de până la 24 ore după administrare, lenvatinib a reprezentat 97% din radioactivitate în radiocromatograme plasmatică, în timp ce metabolitul M2 a reprezentat un procent suplimentar de 2,5%. Pe baza ASC_(0-inf), lenvatinib a reprezentat 60% și, respectiv, 64% din radioactivitatea totală în plasmă și sânge.

Datele din cadrul unui studiu privind echilibrul de masă/excreția la om indică faptul că lenvatinib este intens metabolizat la om. Căile de metabolizare principale identificate la om au fost oxidarea prin intermediul aldehid oxidazei, demetilarea prin intermediul CYP3A4, conjugarea glutationului cu eliminarea grupului O-aril (fracțiunea clorfenilică) și asocieri ale acestor căi, urmate de metabolizări ulterioare (de exemplu glucuronoconjugare, hidroliza fracțiunii glutationice, degradarea fracțiunii cisteinice și rearanjarea intramoleculară a cisteinilglicinei și a conjugatilor cisteinici cu dimerizare ulterioară). Aceste căi metabolice *in vivo* confirmă datele obținute în cadrul studiilor *in vitro* utilizând biomateriale de origine umană.

Studii in vitro privind transportorii

Pentru următorii transportori, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, și PEB, inhibiția relevantă clinic a fost exclusă pe baza unei valori de referință (cut-off) $CI_{50} > 50 \times C_{\max \text{ nelegat}}$.

Lenvatinib a prezentat efecte minime sau neinhibitorii asupra activităților de transport mediat de gp P și proteinele rezistente la cancerul de sân (PRCS). În mod similar, nu a fost observată o inducere a expresiei ARNm al gp P.

Lenvatinib a prezentat un efect minim sau neinhibitor asupra OATP1B3 și MATE2-K. Lenvatinib inhibă slab MATE1. În citozolul hepatic uman, lenvatinib nu a inhibat activitatea aldehid oxidazei.

Eliminare

Concentrațiile plasmatică scad bioexponențial în urma $C_{\max}$. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al lenvatinib este de aproximativ 28 ore.

După administrarea lenvatinib marcat radioactiv la 6 pacienți cu tumori solide, aproximativ două treimi și un sfert din marcarea radioactivă au fost eliminate în materii fecale și, respectiv, în urină. Metabolitul M3 a fost analitul predominant în excreții (~17% din doză), urmat de M2' (~11% din doză) și M2 (~4,4% din doză).

Linearitate/Non-linearitate

Proportionalitatea și acumularea dozei

La pacienții cu tumori solide cărora li s-au administrat doze unice și multiple de lenvatinib o dată pe zi, expunerea la lenvatinib ($C_{\max}$ și ASC) a crescut direct proporțional cu doza administrată în intervalul cuprins între 3,2 mg și 32 mg o dată pe zi.

Lenvatinib prezintă acumulare minimă la starea de echilibru. Peste acest interval, indicele median de acumulare (Rac) a fost cuprins între 0,96 (20 mg) și 1,54 (6,4 mg). Rac al subiecților cu CHC cu afectare ușoară și moderată a funcției hepatice a fost similar celui raportat pentru alte tumori solide.

Grupuri speciale de pacienți

Afectarea funcției hepatice

După administrarea unei doze unice de 10 mg, farmacocinetica lenvatinib a fost studiată la 6 subiecți, fiecare cu afectare ușoară și moderată a funcției hepatice (Child-Pugh A și, respectiv, Child-Pugh B). O doză de 5 mg a fost evaluată la 6 subiecți cu afectare severă a funcției hepatice (Child-Pugh C). Grupul de control a fost constituit din opt subiecți sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic, cărora li s-a administrat o doză de 10 mg. Expunerea la lenvatinib, pe baza datelor ASC_{0-t} și ASC_{0-inf} , ajustate în funcție de doză, a fost de 119%, 107%, și 180% față de valorile normale pentru subiecții cu afectare ușoară, moderată și respectiv severă a funcției hepatice. S-a constatat că legarea de proteinele plasmatice în plasma de la subiecții cu insuficiență hepatică a fost similară la subiecții sănătoși corespunzători și nu s-a observat o dependență de concentrație. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Nu există suficiente date pentru pacienții cu CHC evaluați ca Child-Pugh B (afectare moderată a funcției hepatice, 3 pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib în studiul pivot) și nu există date disponibile pentru pacienții cu CHC evaluați ca Child-Pugh C (afectare severă a funcției hepatice). Lenvatinib este eliminat în principal prin metabolismul hepatic și expunerea poate să crească la aceste grupuri de pacienți.

