

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

LENVIMA 4 mg kemény kapszula
LENVIMA 10 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

LENVIMA 4 mg kemény kapszula

4 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

LENVIMA 10 mg kemény kapszula

10 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

LENVIMA 4 mg kemény kapszula

Körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárgászörös kapszulatest és sárgászörös kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestékekkel „C” felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 4 mg” felirattal ellátva.

LENVIMA 10 mg kemény kapszula

Körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárga kapszulatest és sárgászörös kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestékekkel „C” felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 10 mg” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Differenciált pajzsmirigy-carcinoma (DTC)

A monoterápiában adott LENVIMA radioaktív jódra refrakter (refractory to radioactive iodine, RAI), progresszív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, differenciált (papillaris/follicularis/Hürthle-sejtes) pajzsmirigy-carcinoma (differentiated thyroid carcinoma, DTC) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A monoterápiában adott LENVIMA előrehaladott vagy nem reszekálható hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére javallott korábbi szisztémás kezelést nem kapott felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

Endometrium-carcinoma (EC)

A pembrolizumabbal együtt adott LENVIMA előrehaladott vagy kiújuló endometrium-carcinoma (EC) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a korábbi, bármilyen protokoll szerint adott platinatartalmú terápia alatt vagy után a betegség progressziója lépett fel, és nem alkalmasok kuratív műtétre vagy sugárkezelésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A LENVIMA-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas egészségügyi szakembernek kell megkezdenie és felügyelnie.

Hányinger, hányás és hasmenés esetén a lenvatinib adagolásának megszakítása vagy csökkentése előtt optimális orvosi kezelést kell megkezdeni. A gastrointestinalis toxicitást a beszűkült veseműködés, illetve veseelégtelenség kockázatának csökkentése érdekében aktívan kell kezelni (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Ha a beteg kihagy egy adagot, és nem tudja 12 órán belül bevenni, akkor az adott adagot ki kell hagyni, és a következő adagot a szokásos időben kell bevenni.

A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikai előny figyelhető meg, illetve amíg tűrhetetlen toxicitás nem lép fel.

Differenciált pajzsmirigy-carcinoma (DTC)

A lenvatinib ajánlott napi dózisa 24 mg (két 10 mg-os kapszula és egy 4 mg-os kapszula), naponta egyszer bevéve. A napi dózist a dózis/toxicitás kezelési terv alapján szükség szerint módosítani kell.

Dózismódosítás és az adagolás leállítása DTC esetén

A mellékhatások kezelése szükségessé teheti az adagolás megszakítását, módosítását vagy a lenvatinib-kezelés leállítását (lásd 4.4 pont). Az enyhe–közepesen súlyos mellékhatások (például 1. vagy 2. súlyossági fokú) általában nem indokolják a lenvatinib-kezelés megszakítását, kivéve, ha ezek optimális kezelés ellenére tűrhetetlenek a beteg számára. A súlyos (például 3. súlyossági fokú) vagy tűrhetetlen mellékhatások a lenvatinib alkalmazásának megszakítását teszik szükségessé a reakció 0. vagy 1. súlyossági fokúra vagy a kiindulási állapotra történő enyhüléséig.

Lenvatinib okozta toxicitások esetén (lásd 4. táblázat) a mellékhatás 0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre történő rendeződésekor/javulásakor a kezelést az 1. táblázatban javasolt csökkentett lenvatinib-dózissal kell folytatni.

1. táblázat: A lenvatinib ajánlott napi dózisének adagjának módosítása DTC-s betegeknél^a		
Dózisszint	Napi dózis	Kapszulák száma
Ajánlott napi dózis	naponta egyszer 24 mg, szájon át	Két 10 mg-os kapszula és egy 4 mg-os kapszula
Első dóziscsökkentés	naponta egyszer 20 mg, szájon át	Két 10 mg-os kapszula
Második dóziscsökkentés	naponta egyszer 14 mg, szájon át	Egy 10 mg-os kapszula és egy 4 mg-os kapszula
Harmadik dóziscsökkentés	naponta egyszer 10 mg, szájon át ^a	Egy 10 mg-os kapszula
^a :	A további dóziscsökkentést az adott betegnél egyedileg kell megfontolni, mivel a 10 mg alatti dózisokról rendelkezésre álló adatok korlátozottak.	

A kezelést le kell állítani életveszélyes (például 4. súlyossági fokú) reakciók fellépése esetén, kivéve az életveszélyesnek nem ítéltető laboratóriumi eltéréseket, amelyeket súlyos (például 3. súlyossági fokú) reakciókként kell kezelni.

Hepatocellularis carcinoma

A lenvatinib ajánlott napi dózisa naponta egyszer 8 mg (két 4 mg-os kapszula) a 60 kg alatti testtömegű betegek számára, illetve naponta egyszer 12 mg (három 4 mg-os kapszula) a ≥ 60 kg

testtömegű betegek számára. A dózis módosításai kizárólag a megfigyelt toxicitásokon alapulnak, nem pedig a testtömeg kezelés alatti változásain. A napi dózist szükség szerint módosítani kell az adagolás/toxicitáskezelési tervnek megfelelően.

Dózismódosítás és a kezelés abbahagyása HCC esetén

Egyes mellékhatások kezelése szükségessé teheti az adagolás megszakítását, módosítását vagy a lenvatinib-kezelés leállítását. Az enyhe-közepes fokú mellékhatások (például 1. vagy 2. súlyossági fokú) általában nem indokolják a lenvatinib-kezelés megszakítását, kivéve, ha ezek optimális kezelés ellenére tűrhetetlenek a beteg számára. A lenvatinib okozta toxicitásokról lásd 4. táblázatot. A monitorozás, a dózis módosításának és leállításának részleteit a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: A lenvatinib ajánlott napi dózisének módosítása HCC-s betegeknél			
Kezdő dózis		≥ 60 kg-os testtömeg 12 mg (naponta egyszer három 4 mg-os kapszula szájon át)	< 60 kg-os testtömeg 8 mg (naponta egyszer két 4 mg-os kapszula szájon át)
Tartósan fennálló és tűrhetetlen 2. vagy 3. súlyossági fokú toxicitások^a			
Mellékhatás	Módosítás	Módosított dózis^b (≥ 60 kg-os testtömeg)	Módosított dózis^b (< 60 kg-os testtömeg)
Első előfordulás ^c	A kezelés megszakítása, amíg 0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre nem rendeződik ^d	naponta egyszer 8 mg (két 4 mg-os kapszula) szájon át	naponta egyszer 4 mg (egy 4 mg-os kapszula) szájon át
Másodszori előfordulás (ugyanaz a reakció vagy új reakció)	A kezelés megszakítása, amíg 0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre nem rendeződik ^d	naponta egyszer 4 mg (egy 4 mg-os kapszula) szájon át	két naponként 4 mg (egy 4 mg-os kapszula) szájon át
Harmadszori előfordulás (ugyanaz a reakció vagy új reakció)	A kezelés megszakítása, amíg 0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre nem rendeződik ^d	két naponként 4 mg (egy 4 mg-os kapszula) szájon át	Leállítás
Életet veszélyeztető toxicitások (4. súlyossági fok): Leállítás^e			
a.	A kezelés megszakítása vagy a dózis csökkentése előtt meg kell kezdeni a hányinger, hányás vagy hasmenés kezelését.		
b.	Az dózist egymás után csökkenteni kell a korábbi adagolási szint (12 mg, 8 mg, 4 mg vagy 4 mg két naponként) alapján.		
c.	Hematológiai toxicitás vagy proteinuria: nem szükséges dózismódosítás az első előfordulás esetén.		
d.	Hematológiai toxicitás esetén az adagolás akkor indítható újra, ha visszaállt 2. fokozatúra, proteinuria esetén pedig akkor, ha kevesebb mint 2 g/24 órára mérséklődik.		
e.	Kivéve az életet nem veszélyeztetőnek ítélt laboratóriumi rendellenességeket, amelyeket 3. súlyossági fokozatúként kell kezelni.		

A súlyossági fokok a Nemzeti Onkológiai Intézet (National Cancer Institute, NCI) nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumain (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) alapulnak.

Endometrium carcinoma (EC)

A LENVIMA ajánlott dózisa naponta egyszer 20 mg, szájon át, kombinációban 3 hetente 200 mg vagy 6 hetente 400 mg pembrolizumab adagolásával, amelyet intravénás infúzióban adnak be 30 perc alatt, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy a betegség progressziójáig (lásd 5.1 pont).

Az adagolás további részleteiről olvassa el a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírását.

Dózismódosítás és a kezelés abbahagyása EC esetén

A lenvatinib adagolásával összefüggő toxicitásokat lásd a 4. táblázatban. A LENVIMA pembrolizumabbal történő együttes adásakor szükség esetén a LENVIMA-kezelés megszakítható, a dózis módosítható vagy a LENVIMA-kezelés leállítható (lásd 3. táblázat). A pembrolizumab-kezelés felfüggesztését vagy leállítását a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírásában található utasításoknak megfelelően kell végezni. A pembrolizumab dóziscsökkentése nem javasolt.

3. táblázat: A lenvatinib ajánlott napi dózisének módosítása EC-s betegeknél		
Kezdődózis pembrolizumabbal való kombinációban	naponta egyszer 20 mg (két 10 mg-os kapszula), szájon át	
Tartósan fennálló és tűrhetetlen 2. vagy 3. súlyossági fokú toxicitások		
Mellékhatás	Módosítás	Módosított dózis
Első előfordulás ^c	A kezelés megszakítása, amíg 0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre nem rendeződik ^d	naponta egyszer 14 mg (egy 10 mg-os kapszula + egy 4 mg-os kapszula), szájon át
Másodszori előfordulás (ugyanaz a reakció vagy új reakció)	A kezelés megszakítása, amíg 0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre nem rendeződik ^d	naponta egyszer 10 mg (egy 10 mg-os kapszula), szájon át
Harmadszori előfordulás (ugyanaz a reakció vagy új reakció)	A kezelés megszakítása, amíg 0–1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre nem rendeződik ^d	naponta egyszer 8 mg (két 4 mg-os kapszula), szájon át
Életet veszélyeztető toxicitások (4. súlyossági fok): Leállítás^b		
a.	A 8 mg-nál kisebb dózisokról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.	
b.	Az életet veszélyeztető reakciók esetén (pl. 4. súlyossági fok) a kezelést le kell állítani, a nem életveszélyesnek megítélt laboratóriumi eltérések kivételével, amelyeket a súlyos reakcióknak (pl. 3. súlyossági fok) megfelelően kell kezelni.	

4. táblázat: A lenvatinib dózisának módosítását igénylő mellékhatások			
Mellékhatás	Súlyosság	Teendő	Dóziscsökkentés és a lenvatinib-kezelés újratekzdése
Hypertonia	3. súlyossági fok (optimális antihipertenzív terápia ellenére)	A kezelés megszakítása	0-2. súlyossági fokúra rendeződik. A részletes útmutatást lásd a 4.4 pontban szereplő 5. táblázatban.
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Proteinuria	≥ 2 g/24 óra	A kezelés megszakítása	Kevesebb mint 2 g/24 óra értékre rendeződik.
Nephrosis szindróma	-----	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Vesekárosodás vagy veseelégtelenség	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik.
	4. súlyossági fok*	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Szívműködési zavar	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik.
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) / reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS)	Bármilyen súlyossági fok	A kezelés megszakítása	Megfontolható a kezelés folytatása csökkentett dózisban, ha 0-1. súlyossági fokúra rendeződik.
Hepatotoxicitás	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik.
	4. súlyossági fok*	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Artériás thromboembolia	Bármilyen súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Vérzés	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra rendeződik.
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Gastrointestinalis (GI) perforatio vagy fistulaképződés	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik.
	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
Nem GI típusú fistula	4. súlyossági fok	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
A QT-intervallum megnyúlása	> 500 ms	A kezelés megszakítása	< 480 ms-ra vagy a kezelés kezdetén fennálló értékre rendeződik.

4. táblázat: A lenvatinib dózisének módosítását igénylő mellékhatások			
Mellékhatás	Súlyosság	Teendő	Dóziscsökkentés és a lenvatinib-kezelés újratekzdése
Hasmenés	3. súlyossági fok	A kezelés megszakítása	0-1. súlyossági fokúra vagy a kezelés kezdetén fennálló mértékűre rendeződik.
	4. súlyossági fok (gyógyszeres kezelés ellenére)	A kezelés leállítása	Nem indítható újra.
*A 4. súlyossági fokú, nem életveszélyesnek ítélt laboratóriumi eltérések a súlyos (például 3. súlyossági fokú) reakciókkal azonos módon kezelhetők.			

Különleges betegcsoportok

DTC

75 éves és idősebb, ázsiai rasszba tartozó, társbetegségekben szenvedő (például hipertóniás és máj- vagy vesekárosodásban szenvedő), illetve 60 kg alatti testtömegű betegeknek a lenvatinibbel szembeni tolerancia kisebb mértékűnek tűnik (lásd 4.8 pont). A súlyos fokú máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd alább) kivételével az összes betegnél az ajánlott 24 mg-os dózissal kell megkezdeni a kezelést, és ezután a továbbiakban az egyéni tolerancia alapján kell módosítani az adagot.

HCC

Úgy tűnik, hogy a 75 éves és idősebb, fehér bőrű rasszba tartozó vagy a nőnemű betegek, vagy akiknél súlyosabb a kiindulási májkárosodás (6-os Child–Pugh A pontszám, az 5-öshöz képest), kevésbé tolerálják a lenvatinibet.

Azok a HCC-s betegek, akik nem szenvednek közepes vagy súlyos fokú máj- vagy súlyos fokú vesekárosodásban, a javasolt 8 mg-os kezdő dózissal (két 4 mg-os kapszula) kezdjék meg a kezelést, ha a testtömegük < 60 kg, illetve 12 mg-os kezdő dózissal (három 4 mg-os kapszula), ha a testtömegük ≥ 60 kg. Ezt követően az egyéni tolerálhatóság alapján a dózis további módosítása szükséges.

Hypertóniás betegek

A lenvatinib-kezelés előtt a vérnyomást megfelelően be kell állítani, és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

DTC

Enyhe (Child–Pugh A) vagy közepes fokú (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknek a májfunkció alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. Súlyos fokú (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknek az ajánlott kezdő dózis 14 mg, naponta egyszer bevéve. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. Lásd még 4.8 pont.

HCC

A HCC-vizsgálatba bevont betegpopulációkban nem volt szükség a májfunkció miatti dózismódosításra enyhe (Child–Pugh A) fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek. A rendelkezésre álló, igen korlátozott mennyiségű adat nem elegendő ahhoz, hogy adagolási javaslatot lehessen tenni a közepes fokú (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő HCC-s betegek számára. Ezeknél a betegeknek az általános biztonságosság szoros monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont). A

lenvatinibet nem vizsgálták súlyos fokú (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért náluk nem ajánlott az alkalmazása.

EC

A lenvatinib pembrolizumabbal történő kombinálásáról májkárosodásban szenvedő betegeknél csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre adatok. Enyhe (Child–Pugh A) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél a májfunkció alapján nem szükséges a kombináció kezdődózisának módosítása. Súlyos fokú (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél a lenvatinib ajánlott kezdődózisa 10 mg, naponta egyszer bevéve. A májkárosodásban szenvedő betegeknél történő adagolás további részleteit olvassa el a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírásában. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

DTC

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a vesefunkció alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott kezdő dózis 14 mg, naponta egyszer bevéve. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért ilyen betegeknél a lenvatinib alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.8 pont).

HCC

Enyhe vagy közepes fokban beszűkült veseműködésű betegeknél nem kell módosítani a dózist a vesefunkció miatt. A rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy adagolási javaslatot lehessen tenni a súlyos vesekárosodásban szenvedő HCC-s betegek számára.

EC

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a vesefunkció alapján nem szükséges a kezdődózis módosítása. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az ajánlott kezdődózis 10 mg lenvatinib, naponta egyszer bevéve. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő adagolás további részleteit olvassa el a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírásában. Az egyéni tolerancia alapján további dózismódosítások válhatnak szükségessé. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért ilyen betegeknél a lenvatinib alkalmazása nem ajánlott.

Idősek

Az életkor alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása. A 75 éves és idősebb betegek esetében a rendelkezésre álló adatok korlátozottak (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Az állatkísérletek során észlelt biztonságossági problémák miatt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a lenvatinib nem alkalmazható (lásd 5.3 pont). A lenvatinib biztonságosságát és hatásosságát 2-<18 év közötti gyermekek esetében még nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Rassz

A rassz alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása (lásd 5.2 pont). Olyan betegek esetében, akik nem a fehér bőrű vagy az ázsiai rasszba tartoznak, a rendelkezésre álló adatok korlátozottak (lásd 4.8 pont).

Az alkalmazás módja

A lenvatinib orálisan alkalmazandó. A kapszulákat minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban kell bevenni, étkezés közben, vagy anélkül (lásd 5.2 pont). A kapszula tartalmával való ismételt érintkezés elkerülése érdekében a gondozóknak nem szabad felnyitniuk a kapszulát.

A lenvatinib-kapszulák lenyelhetők egészben, vízzel vagy szuszpenzió formájában, ami az egész kapszula/kapszulák vízben, almalében vagy tejben történő diszpergálásával állítható elő. A szuszpenzió szájon át vagy tápszondán keresztül adható be. Ha tápszondán keresztül adják be, akkor a szuszpenziót vízzel kell elkészíteni (a szuszpenzió elkészítésére és beadására vonatkozóan lásd a 6.6 pontot).

Ha az elkészítéskor nem használják fel, a lenvatinib-szuszpenció fedett tartályban tárolható, és hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán keresztül tartható el. A hűtőszekrényből való kivételt követően a szuszpenziót felhasználás előtt kb. 30 másodpercig fel kell rázni. Ha 24 órán belül nem adják be, a szuszpenziót ki kell önteni.

A pembrolizumabbal való együttes alkalmazásáról olvassa el a pembrolizumab-készítmény alkalmazási előírását.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypertonia

A lenvatinibbel kezelt betegeknél hypertóniáról számoltak be, ami általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.8 pont). A lenvatinib-kezelés előtt a vérnyomást megfelelően be kell állítani, és amennyiben a beteg ismerten hypertóniás, a lenvatinib-kezelés megkezdése előtt legalább egy héten át stabil dózisu antihipertenzív terápiaiban kell részesülnie. Jelentések érkeztek rosszul kontrollált hypertonia súlyos szövődményeiről, köztük aorta dissectióról is. Fontos a hypertonia korai felismerése és hatékony kezelése, hogy a lenvatinib adagolásának megszakítása és csökkentése az esetek minimális részében váljon szükségessé. Emelkedett vérnyomás igazolásakor az antihipertenzív szerek alkalmazását azonnal meg kell kezdeni. A vérnyomást ellenőrizni kell 1 hetes lenvatinib-kezelés után, majd az első 2 hónapban kéthetente, azután pedig havonta. Az antihipertenzív kezelést egyénileg, a betegnél fennálló klinikai körülményekre szabva kell kiválasztani, és a szokásos orvosi gyakorlatot követve kell végezni. A korábban normotenzív betegeknél emelkedett vérnyomás észlelésekor monoterápiát kell kezdeni az antihipertenzív szerek egyik gyógyszercsoportjával. Azoknál a betegeknél, akik már alkalmaznak antihipertenzív gyógyszert, növelni lehet az aktuálisan szedett szer dózisát, amennyiben ez megfelelő megoldás, vagy ki kell egészíteni a terápiát az antihipertenzív szerek más csoportjába tartozó egy vagy több szerrel. Szükség esetén a hypertóniát az 5. táblázatban ajánlottak szerint kell kezelni.