Timpul de înjumătățire median a fost comparabil la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, ca și la cei cu funcție hepatică normală, și a fost cuprins între 26 ore și 31 ore. Procentul dozei de lenvatinib excretat în urină a fost scăzut în toate cohortele (< 2,16% în cohortele de tratament).

Afectarea funcțiilor renale

După administrarea unei doze unice de 24 mg, farmacocinetica lenvatinib a fost studiată la 6 subiecți, fiecare cu afectare ușoară, moderată și severă a funcției renale, și a fost comparată cu farmacocinetica a 8 subiecți sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Nu au fost studiați subiecții cu boală renală în stadiul terminal.

Expunerea la lenvatinib, pe baza datelor ASC_{0-inf} , a fost de 101%, 90% și 122% pentru subiecții cu afectare ușoară, moderată și, respectiv, severă a funcției renale, comparativ cu subiecții normali. S-a constatat că legarea de proteinele plasmatice în plasma de la subiecții cu insuficiență renală a fost similară la subiecții sănătoși corespunzători și nu s-a observat o dependență de concentrație. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Vârstă, sex, greutate corporală, rasă

Pe baza analizei farmacocinetice a unei populații de pacienți cărora li s-a administrat lenvatinib până la 24 mg o dată pe zi, vârsta, sexul, greutatea corporală și rasa (japonezi comparativ cu alții, caucazieni comparativ cu alții) nu au avut efecte relevante clinic asupra clearance-ului (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Pe baza unei analize a farmacocineticii populaționale la copii cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani, care au inclus date privind 3 pacienți copii cu vârsta între 2 și < 3 ani, 28 de pacienți copii cu vârsta între ≥ 3 și < 6 ani și 89 de pacienți copii cu vârsta între 6 și ≤ 12 ani din programul pediatric de tratament cu lenvatinib, clearance-ul oral al lenvatinibului (CL/F) a fost afectat de greutatea pronderală, dar nu și de vârstă. Nivelurile de expunere anticipate în ceea ce privește aria de sub curbă la starea de echilibru (ASC_{se}) la pacienții copii cărora li s-a administrat doza de 14 mg/m² au fost comparabile cu cele

observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat o doză fixă de 24 mg. Nu au existat diferențe clare în aceste studii în ceea ce privește farmacocinetica substanței active lenvatinib la pacienții copii (vâsta între 2 și 12 ani), adolescenți și adulți tineri cu tipurile de tumori studiate, însă datele la copii sunt relativ limitate pentru a formula concluzii finale (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate (până la 39 săptămâni), lenvatinib a provocat modificări toxicologice în diferite organe și țesuturi, legate de efectele farmacologice preconizate ale lenvatinib, incluzând glomerulopatie, hipocelularitate testiculară, atrezie foliculară ovariană, modificări gastro-intestinale, modificări osoase, modificări la nivelul glandei suprarenale (la șobolan și câine), și leziuni arteriale (necroză fibrinoidă arterială, degenerare medială, sau hemoragie) la șobolan, câine și maimuțe cynomolgus. La șobolan, câine și maimuță au fost de asemenea observate concentrații crescute ale transaminazelor asociate cu semne de hepatotoxicitate. La toate speciile animale investigate a fost observată reversibilitatea modificărilor toxicologice la sfârșitul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

Genotoxicitate

Lenvatinib nu a fost genotoxic.

Nu s-au efectuat studii cu lenvatinib cu privire la carcinogenicitate.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu s-au efectuat studii specifice cu lenvatinib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate la animale, au fost observate modificări testiculare (hipocelularitatea epiteliului seminifer) și ovariene (atrezie foliculară) la expuneri de 11 până la 15 ori mai mari (la șobolan) sau de 0,6 până la 7 ori mai mari (la maimuță) decât expunerea clinică anticipată (pe baza ASC) la doza maximă tolerată la om. Aceste aspecte au fost reversibile la sfârșitul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

Administrarea lenvatinib în timpul organogenezei a determinat letalitate embrionară și teratogenitate la șobolan (anomalii fetale externe și scheletice) la expuneri inferioare expunerii clinice (pe baza ASC) la doza maximă tolerată la om, și la iepure (anomalii fetale externe, viscerale sau scheletice) pe baza suprafeței corporale; mg/m² la doza maximă tolerată la om. Aceste date indică faptul că lenvatinib are potențial teratogen, probabil legat de activitatea farmacologică a lenvatinib ca medicament antiangiogen.