5. táblázat: A hipertonia ajánlott kezelése	
Vérnyomás	Ajánlott intézkedés
Szisztolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm, de < 160 Hgmm, vagy diasztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm, de < 100 Hgmm	Folytatni kell a lenvatinib adagolását és antihipertenzív terápiát kell kezdeni, ha még nem kapja a beteg, VAGY Folytatni kell a lenvatinib adagolását és a folyamatban lévő antihipertenzív terápia dózisének emelni kell, vagy ki kell egészíteni az antihipertenzív terápiát.
Szisztolés vérnyomás ≥ 160 Hgmm vagy diasztolés vérnyomás ≥ 100 Hgmm optimális antihipertenzív terápia ellenére	1. A lenvatinib alkalmazását fel kell függeszteni. 2. Ha a szisztolés vérnyomás ≤ 150 Hgmm, a diasztolés vérnyomás ≤ 95 Hgmm és a beteg legalább 48 órája stabil dózisú antihipertenzív terápiát kap, újra kell kezdeni a lenvatinib alkalmazását, csökkentett dózissal (lásd 4.2 pont).
Életveszélyes következmények (malignus hipertonia, neurológiai deficit vagy hipertenzív krízis)	Sürgős beavatkozás javasolt. Le kell állítani a lenvatinib-kezelést, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni.

Aneurysmák és arteriadissectiók

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hipertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteriadissectiók kialakulását segítheti elő. A lenvatinib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint a hipertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Proteinuria

Lenvatinibbal kezelt betegeknél beszámoltak proteinuriáról, ami általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.8 pont). A vizelet proteinkoncentrációját rendszeresen ellenőrizni kell. Ha vizeletgyorsteszttel legalább 2+ mértékű proteinuria észlelhető, az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont). Lenvatinibbal kezelt betegeknél néhány esetben nephrosis szindrómáról számoltak be. Nephrosis szindróma esetén a lenvatinib-kezelést le kell állítani.

Hepatotoxicitás

DTC esetében a lenvatinibbal kezelt betegeknél leggyakrabban jelentett, hepaticus mellékhatások közé tartozott az emelkedett alanin-aminotranszferázszint (GPT/ALAT), aszpartát-aminotranszferázszint (GOT/ASAT) és bilirubinszint. Lenvatinibbal kezelt DTC-s betegeknél májelégtelenségről és akut hepatitisről számoltak be ($< 1\%$; lásd 4.8 pont). Májelégtelenséget általában olyan betegeknél jelentettek, akiknél progresszív metasztatikus májbetegség állt fenn.

A REFLECT vizsgálatban lenvatinibbal kezelt HCC-s betegeknél nagyobb gyakorisággal számoltak be a májjal kapcsolatos mellékhatásokról, például hepaticus encephalopathiáról és májelégtelenségről (beleértve a végzetes kimenetelű reakciókat is) (lásd 4.8 pont), mint a szorafenibbal kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor súlyosabb volt a májkárosodás és/vagy

nagyobb volt a májdaganat tömege, magasabb volt a hepaticus encephalopathia és a májelégtelenség kialakulásának kockázata. A hepaticus encephalopathia gyakrabban fordult elő 75 éves és idősebb betegeknel is. Körülbelül a májelégtelenség események felét, valamint a hepaticus encephalopathiás esetek egyharmadát olyan betegeknel jelentették, akiknek a betegsége progrediált.

A közepes fokú (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő HCC-s betegek adatainak mennyisége igen korlátozott, és jelenleg nincsenek rendelkezésre álló adatok súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő HCC-s betegeknel. Mivel a lenvatinib elsősorban a hepaticus metabolizmussal eliminálódik, közepesen súlyos - súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel az expozíció emelkedésére lehet számítani.

EC esetében a lenvatinibbal és pembrolizumabbal kezelt betegeknel leggyakrabban jelentett, májjal kapcsolatos mellékhatások közé tartozott az emelkedett alanin-aminotranszferázszint (GPT) és aszpartát-aminotranszferázszint (GOT). Lenvatinibbal és pembrolizumabbal kezelt EC-s betegeknel májelégtelenségről és hepatitisről számoltak be (<1%; lásd 4.8 pont).

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknel az általános biztonságosság szoros monitorozása javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont). A májfunkciót a kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés alatt az első 2 hónapban 2 hetente, azt követően pedig havonta ellenőrizni kell. A HCC-s betegeknel monitorozni kell a májfunkció rosszabbodását, beleértve a hepaticus encephalopathiát is. Hepatotoxicitás esetén szükségessé válhat az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont).

Veseelégtelenség és vesekárosodás

Lenvatinibbal kezelt betegeknel vesekárosodásról és veseelégtelenségről számoltak be (lásd 4.8 pont). A megállapított elsődleges kockázati tényező a gastrointestinalis toxicitás következtében fellépő dehidráció és/vagy hypovolaemia volt. A vesekárosodás, illetve veseelégtelenség kialakulása kockázatának csökkentése érdekében a gastrointestinalis toxicitást aktívan kezelni kell. Szükségessé válhat az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a betegnel súlyos vesekárosodás áll fenn, a lenvatinib kezdő dózisát módosítani kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hasmenés

Lenvatinibbal kezelt betegeknel gyakran számoltak be hasmenésről, amely általában a kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.8 pont). A kiszáradás megelőzése érdekében a hasmenés azonnali gyógyszeres kezelését kell megkezdni. Gyógyszeres kezelés ellenére tartósan fennálló, 4. súlyossági fokú hasmenés esetén a lenvatinib-kezelést le kell állítani.

Szív működési zavar

A lenvatinibbal kezelt betegeknel szívelégtelenségről (<1%) és csökkent bal kamrai ejekciós frakcióról számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeknel ellenőrizni kell a cardialis dekompenzáció okozta panaszok és tünetek fennállását, mivel az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) / reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS)

A lenvatinibbal kezelt betegeknel PRES-ről, más néven RPLS-ről számoltak be (<1%; lásd 4.8 pont). A PRES egy neurológiai kórkép, amely fejfájás, görcsroham, letargia, zavartság, megváltozott szellemi képességek, vakság vagy egyéb vizuális vagy neurológiai rendellenességek tüneteivel jelentkezhet. Enyhe–súlyos fokú hypertonia állhat fenn. A PRES diagnózisának igazolására mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat szükséges. A vérnyomás beállítása érdekében meg kell tenni a

megfelelő intézkedéseket (lásd 4.4 pont). PRES okozta panaszokat vagy tüneteket mutató betegeknél az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

Artériás thromboembolia

A lenvatinibbel kezelt betegeknél beszámoltak artériás thromboemboliáról (cerebrovascularis történet, tranzienis ischaemiás attack és myocardialis infarctus) (lásd 4.8 pont). A lenvatinibet nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél az előző 6 hónapon belül artériás thromboembolia lépett fel, ezért ilyen betegeknél óvatosan alkalmazandó. A kezelésre vonatkozó döntést a betegnél fennálló egyéni előny/kockázat felmérése alapján kell meghozni. Artériás thrombosis fellépése esetén a lenvatinib-kezelést le kell állítani.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a lenvatinib-kezelés alatt és egy hónapig a kezelés leállítását követően (lásd 4.6 pont). Jelenleg nem ismert, hogy a lenvatinib orális fogamzásgátlókkal kombinációban alkalmazva növeli-e a thromboemboliás események kockázatát.

Vérzés

Tumor okozta súlyos vérzésekről, köztük végzetes kimenetelű vérzések fellépéséről számoltak be klinikai vizsgálatok során, valamint a forgalomba hozatalt követő alkalmazás kapcsán (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követő surveillance során súlyos és végzetes kimenetelű arteria carotis vérzéseket gyakrabban észleltek anaplasticus pajzsmirigy-carcinomában (anaplastic thyroid carcinoma, ATC), mint DTC-ban vagy más típusú tumorban szenvedő betegeknél. A nagyerek (például arteria carotis) tumoros inváziójának/infiltrációjának mértékét a tumor lenvatinib-terápiát követő zsugorodásával/nekrózisával járó súlyos vérzések potenciális kockázata miatt figyelembe kell venni. A vérzés néhány esetben a tumor zsugorodása, illetve fistulaképződés, például tracheo-oesophagealis fistula kialakulása következtében lépett fel. Végzetes kimenetelű intracranialis vérzésről számoltak be néhány betegnél, köztük olyan betegeknél, akiknek agyi metasztázisaik voltak, és olyanoknál is, akiknek nem. Az agyon kívül egyéb lokalizációkban is beszámoltak vérzésről (például trachea-, hasúri, tüdővérzés). Egy esetben számoltak be végzetes májtumorvérzésről egy HCC-s betegnél.

A májcirrhotikus betegeknél szűrést kell végezni az oesophagealis varixok megállapítására, majd ezeket a szokásos standardok szerint kezelni kell a lenvatinib-kezelés megindítása előtt.

Vérzés esetén szükségessé válhat az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont, 3. táblázat).

Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés

Lenvatinibbel kezelt betegeknél gastrointestinalis perforációról, illetve fistulaképződésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés a legtöbb esetben olyan betegeknél lépett fel, akiknél kockázati tényezők álltak fenn, például korábbi műtét vagy sugárkezelés. Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés esetén szükségessé válhat az adagolás megszakítása, módosítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont).

Nem gastrointestinalis típusú fistula

Lenvatinibbel történő kezeléskor fokozott lehet a betegeknél a fistulák kialakulásának kockázata. A gyomron és a beleken kívül egyéb testrészeket érintő fistulaképződés, illetve fistula-megnagyobbodás eseteit figyelték meg klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő alkalmazás kapcsán (például trachealis, tracheo-oesophagealis, oesophagealis, cutan és a női genitális tractust érintő fistulák). Ezenkívül pneumothorax kialakulásáról is beszámoltak, egyértelmű bronchopleuralis fistula nélkül és azzal együtt is. Egyes esetekben összefüggést mutattak ki a fistula és a pneumothorax jelentkezése és a tumor zsugorodása, illetve nekrózisa között. A korábbi műtét és sugárkezelés járulékos kockázati

tényező lehet. A tüdőmetasztázisok szintén fokozhatják a pneumothorax kialakulásának kockázatát. A lenvatinib-kezelés a fistula súlyosbodásának elkerülése érdekében nem kezdhető meg olyan betegnél, akinél fistula áll fenn, és a lenvatinib alkalmazását végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akinél oesophagealis vagy tracheobronchialis tractus érintettséggel járó fistula, illetve bármilyen, 4. súlyossági fokú fistula alakul ki (lásd 4.2 pont). Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre egyéb eseményeknek az adagolás megszakításával vagy csökkentésével végzett kezeléséről, ugyanakkor néhány esetben súlyosbodást figyeltek meg, ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni. A lenvatinib az ugyanezen gyógyszercsoportba tartozó egyéb szerekhez hasonlóan károsan befolyásolhatja a sebgyógyulást.

A QT-intervallum megnyúlása

A QT/QTc-intervallum megnyúlásáról nagyobb incidenciával számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Az elektrokardiogramot a kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt rendszeres időközönként minden betegnél ellenőrizni kell, kiemelt figyelemmel eljárva a congenitalis hosszú QT szindrómában, pangásos szívelégtelenségben, bradyarrhythmiában szenvedő betegeknél, illetve a QT-intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszereket, köztük az Ia és III. csoportba tartozó antiaritmiás szereket szedő betegeknél. A lenvatinib adását 500 ms-nál nagyobb QT-intervallum megnyúlás esetén el kell halasztani. A lenvatinib adását csökkentett dózissal kell újratekinteni, miután a megnyúlt QTc-intervallum < 480 ms-ra vagy a kezelés kezdetén fennálló értékre rendeződött.

Az elektrolitzavarok, például a hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia fokozza a QT-intervallum megnyúlásának kockázatát, ezért a kezelés megkezdése előtt az elektrolitzavarok fennállását az összes betegnél ellenőrizni és korrigálni kell. A kezelés alatt rendszeresen monitorozni kell az elektrolitszinteket (magnézium, kálium és kalcium). A vér kalciumszintjét legalább havonta ellenőrizni kell, és a kalciumot szükség szerint pótolni kell a lenvatinib-kezelés alatt. A lenvatinib adagolását szükség szerint meg kell szakítani, vagy dózisát módosítani kell a hypocalcaemia súlyosságától, EKG-eltérések jelenlététől és a hypocalcaemia fennállásának időtartamától függően.

A thyroidea stimuláló hormon szuppressziójának csökkenése/a pajzsmirigyműködés zavara

Lenvatinibbel kezelt betegeknél hypothyreosisról számoltak be (lásd 4.8 pont). A lenvatinib-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt mindvégig időnként ellenőrizni kell a pajzsmirigyműködést. A hypothyreosist az euthyreoid állapot fenntartása érdekében a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kezelni kell.

A lenvatinib csökkenti az exogén pajzsmirigy szuppressziót (lásd 4.8 pont). A thyroidea stimuláló hormon- (TSH-) szinteket rendszeresen ellenőrizni kell, és a pajzsmirigy-hormon alkalmazását a megfelelő TSH-szintek elérése érdekében módosítani kell a beteg terápiás célértékének megfelelően.

Sebgyógyulási szövődmények

Nem végeztek szakmai szabályoknak megfelelő klinikai vizsgálatokat a lenvatinibnek a sebgyógyulásra kifejtett hatásaira vonatkozóan. Lenvatinibet kapó betegeknél sebgyógyulási zavarokról számoltak be. Nagyobb műtéti beavatkozás esetén fontolóra kell venni a lenvatinib átmeneti szüneteltetését. Csak korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat van arra vonatkozóan, hogy ilyen esetben mikor lehet újratekinteni a lenvatinib adását. Ezért nagyobb műtéti beavatkozás után a lenvatinib folytatására irányuló döntést a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélésére kell alapozni.

Az állcsont osteonecrosis (ONJ)

Lenvatinibbel kezelt betegeknél ONJ eseteit jelentették. Egyes esetekben olyan betegekről jelentettek, akik korábban vagy egyidejű kezelésként anti-angiogén csontterápiát és/vagy más angiogenesis-gátlót (pl. bevacizumabot, tirozin-kináz gátlókat, mTOR gátlókat) kaptak. Ezért anti-angiogén kezelés és/vagy más angiogenesis-gátló hatóanyag és a lenvatinib egyidejű vagy egymást követő alkalmazása esetén körültekintően kell eljárni.

Az invazív fogászati beavatkozás ismert kockázati tényező. A lenvatinib-kezelés előtt megfontolandó a fogászati vizsgálat és a megfelelő preventív fogászati beavatkozások elvégzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban intravénás biszfoszfónátokat kaptak vagy éppen azt kapnak, az invazív fogászati beavatkozásokat lehetőség szerint kerülni kell (lásd 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

A nem fehér bőrű vagy ázsiai rasszba tartozó, illetve a 75 éves vagy idősebb betegek vonatkozásában kevés adat áll rendelkezésre. Ilyen betegeknél a lenvatinib óvatosan alkalmazandó, tekintve, hogy ázsiai rasszba tartozó és idősebb betegeknél a lenvatinib tolerálhatósága csökkent. (lásd 4.8 pont).

A lenvatinib közvetlenül szorafenib vagy egyéb antineopláziás kezelések után történő alkalmazásáról nincsenek adatok, és fennállhat az additív toxicitás potenciális kockázata, ha nem telik el elegendő kiürülési idő a kezelések között. Klinikai vizsgálatokban a minimális kiürülési idő 4 hét volt.

Az ECOG PS ≥ 2 értékkel rendelkező betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból (kivéve pajzsmirigyrák esetén).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a lenvatinibre

Kemoterápiás szerek

Lenvatinib, karboplatin és paklitaxel egyidejű alkalmazása a három anyag egyikének esetében sem gyakorol jelentős hatást a farmakokinetikára.

A lenvatinib hatása más gyógyszerekre

Egy gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat vizsgáló klinikai vizsgálat során daganatos betegeknél a lenvatinib jelenléte nem változtatta meg a midazolám (egy szenzitív CYP3A4- és Pgp-szubsztrát) plazmakoncentrációját. Ezért a lenvatinib és más CYP3A4-/Pgp-szubsztrátok között jelentős kölcsönhatás nem várható.

Oralis fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a lenvatinib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy barrier típusú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek el kell kerülniük a teherbeesést, és nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a lenvatinib-kezelés alatt és legalább egy hónapig a kezelés befejezését követően. Jelenleg nem ismert, hogy a lenvatinib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért az orális hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek kiegészítésként egy barrier típusú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

A lenvatinib terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs adat. Patkányoknál és nyulaknál alkalmazva a lenvatinib embriotoxikus és teratogén hatású volt (lásd 5.3 pont).

A lenvatinib terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve, ha egyértelműen szükséges, az anya igényeinek és a magzatra nézve fennálló kockázat gondos mérlegelése után.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lenvatinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A lenvatinib és metabolitjai kiválasztódnak a patkány tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre vagy csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, ezért a lenvatinib alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Emberben a termékenységre kifejtett hatás nem ismert. Ugyanakkor patkányoknál, kutyáknál és majmokban a herére és a petefészkekre gyakorolt toxikus hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lenvatinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket a nemkívánatos hatások, például fáradékonyság és szédülés miatt. Azoknak a betegeknek, akik tapasztalják ezeket a tüneteket, gépjárművezetésekor és gépek kezelésekor óvatossággal kell lenniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

DTC

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (amelyek a betegek $\geq 30\%$ -ánál lépnek fel) a hipertónia (68,6%), hasmenés (62,8%), csökkent étvágy (51,5%), csökkent testtömeg (49,1%), fáradékonyság (45,8%), hányinger (44,5%), proteinuria (36,9%), stomatitis (35,8%), hányás (34,5%), dysphonia (34,1%), fejfájás (34,1%) és palmo-planataris erythrodysaesthesia szindróma (PPE) (32,7%). A hipertónia és a proteinuria inkább a lenvatinib-kezelés korai szakaszában jelentkezik (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 3-4. súlyossági fokú mellékhatások többsége a kezelés első 6 hónapjában jelentkezett, kivéve a hasmenést, ami a kezelés teljes időtartama alatt előfordult, valamint a testtömeg-csökkenést, ami inkább kumulatív volt az idő múlásával.

A legfontosabb súlyos mellékhatások a következők voltak: veseelégtelenség és vesekárosodás (2,4%), artériás thromboembolia (3,9%), szívelégtelenség (0,7%), intracranialis tumorvérzés (0,7%), PRES/RPLS (0,2%), májelégtelenség (0,2%), artériás thromboemboliák (cerebrovascularis történések) (1,1%), tranzienis ischaemiás attack (0,7%) és myocardialis infarctus (0,9%).

Négyszázötvenkét, RAI-refrakter DTC-ben szenvedő betegnél a mellékhatás miatt történt intézkedés a betegek 63,1%-ánál dóziscsökkentés, míg 19,5%-ánál a kezelés leállítása volt. A leggyakrabban dóziscsökkentéshez vezető mellékhatások (a betegek $\geq 5\%$ -ánál) a következők voltak: hipertónia, proteinuria, hasmenés, fáradékonyság, palmo-planataris erythrodysaesthesia szindróma, csökkent testtömeg és csökkent étvágy. A lenvatinib-kezelés abbahagyásához leggyakrabban vezető mellékhatások a következők voltak: proteinuria, gyengeség, hipertónia, cerebrovascularis történések, hasmenés és pulmonalis embolia.

HCC

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (amelyek a betegek $\geq 30\%$ -ánál lépnek fel) a hipertónia (44,0%), hasmenés (38,1%), étvágycsökkenés (34,9%), fáradtság (30,6%) és a csökkent testtömeg (30,4%).

A legfontosabb súlyos mellékhatások a májelégtelenség (2,8%), hepaticus encephalopathia (4,6%), oesophagus varixok vérzése (1,4%), cerebrális vérzés (0,6%), artériás thromboemboliás események (2,0%) beleértve myocardialis infarctust (0,8%), cerebrális infarctust (0,4%) és cerebrovascularis történést is (0,4%), valamint veseelégtelenség/-károsodás események (1,4%). A csökkent neutrofilszám incidenciája nagyobb volt HCC-s betegeknél (8,7% lenvatinib mellett, míg más nem HCC daganattípusoknál 1,4%), amely nem járt infekcióval, szepszissel vagy bacterialis peritonitisszel.

496 HCC-s beteg közül mellékhatás jelentkezése esetén a betegek 62,3%-ánál a dózist módosították (megszakították vagy csökkentették), 20,2%-ánál pedig abbahagyták a kezelést. A leggyakrabban (a betegek \geq 5%-ánál) dózismódosításhoz vezető mellékhatások az étvágycsökkenés, hasmenés, proteinuria, hypertonia, fáradtság, palmo-planataris erythrodysaesthesia szindróma és csökkent vérlemezkeszám voltak. A leggyakrabban a lenvatinib abbahagyásához vezető mellékhatások a hepaticus encephalopathia, fáradtság, emelkedett bilirubinszint a vérben, proteinuria és májelégtelenség voltak.