Lenvatinib și metabolizii acestuia se excretă în lapte la șobolan.

Studii de toxicitate la animale tinere

Mortalitatea a fost cauzată de toxicitatea limitantă a dozei la șobolani tineri, la care administrarea dozei a început în ziua 7 după naștere (ZDN) sau ZDN21 și a fost observată la expuneri de 125 sau, respectiv, de 12 ori mai mici comparativ cu expunerea la care a fost observată mortalitatea la șobolani adulți, ceea ce sugerează o sensibilitate crescută la toxicitate, pe măsura scăderii vârstei. Ca urmare, mortalitatea poate fi atribuită complicațiilor legate de leziunile duodenale primare, cu contribuția posibilă a toxicităților suplimentare în organele țintă imature.

Toxicitatea lenvatinib a fost mai accentuată la șobolani mai tineri (administrarea dozei începută în ZDN7) comparativ cu cei la care administrarea dozei a început în ZDN21, iar mortalitatea și unele efecte toxice au fost observate mai devreme la șobolani tineri, la doze de 10 mg/kg, comparativ cu șobolani adulți la care s-a administrat aceeași doză. De asemenea, la șobolani tineri s-au observat retard de creștere, întârzierea secundară a dezvoltării fizice și leziuni care pot fi atribuite efectelor farmacologice (la nivelul incisivilor, femurului [placa de creștere epifizară], rinichilor, glandelor suprarenale și duodenului).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Carbonat de calciu

Manitol

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză

Hidroxipropilceluloză cu grad de substituție redus

Talc

Învelișul capsulei

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din poliamidă/aluminiu/PVC/aluminiu care conțin 10 capsule. Fiecare cutie conține 30, 60 sau 90 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În vederea evitării expunerii repetate la conținutul capsulei, persoanele care îngrijesc pacientul nu trebuie să deschidă capsula.

Prepararea sau administrarea suspensiei:

- Suspensia se poate prepara folosind apă, suc de mere sau lapte. Dacă se administrează printr-un tub enteral, suspensia trebuie preparată folosind apă.
- Puneți capsula care corespunde (capsulele care corespund) dozei prescrise (până la 5 capsule) într-un recipient mic [cu capacitate de aproximativ 20 ml (4 lingurițe)] sau într-o seringă pentru administrare orală (20 ml); nu rupeți sau nu sfărâmați capsulele.

- Adăugați 3 ml de lichid în recipient sau în seringă pentru administrare orală. Așteptați 10 minute pentru ca peretele capsulei (suprafața exterioară) să se dezintegreze, apoi amestecați sau agitați amestecul timp de 3 minute, până când capsulele sunt complet dezintegrate.
 - Dacă se utilizează o seringă pentru administrare orală, puneți un capac seringii, scoateți pistonul și utilizați o adoua seringă sau o pipetă calibrată pentru a adăuga lichidul în prima seringă, după care puneți la loc pistonul, înainte de a amesteca.
- Administrați integral conținutul recipientului sau al seringii pentru administrare orală. Suspensia poate fi administrată din recipient direct în gură sau din seringă pentru administrare orală direct în gură sau printr-un tub enteral.
- Apoi, adăugați încă 2 ml de lichid în recipient sau în seringă pentru administrare orală, folosind o a doua seringă sau o pipetă, rotiți sau agitați și administrați. Repetați acest pas cel puțin de două ori și până când nu este vizibil niciun reziduu, pentru a vă asigura că medicamentul este administrat în întregime.

Notă: este confirmată compatibilitatea pentru seringile din polipropilenă și pentru tuburile enterale cu diametrul de minimum 5 pe scala franceză (tub din clorură de polivinil sau din poliuretan), cu diametrul de minimum 6 pe scala franceză (tub din silicon) și cu diametrul de până la 16 pe scala franceză pentru tuburile din clorură de polivinil, poliuretan sau silicon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lenvima 4 mg capsule

EU/1/15/1002/001
EU/1/15/1002/003
EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg capsule

EU/1/15/1002/002
EU/1/15/1002/005
EU/1/15/1002/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 mai 2015
Data ultimei reînnoiri: 20 mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.