EC

A pembrolizumabbal együttesen adagolt lenvatinib biztonságosságát vizsgálták 530 előrehaladott EC-s betegnél, akik naponta egyszer kaptak 20 mg lenvatinibet és 3 hetente 200 mg pembrolizumabot. A leggyakrabban előforduló (a betegek \geq 20%-ánál) mellékhatások hypertonia (63%), hasmenés (57%), hypothyreosis (56%), hányinger (51%), csökkent étvágy (47%), hányás (39%), fáradékonyság (38%), csökkent testtömeg (35%), arthralgia (33%), proteinuria (29%), székrekedés (27%), fejfájás (27%), húgyúti fertőzés (27%), dysphonia (25%), hasi fájdalom (23%), gyengeség (23%), palmo-planataris erythrodysaesthesia szindróma (23%), stomatitis (23%), anaemia (22%) és hypomagnesaemia (20%) voltak.

A leggyakrabban előforduló (a betegek \geq 5%-ánál) súlyos (\geq 3. súlyossági fokú) mellékhatások hypertonia (37,2%), csökkent testtömeg (9,1%), hasmenés (8,1%), megnövekedett lipázszint (7,7%), csökkent étvágy (6,4%), gyengeség (6%), fáradékonyság (6%), hypokalaemia (5,7%), anaemia (5,3%) és proteinuria (5,1%) voltak.

A lenvatinib-kezelés leállítását a betegek 30,6%-ánál fordult elő, és a betegek 15,3%-ánál kellett a lenvatinib és a pembrolizumab adagolását egyaránt leállítani mellékhatások miatt. A leggyakrabban előforduló (a betegek \geq 1%-ánál), a lenvatinib-kezelés leállításához vezető mellékhatások hypertonia (1,9%), hasmenés (1,3%), gyengeség (1,3%), csökkent étvágy (1,3%), proteinuria (1,3%) és csökkent testtömeg (1,1%) voltak.

A lenvatinib adagolását a betegek 63,2%-ánál kellett megszakítani mellékhatás miatt. A lenvatinib és a pembrolizumab adagolását a betegek 34,3%-ánál kellett megszakítani mellékhatás miatt. A leggyakrabban előforduló (a betegek \geq 5%-ánál), a lenvatinib adagolásának megszakításához vezető mellékhatások hypertonia (12,6%), hasmenés (11,5%), proteinuria (7,2%), hányás (7%), fáradékonyság (5,7%) és csökkent étvágy (5,7%) voltak.

A lenvatinib dózist a betegek 67,0%-ánál kellett csökkenteni mellékhatás miatt. A leggyakrabban előforduló (a betegek \geq 5%-ánál), a lenvatinib dózisének csökkentéséhez vezető mellékhatások hypertonia (16,2%), hasmenés (12,5%), palmo-planataris erythrodysaesthesia szindróma (9,1%), fáradékonyság (8,7%), proteinuria (7,7%), csökkent étvágy (6,6%), hányinger (5,5%), gyengeség (5,1%) és csökkent testtömeg (5,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A monoterápiaként alkalmazott lenvatinib biztonságossági profilja 452 DTC-ban és 496 HCC-ban szenvedő beteg adatain alapul. Ez csupán a gyakori gyógyszer mellékhatások jellemzését teszi lehetővé a DTC-s és HCC-s betegeknél. Az ebben a pontban bemutatott mellékhatások a DTC-s és a HCC-s betegek biztonságossági adatain alapulnak (lásd 5.1 pont).

A kombinált terápiában alkalmazott lenvatinib biztonságossági profilja 530 EC-ban szenvedő beteg adatain alapul, akik a lenvatinib-kezelést pembrolizumabbal kombinálva kapták (lásd 5.1 pont).

A 6. táblázat a DTC-ben, HCC-ben és EC-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt és a lenvatinib forgalomba hozatala után jelentett mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatások gyakorisági kategóriája a gyakoriság legkonzervatívabb becslését mutatja az egyedi populáció alapján. A lenvatinibbel vagy a kombinációs terápia részét képező egyes készítményekkel kapcsolatban ismert mellékhatások a készítmények kombináltan történő alkalmazása során is előfordulhatnak, még ha ezeket a mellékhatásokat nem is jelentették a kombinációs terápiát alkalmazó klinikai vizsgálatokban.

A lenvatinib kombinációs terápiában történő alkalmazásával kapcsolatos további biztonságossági információkért olvassa el a kombinációs terápiában alkalmazott készítmény (pembrolizumab) alkalmazási előírását.

A gyakoriságok meghatározása a következő:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: A lenvatinibbel kezelt betegeknél jelentkezett mellékhatások[§]		
Szervrendszer (MedDRA terminológia)	Lenvatinib monoterápia	Pembrolizumabbal való kombináció
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		
Nagyon gyakori	Húgyúti fertőzés	Húgyúti fertőzés
Nem gyakori	Perinealis abscessus	Perinealis abscessus
Vérképzőrendszeri és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Thrombocytopenia ^{a,‡} Lymphopenia ^{a,‡} Leukopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡}	Thrombocytopenia ^{a,‡} Lymphopenia ^{a,‡} Leukopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡} Anaemia
Nem gyakori	Lépfarktus	
Endokrin betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hypothyreosis A thyroidea stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben ^{*,‡}	Hypothyreosis A thyroidea stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben [*] Hypothyreosis
Gyakori		Mellékvesekéreg-elégtelenség
Nem gyakori	Mellékvesekéreg-elégtelenség	

6. táblázat: A lenvatinibbel kezelt betegeknel jelentkeztett mellékhatások[§]		
Szervrendszer (MedDRA terminológia)	Lenvatinib monoterápia	Pembrolizumabbal való kombináció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hypocalcaemia ^{*,‡} Hypokalaemia [‡] Hypercholesterinaemia ^{b,‡} Hypomagnesaemia ^{b,‡} Csökkent testtömeg Csökkent étvágy	Hypocalcaemia ^{*,‡} Hypokalaemia [‡] Hypercholesterinaemia ^{b,‡} Hypomagnesaemia ^{b,‡} Csökkent testtömeg Csökkent étvágy
Gyakori	Kiszáradás	Kiszáradás
Pszichiátriai kórképek		
Nagyon gyakori	Insomnia	
Gyakori		Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Szédülés Fejfájás Dysgeusia	Szédülés Fejfájás Dysgeusia
Gyakori	Cerebrovascularis történés [†]	
Nem gyakori	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, Monoparesis Tranziens ischaemiás attack	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, Cerebrovascularis történés [†] Monoparesis Tranziens ischaemiás attack
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Gyakori	Myocardialis infarctus ^{c,†} Szívelégtelenség QT-intervallum megnyúlása az elektrokardiogramon, Csökkent ejekciós frakció	QT-intervallum megnyúlása az elektrokardiogramon
Nem gyakori		Myocardialis infarctus ^{c,†} Szívelégtelenség Csökkent ejekciós frakció
Érbetegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Vérzés ^{d,*,†} Hypertonia ^{e,*} Hypotonia	Vérzés ^{d,*,†} Hypertonia ^{e,*}
Gyakori		Hypotonia
Nem ismert	Aneurysma és arteria-dissectio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Dysphonia	Dysphonia
Gyakori	Pulmonaris embolia [†]	Pulmonaris embolia [†]
Nem gyakori	Pneumothorax	Pneumothorax

6. táblázat: A lenvatinibbel kezelt betegeknel jelentkezett mellékhatások^s		
Szervrendszer (MedDRA terminológia)	Lenvatinib monoterápia	Pembrolizumabbal való kombináció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hasmenés Gastrointestinalis és hasi fájdalom ^f Hányás Hányinger Szájüregi gyulladás ^g Szájüregi fájdalom ^h Székrekedés Dyspepsia Szájszárazság Emelkedett lipázszint [‡] Emelkedett amilázszint [‡]	Hasmenés Gastrointestinalis és hasi fájdalom ^f Hányás Hányinger Szájüregi gyulladás ^g Szájüregi fájdalom ^h Székrekedés Szájszárazság Emelkedett lipázszint Emelkedett amilázszint [‡]
Gyakori	Analís fistula Flatulencia	Pancreatitis ^l Flatulencia Dyspepsia Colitis
Nem gyakori	Pancreatitis ^l Colitis	Analís fistula
Máj- és epebetegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Emelkedett bilirubinszint a vérben ^{l,*‡} Hypoalbuminaemia ^{l,*‡} Emelkedett alanin-aminotranszferázszint ^{*‡} Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint ^{*‡} Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben [‡] Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint [‡]	Emelkedett bilirubinszint a vérben ^{l,*‡} Hypoalbuminaemia ^{l,*‡} Emelkedett alanin-aminotranszferázszint ^{*‡} Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint ^{*‡} Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben [‡]
Gyakori	Májelégtelenség ^{k,*‡} Hepaticus encephalopathia ^{l,*‡} Kóros májműködés Cholecystitis	Cholecystitis Kóros májműködés Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint
Nem gyakori	Hepatocellularis károsodás/hepatitis ^m	Májelégtelenség ^{k,*‡} Hepaticus encephalopathia ^{l,‡} Hepatocellularis károsodás/hepatitis ^m
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma Bőrkiütés Alopecia	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma Bőrkiütés
Gyakori	Hyperkeratosis	Alopecia
Nem gyakori		Hyperkeratosis

6. táblázat: A lenvatinibbel kezelt betegeknel jelentkezett mellékhatások[§]		
Szervrendszer (MedDRA terminológia)	Lenvatinib monoterápia	Pembrolizumabbal való kombináció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Hátfájás Arthralgia Myalgia Végtagfájdalom Musculoskeletalis fájdalom	Hátfájás Arthralgia Myalgia Végtagfájdalom
Gyakori		Musculoskeletalis fájdalom
Nem gyakori	Állcsont osteonecrosis	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Proteinuria* Emelkedett kreatininszint a vérben [†]	Proteinuria* Emelkedett kreatininszint a vérben [†]
Gyakori	Veseelégtelenség ^{n,*,†} Vesekárosodás* Emelkedett karbamidszint a vérben	Veseelégtelenség ^{n,*,†}
Nem gyakori	Nephrosis szindróma	Veseelégtelenség* Emelkedett karbamidszint a vérben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	Fáradékonyság Gyengeség Perifériás oedema	Fáradékonyság Gyengeség Perifériás oedema
Gyakori	Rossz közérzet	Rossz közérzet
Nem gyakori	Gyógyulási zavar	Gyógyulási zavar
Nem ismert	Nem gastrointestinalis fistula ^o	

[§]: A 6. táblázatban közölt mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható csupán a lenvatinib egyedüli hatásának, hanem az alapbetegség vagy más, együttesen szedett gyógyszerek hatásai is hozzájárulhatnak.

*: A további jellemzőkről olvassa el a 4.8 Kiválasztott mellékhatások ismertetése című pontot.

[†]: Köztük halálos kimenetelű esetek.

ⁿ: A gyakorisági adatok laboratóriumi adatokra épülnek.

A következő kifejezéseket összevonták:

a: A thrombocytopeniába beletartozik a thrombocytopenia és a csökkent thrombocytaszám. A neutropeniába beletartozik a neutropenia és a csökkent neutrophilszám. A leukopeniába beletartozik a leukopenia és a csökkent fehérvérsejtszám. A lymphopeniába beletartozik a lymphopenia és a csökkent lymphocytaszám.

b: A hypomagnesaemiába beletartozik a hypomagnesaemia és a vér csökkent magnéziumszintje. A hypercholesterinaemiába beletartozik a hypercholesterinaemia és a vér emelkedett koleszterinszintje.

c: A myocardialis infarctusba beletartozik a myocardialis infarctus és az akut myocardialis infarctus.

d: Mindegyik vérzéssel kapcsolatos kifejezés beleértendő.

A legalább 5 DTC-s résztvevőnél bekövetkezett vérzésemények a következők voltak: epistaxis, haemoptysis, haematuria, contusio, haematochezia, fogínyvérzés, petechiák, pulmonalis vérzés, végbélvérzés, vér megjelenése a vizeletben, haematoma és hüvelyi vérzés.

A legalább 5 HCC-s résztvevőnél bekövetkezett vérzésemények a következők voltak: epistaxis, haematuria, fogínyvérzés, haemoptysis, oesophagus varixok vérzése, aranyeres vérzés, szájüregi vérzés, végbélvérzés és felső gastrointestinalis vérzés.

A legalább 5 EC-s résztvevőnél bekövetkezett vérzésemények a következők voltak: hüvelyi vérzés.

e: A hypertoniába beletartozik: hypertonia, hypertensiv krízis, emelkedett diasztolés vérnyomás, orthostaticus hypertonia és emelkedett vérnyomás.

f: A gastrointestinalis és hasi fájdalomba beletartozik: hasi diszkomfortérzés, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, hasi érzékenység, epigastrialis diszkomfortérzés és gastrointestinalis fájdalom.

g: A szájüregi gyulladáshoz beletartozik: stomatitis aphthosa, aphthás fekély, fogíny erosio, fogíny ulceratio, szájnyálkahártya-hólyagosodás, stomatitis, glossitis, szájfekélyek és nyálkahártya-gyulladás.

h: A szájüregi fájdalomba beletartozik: szájüregi fájdalom, glossodynia, fogínyfájdalom, oropharyngealis diszkomfortérzés, fájdalom és nyelv-diszkomfortérzés.

i: A pancreatitisbe beletartozik: pancreatitis és akut pancreatitis.

j: Az emelkedett bilirubinszintbe beletartozik: hyperbilirubinaemia, emelkedett bilirubinszint a vérben, sárgaság, valamint emelkedett konjugált bilirubinszint. A hypoalbuminaemiába beletartozik a hypoalbuminaemia és a vér csökkent albuminszintje.

k: A májelégtelenségbe beletartozik: májelégtelenség, akut májelégtelenség és krónikus májelégtelenség.

l: A hepaticus encephalopathiába beletartozik: hepaticus encephalopathia, májkóma, metabolikus encephalopathia és encephalopathia.

m: A hepatocellularis károsodásba és a hepatitisbe beletartozik: gyógyszer indukálta májkárosodás, steatosis hepatis és cholestaticus májkárosodás.

n: A veseelégtelenség esetei közé tartozik: akut prerenalis elégtelenség, veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, akut vesekárosodás és renalis tubularis necrosis.

o: A nem gastrointestinalis fistulák közé a gyomron és a beleken kívül keletkező fistulák tartoznak, úgymint trachealis, tracheo-oesophagealis, oesophagealis, a női genitális tractus érintő, valamint cutan fistulák.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Hypertonia (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 72,8%-ánál, míg a placebóval kezelt csoportjában a betegek 16,0%-ánál jelentettek hypertóniát (beleértve a hypertóniát, a hipertenzív krízist, az emelkedett diasztolés vérnyomást és az emelkedett vérnyomást).

A hypertonia fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinibbel kezelt betegeknél 16 nap volt.

3. súlyossági fokú vagy súlyosabb reakciók (köztük egy 4. súlyossági fokú) a lenvatinibbel kezelt betegek 44,4%-ánál léptek fel, szemben a placebóval kezelt betegek 3,8%-os arányával. A hypertonia az adagolás megszakítását vagy csökkentését követően az esetek többségében megszűnt (a betegek 13,0%-ánál) vagy rendeződött (a betegek 13,4%-ánál). A hypertonia a betegek 1,1%-ánál a kezelés végleges leállításához vezetett.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) hypertóniáról (beleértve a hypertóniát, emelkedett vérnyomást, emelkedett diasztolés vérnyomást és az orthostaticus hypertóniát is) számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegek 44,5%-ánál, valamint 23,5%-uknál fordult elő 3. fokú hypertonia. A kialakulásig eltelt idő mediánja 26 nap volt. Az esetek többsége az adagolás megszakítása vagy csökkentése után rendeződött, amelyek a betegek 3,6%-ánál, illetve 3,4%-ánál fordultak elő. Egy vizsgálati alany (0,2%) hypertonia miatt hagyta abba a lenvatinib alkalmazását.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a betegek 65%-ánál jelentettek hypertóniát a lenvatinib plusz pembrolizumab-csoportban. 3. súlyossági fokú vagy súlyosabb reakciók a betegek 38,4%-ánál fordultak elő a lenvatinib plusz pembrolizumab-csoportban. A hypertonia fellépéséig eltelt idő medián értéke a lenvatinib plusz pembrolizumab-csoportban 15 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása betegek 11,6%-ánál, a dózis csökkentése 17,7%-ánál, és a kezelés leállítása 2,0%-ánál fordult elő.

Proteinuria (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 33,7%-ánál, míg a placebóval kezelt csoportjában a betegek 3,1%-ánál jelentettek proteinuriát. A proteinuria fellépéséig eltelt idő mediánja 6,7 hét volt. 3. súlyossági fokú reakciók a lenvatinibbel kezelt betegek 10,7%-ánál léptek fel, ezzel szemben a placebóval kezelt csoportban egy betegnél sem. A proteinuria az adagolás megszakítását vagy csökkentését követően az esetek többségében megszűnt (a betegek 16,9%-ánál) vagy rendeződött (a betegek 10,7%-ánál). A proteinuria a betegek 0,8%-ánál a kezelés végleges leállításához vezetett.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) proteinuriáról számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegek 26,3%-ánál, valamint 5,9%-uknál fordultak elő 3. fokú reakciók. A kialakulásig eltelt idő mediánja 6,1 hét volt. Az esetek többsége az adagolás megszakítása vagy csökkentése után rendeződött, amelyek a betegek 6,9%-ánál, illetve 2,5%-ánál fordultak elő. A proteinuria a betegek 0,6%-ánál vezetett a kezelés tartós abbahagyásához.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 29,6%-ánál jelentettek proteinuriát, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 5,4%-ánál fordultak elő. A proteinuria fellépéséig eltelt idő medián értéke 34,5 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása betegek 6,2%-ánál, a dózis csökkentése 7,9%-ánál, és a kezelés leállítása 1,2%-ánál fordult elő.

Veseelégtelenség és vesekárosodás (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a betegek 5,0%-ánál alakult ki veseelégtelenség és 1,9%-ánál vesekárosodás (a betegek 3,1%-ának volt ≥ 3 . súlyossági fokú veseelégtelensége vagy vesekárosodása). A placebo-csoportban a betegek 0,8%-ánál alakult ki veseelégtelenség (0,8% volt ≥ 3 . súlyossági fokú).

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 7,1%-ánál alakult ki veseelégtelenség vagy vesekárosodás. A lenvatinibbel kezelt betegek 1,9%-ánál fordultak elő 3. fokú vagy súlyosabb reakciók.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 18,2%-ánál alakult ki veseelégtelenséggel/vesekárosodással összefüggő esemény. 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 4,2%-ánál fordultak elő. Az esemény fellépéséig eltelt idő medián értéke 86,0 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása betegek 3,0%-ánál, a dózis csökkentése 1,7%-ánál, és a kezelés leállítása 1,2%-ánál fordult elő.

Szívműködési zavar (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt csoport betegeinek 6,5%-ánál számoltak be csökkent ejekciós frakcióról/szívelégtelenségről (1,5% volt ≥ 3 . súlyossági fokú), és a betegek 2,3%-ánál a placebo-csoportban (egyik sem volt ≥ 3 . súlyossági fokú).

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) szívműködési zavarokról (beleértve a pangásos szívelégtelenséget, cardiogen shockot és a cardiopulmonalis elégtelenséget is) számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegek 0,6%-ánál (0,4% volt ≥ 3 . fokú).

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 1,0%-ánál jelentettek szívelégtelenséget, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 0,5%-ánál fordultak elő. A szívelégtelenség fellépéséig eltelt idő medián értéke 112,0 nap volt. A lenvatinib dózisének csökkentése és a kezelés leállítása egyaránt a betegek 0,2%-ánál fordult elő.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)/reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS) (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) PRES (2. súlyossági fokú) 1 esete fordult elő a lenvatinibbel kezelt csoportban, míg a placebóval kezelt csoportban nem jelentettek ilyen esetet.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) 1 PRES eseményről (2. fokú) számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegcsoportban.

A klinikai vizsgálatok során monoterápiában alkalmazott lenvatinibbel kezelt, 1823 beteg közül 5 esetben (0,3%) fordult elő PRES (0,2% volt 3. vagy 4. súlyossági fokú), amely mindegyik esetben rendeződött a kezelés és/vagy az adagolás megszakítása vagy végleges leállítása után.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek csoportjában egy PRES esemény volt (1. súlyossági fokú). Ebben az esetben a lenvatinib-kezelést megszakították.

Hepatotoxicitás (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a leggyakrabban jelentett, májjal kapcsolatos mellékhatás a hypalbuminaemia (9,6% lenvatinib vs. 1,5% placebo mellett) és az emelkedett májenzimszintek voltak, köztük emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint (7,7% lenvatinib vs. 0 placebo mellett), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint (6,9% lenvatinib vs. 1,5% placebo mellett) és emelkedett bilirubinszint (1,9% lenvatinib vs. 0 placebo mellett). A májjal kapcsolatos reakciók fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinibbel kezelt betegeknek 12,1 hét volt. 3. súlyossági fokú vagy súlyosabb, májjal kapcsolatos reakciók (köztük egy esetben 5. súlyossági fokú májelégtelenség) a lenvatinibbel kezelt betegek 5,4%-ánál léptek fel, szemben a placebóval kezelt betegek 0,8%-os arányával. A hepaticus reakciók a betegek 4,6%-ánál vezettek az adagolás megszakításához, 2,7%-uknál dóziscsökkentéshez és 0,4%-uknál a kezelés végleges leállításához.

A lenvatinibbel kezelt 1166 beteg között 3 esetben (0,3%) fordult elő májelégtelenség, ami az összes esetben halálos kimenetelű volt. Az egyik eset olyan betegnél fordult elő, akinek nem voltak májmetasztázisai. Akut hepatitises eset is előfordult egy olyan betegnél, akinek nem voltak májmetasztázisai.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a leggyakrabban jelentett hepatotoxicitási mellékhatások a vér emelkedett bilirubinszintje (14,9%), emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint (13,7%), emelkedett alanin-aminotranszferázszint (11,1%), hypalbuminaemia (9,2%), hepaticus encephalopathia (8,0%), emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint (7,8%) és a vér emelkedett

alkalikus-foszfataszintje (6,7%) voltak. A hepatotoxikus mellékhatások kialakulásáig eltelt idő mediánja 6,4 hét volt. A lenvatinibbel kezelt betegek 26,1%-ánál fordultak elő 3. fokú vagy súlyosabb hepatotoxikus reakciók. Májjelégtelenség (beleértve végzetes kimenetelű eseményeket is 12 betegnél) a betegek 3,6%-ánál fordult elő (ezek mindegyike ≥ 3 . fokú volt). Hepaticus encephalopathia (beleértve végzetes kimenetelű eseményeket is 4 betegnél) a betegek 8,4%-ánál fordult elő (ezek 5,5%-a volt ≥ 3 . fokú). A lenvatinibet kapó csoportban 17 (3,6%) haláleset következett be hepatotoxicitás miatt, a szorafenibet kapó csoportban pedig 4 (0,8%). Hepatotoxicitással összefüggő mellékhatások a lenvatinibbel kezelt betegek 12,2%-ánál vezettek az adagolás megszakításához és 7,4%-uknál a dózis csökkentéséhez, és 5,5%-uknál a kezelés tartós abbahagyásához.

Több klinikai vizsgálatban, amelyekben 1327 beteg kapott lenvatinibet a HCC-től eltérő indikációkban, májelégtelenségről (végzetes kimenetelű eseményeket is beleértve) 4 betegnél (0,3%), májkárosodásról 2 betegnél (0,2%), akut hepatitisről 2 betegnél (0,2%), hepatocellularis károsodásról 1 betegnél (0,1%) számoltak be.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 33,7%-ánál jelentettek hepatotoxicitást, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 12,1%-ánál fordultak elő. A hepatotoxicitás fellépéséig eltelt idő medián értéke 56,0 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása betegek 5,2%-ánál, a dózis csökkentése 3,0%-ánál, és a kezelés leállítása 1,2%-ánál fordult elő.

Artériás thromboembolia (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) thromboemboliát jelentettek a lenvatinibbel kezelt betegek 5,4%-ánál és a placebocsoport betegeinek 2,3%-ánál.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 2,3%-ánál számoltak be artériás thromboemboliás eseményekről.

A klinikai vizsgálatok során monoterápiában alkalmazott lenvatinibbel kezelt 1823 beteg körében 10 esetben (0,5%) fordult elő végzetes kimenetelű artériás thromboembolia (myocardialis infarctus 5 esete és cerebrovascularis történés 5 esete).

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 3,7%-ánál jelentettek artériás thromboemboliát, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 2,2%-ánál fordultak elő. Az artériás thromboembolia fellépéséig eltelt idő medián értéke 59,0 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása a betegek 0,2%-nál, leállítása 2,0%-ánál fordult elő.

Vérzés (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) vérzést jelentettek a lenvatinibbel kezelt betegek 34,9%-ánál (1,9% volt ≥ 3 . súlyossági fokú), míg a placebóval kezelt csoportjában a betegek 18,3%-ánál (3,1% volt ≥ 3 . súlyossági fokú). Azok a reakciók, amelyek a placebóhoz képest legalább 0,75%-kal magasabb incidenciával fordultak elő, a következők voltak: epistaxis (11,9%), haematuria (6,5%), véraláfutás (4,6%), ínyvérzés (2,3%), haematochezia (2,3%), végbélvérzés (1,5%), haematoma (1,1%), aranyeres vérzés (1,1%), laryngealis vérzés (1,1%), petechiák (1,1%) és intracranialis tumorból származó vérzés (0,8%). Ebben a vizsgálatban 1 esetben lépett fel fatális

intracranialis vérzés 16 olyan beteg közül, akik lenvatinibet kaptak, és a vizsgálat kezdetén központi idegrendszeri metasztázisuk volt.

A vérzés első fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinibbel kezelt betegeknél 10,1 hét volt. A lenvatinibbel és a placebóval kezelt betegek között nem figyeltek meg különbségeket a súlyos reakciók (3,4% vs. 3,8%), a kezelés idő előtti megszakításához vezető reakciók (1,1% vs. 1,5%), illetve az adagolás megszakításához (3,4% vs. 3,8%) vagy csökkentéséhez (0,4% vs. 0) vezető reakciók incidenciájában.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a betegek 24,6%-ánál számoltak be vérzésről, amelyből 5,0% volt \geq 3. fokú. 3. fokú reakciók 3,4%-nál, 4. fokú reakciók 0,2%-nál alakultak ki, továbbá 7 betegnél (1,5%) 5. fokú reakció alakult ki, beleértve a cerebralis haemorrhagiát, a gastrointestinalis traktus felső részéből kiinduló vérzést, bélrendszeri vérzést és daganatvérzést. Az első kialakulásig eltelt idő mediánja 11,9 hét volt. Vérzéses esemény a betegek 3,2%-ánál vezetett az adagolás megszakításához, 0,8%-ánál pedig a dózis csökkentéséhez, 1,7%-uknál pedig a kezelés abbahagyásához.

A klinikai vizsgálatokban a HCC-től eltérő indikációban monoterápiában alkalmazott lenvatinibet kapott 1327 beteg közül a betegek 2%-ánál számoltak be 3. súlyossági fokú vagy súlyosabb vérzésről, 3 betegnél (0,2%) lépett fel 4. súlyossági fokú vérzés, és 8 betegnél (0,6%) jelentkezett 5. súlyossági fokú reakció, köztük artériás vérzés, haemorrhagiás stroke, intracranialis vérzés, intracranialis tumorból származó vérzés, haematemesis, melaena, haemoptoe és tumorvérzés.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 24,4%-ánál jelentettek vérzést, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 3,0%-ánál fordultak elő. A vérzés fellépéséig eltelt idő medián értéke 65,0 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása betegek 1,7%-ánál, a dózis csökkentése 1,2%-ánál, és a kezelés leállítása 1,7%-ánál fordult elő.

Hypocalcaemia (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 12,6%-ánál jelentettek hypocalcaemiát, ezzel szemben a placebokon egyetlen esetben sem. A hypocalcaemia fellépéséig eltelt idő mediánja a lenvatinibbel kezelt betegeknél 11,1 hét volt. 3. vagy 4. súlyossági fokú reakciók a lenvatinibbel kezelt betegek 5,0%-ánál léptek fel, ezzel szemben a placebóval kezelt csoportban egy betegnél sem. A reakciók többnyire rendeződtek szupportív kezelést követően anélkül, hogy az adagolás megszakítására – erre a betegek 1,5%-ánál került sor – vagy dóziscsökkentésre – erre a betegek 1,1%-ánál került sor – lett volna szükség; és egy, 4. súlyossági fokú hypocalcaemiában szenvedő betegnél végleg leállították a kezelést.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) hypocalcaemiáról számoltak be a lenvatinibbel kezelt betegek 1,1%-ánál, és 0,4%-nál fordultak elő 3. fokú reakciók. A lenvatinib adagolásának hypocalcaemia miatti megszakítására egy betegnél (0,2%) került sor, és nem történt dóziscsökkentés vagy az adagolás abbahagyása.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 3,9%-ánál fordult elő hypocalcaemia, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek

1,0%-ánál fordultak elő. A hypocalcaemia fellépéséig eltelt idő medián értéke 148,0 nap volt. A lenvatinib adagolásának módosításáról nem érkezett jelentés.

Gastrointestinalis perforatio és fistulaképződés (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális, III. fázisú SELECT-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) gastrointestinalis perforációról vagy fistulaképződésről a lenvatinibbel kezelt betegek 1,9%-ánál, míg a placebo-csoportban a betegek 0,8%-ánál számoltak be.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 1,9%-ánál számoltak be gastrointestinalis perforációról vagy fistulaképződésről.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 2,5%-ánál jelentettek fistulaképződési eseményeket, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 2,5%-ánál fordultak elő. A fistulaképződés fellépéséig eltelt idő medián értéke 117,0 nap volt. A lenvatinib adagolásának leállítása a betegek 1,0%-ánál fordult elő. Gastrointestinalis perforációs eseményeket a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 3,9%-ánál, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciókat 3,0%-ánál jelentettek. A fellépésig eltelt idő medián értéke 42 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása a betegek 0,5%-ánál, a kezelés leállítása 3%-ánál fordult elő.

Nem gastrointestinalis típusú fistulák (lásd 4.4 pont)

A lenvatinib alkalmazása fistulaképződés eseteivel járt, köztük halált eredményező reakciókkal. A gyomron és a beleken kívül egyéb testrészeket érintő fistulaképződésről szóló jelentéseket észleltek különféle javallatokban. A reakciókról különböző időpontokban számoltak be a kezelés során, a lenvatinib alkalmazásának megkezdése után eltelt idő két hét és több mint 1 év között mozgott, az eltelt idő mediánja körülbelül 3 hónap volt.

A QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális, III. fázisú SELECT-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a QT/QTc-intervallum megnyúlásáról a lenvatinibbel kezelt betegek 8,8%-ánál, míg a placebo-csoportban a betegek 1,5%-ánál számoltak be. Az 500 ms-ot meghaladó QTc-intervallum megnyúlás incidenciája 2% volt a lenvatinibbel kezelt betegeknél, ezzel szemben a placebo-csoportban nem számoltak be ilyen esetről.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 6,9%-ánál számoltak be a QT/QTc intervallum megnyúlásáról. Az 500 ms-nál nagyobb QTcF-megnyúlás incidenciája 2,4% volt.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 3,9%-ánál jelentették a QT-intervallum megnyúlását, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 0,5%-ánál fordultak elő. A QT-intervallum megnyúlásának fellépéséig eltelt idő medián értéke 115,5 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása betegeknél 0,2%-ánál, a dózis csökkentése 0,5%-ánál fordult elő.

A thyroidea stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális III. fázisú SELECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) az összes beteg 88%-ánál volt a kiindulási TSH-szint 0,5 mU/l vagy ennél kevesebb. Azoknál a betegeknél, akiknél normális volt a kiindulási TSH-szint, a vizsgálat kezdetét követően a TSH 0,5 mU/l fölé emelkedését a lenvatinibbel kezelt betegek 57%-ánál figyelték meg, szemben a placebóval kezelt betegek 14%-os arányával.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a betegek 89,6%-ának volt a kiindulási TSH-szintje a normálérték felső határa alatt. A TSH szintjének a normálérték felső határa fölé történő emelkedését a lenvatinibbel kezelt betegek 69,6%-ánál figyelték meg a vizsgálat megkezdését követően.

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 68,2%-ánál jelentettek hypothyreosist, és 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciók a betegek 1,2%-ánál fordultak elő. A hypothyreosis fellépéséig eltelt idő medián értéke 62,0 nap volt. A lenvatinib-kezelés megszakítása a betegek 2,2%-ánál, a dózis csökkentése 0,7%-ánál fordult elő.

A vér emelkedett TSH-szintjét a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 12,8%-ánál jelentették, és egyetlen betegnél sem jelentettek 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb reakciót. A kezelés felfüggesztése a betegek 0,2%-ánál fordult elő.

Hasmenés (lásd 4.4 pont)

DTC

A pivotális, III. fázisú SELECT-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) hasmenésről a betegek 67,4%-ánál számoltak be a lenvatinibbel kezelt csoportban (9,2% volt ≥ 3 . súlyossági fokú), és a betegek 16,8%-ánál (egyetlen esetben sem volt ≥ 3 . súlyossági fokú) a placebóval kezelt csoportban.

HCC

A III. fázisú REFLECT vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinibbel kezelt betegek 38,7%-ánál számoltak be hasmenésről (4,2% volt ≥ 3 . fokú).

EC

A III. fázisú 309-es vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a lenvatinib plusz pembrolizumabbal kezelt betegek 54,2%-ánál jelentettek hasmenést (7,6% volt 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb). A lenvatinib-kezelés megszakítása a betegek 10,6%-ánál, a dózis csökkentése 11,1%-ánál, és a kezelés leállítása 1,2%-ánál fordult elő.

Gyermekek és serdülők

Ebben a populációban klinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

DTC

A 75 éves és idősebb betegeknel nagyobb valószínűséggel alakult ki 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertonia, proteinuria, étvágycsökkenés és dehidráció.

HCC

A 75 éves és idősebb betegeknel nagyobb valószínűséggel alakult ki hypertonia, proteinuria, étvágycsökkenés, asthenia, kiszáradás, szédülés, rossz közérzet, perifériás ödéma, pruritus és hepaticus encephalopathia. Hepaticus encephalopathia több mint kétszer nagyobb gyakorisággal fordult elő a ≥ 75 éves betegeknel (17,2%), mint a < 75 éveseknel (7,1%). A hepaticus encephalopathia esetében összefüggést lehetett felfedezni a vizsgálat elkezdésekor észlelt nemkívánatos betegségjellemzőkkel, vagy az egyidejűleg szedett gyógyszerek alkalmazásával. Ebben a korcsoportban artériás thromboemboliás események is nagyobb incidenciával fordultak elő.

EC

A 75 éves vagy idősebb betegeknel valószínűbb volt a húgyúti fertőzés és a 3. súlyossági fokú vagy annál súlyosabb hypertonia kialakulása ($\geq 10\%$ -os növekedés a 65 év alattiakhoz képest).

Nem

DTC

Nőknél magasabb volt a hypertonia (köztük a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertonia), a proteinuria és a PPE incidenciája, míg férfiaknál magasabb volt a csökkent ejakciós frakció, a gastrointestinalis perforatio és a fistulaképződés incidenciája.

HCC

Nőknél magasabb volt a hypertonia, fáradtság, EKG-n észlelt QT-megnyúlás és alopecia előfordulási gyakorisága. A férfiaknál gyakoribb volt a dysphonia (26,5%), mint nőknél (12,3%), valamint a testtömegcsökkenés és a vérlemezkeszám csökkenése is. Májelégtelenség eseményeket kizárólag férfi betegeknel figyeltek meg.

Etnikai hovatartozás

DTC

Ázsiai betegeknel a fehér bőrű betegekhez képest magasabb ($\geq 10\%$ különbség) incidenciával lépett fel perifériás oedema, hypertonia, fáradékonyság, PPE, proteinuria, stomatitis, thrombocytopenia és myalgia; míg a fehér bőrű betegek esetében magasabb incidenciával lépett fel hasmenés, testtömegcsökkenés, hányinger, hányás, székrekedés, gyengeség, hasi fájdalom, végtagfájdalom és szájszárazság. A fehér bőrű betegekhez képest az ázsiai betegek nagyobb hányadánál kellett csökkenteni a lenvatinib dózisát; az első dóziscsökkentésig eltelt idő medián értéke és a szedett átlagos napi dózis is kisebb volt az ázsiai betegek esetében, mint a fehér bőrű betegeknel.

HCC

Ázsiai betegeknel a fehér bőrű betegekhez képest magasabb incidenciával lépett fel proteinuria, csökkent neutrofilszám, csökkent vérlemezkeszám, csökkent fehérvérsejtszám és PPE, míg a fehér bőrű betegeknel magasabb incidenciával lépett fel fáradtság, hepaticus encephalopathia, akut vesekárosodás, szorongás, asthenia, hányinger, thrombocytopenia és hányás.

EC

Ázsiai betegeknel a fehér bőrű betegekhez képest magasabb ($\geq 10\%$ különbség) incidenciával lépett fel anaemia, rossz közérzet, neutrofilszám-csökkenés, stomatitis, vérlemezkeszám-csökkenés, proteinuria és PPE; míg a fehér bőrű betegek esetében magasabb incidenciával lépett fel nyálkahártyagyulladás, hasi fájdalom, hasmenés, húgyúti fertőzés, testtömegcsökkenés, hypomagnesaemia, szédülés, gyengeség és fáradékonyság.

A vizsgálat kezdetén fennálló hypertonia

DTC

A vizsgálat kezdetén hypertoniás betegeknel magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertonia, proteinuria, hasmenés és dehidráció incidenciája, és esetükben súlyosabb formában jelentkezett a dehidráció, hypotonia, pulmonalis embolia, malignus pleuralis folyadékgyülem, pitvarfibrilláció és gastrointestinalis tünetek (hasi fájdalom, hasmenés, hányás).

Májkárosodás

DTC

A vizsgálat kezdetén beszűkült májműködésű betegeknel magasabb volt a hypertonia és a PPE incidenciája, és magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertonia, gyengeség, fáradékonyság és hypocalcaemia incidenciája, mint normál májműködésű betegeknel.

HCC

A vizsgálat megkezdésekor 6-os Child–Pugh pontszámú betegeknel (a REFLECT vizsgálat résztvevői mintegy 20%-ánál) magasabb incidenciával lépett fel étvágycsökkenés, fáradtság, proteinuria, hepaticus encephalopathia és májelégtelenség, mint azoknál, akiknél a kiindulási Child–Pugh pontszám 5 volt. Hepatotoxicitás események és vérzéses események szintén magasabb incidenciával léptek fel 6-os Child–Pugh pontszámú betegeknel, mint akiknek a Child–Pugh pontszáma 5 volt.

Vesekárosodás

DTC

A vizsgálat kezdetén a vesekárosodásban szenvedő betegeknel magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypertonia, proteinuria, fáradékonyság, stomatitis, perifériás oedema, thrombocytopenia, dehidráció, megnyúlt QT-intervallum, a hypothyreosis, a hyponatraemia, a thyreoidea stimuláló hormon emelkedett vérszintje és a pneumonia incidenciája, mint a normál veseműködésű vizsgálati alanyoknál. Ezeknél a betegeknel a vesét érintő reakciók is nagyobb gyakorisággal fordultak elő, és a májat érintő reakciók incidenciája tendenciózusan szintén magasabb volt.

HCC

A vizsgálat megkezdésekor a vesekárosodásban szenvedő betegeknel magasabb incidenciával lépett fel fáradtság, hypothyreosis, kiszáradás, hasmenés, étvágycsökkenés, proteinuria és hepaticus encephalopathia. Ezeknél a betegeknel magasabb volt a renalis reakciók és az artériás thromboemboliás események incidenciája is.

60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek

DTC

Az alacsony testtömegű (<60 kg) betegeknél magasabb volt a PPE, a proteinuria, a 3. vagy 4. súlyossági fokú hypocalcaemia és hyponatraemia előfordulási gyakorisága, valamint tendenciózusan magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú étvágycsökkenés előfordulási gyakorisága.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A lenvatinib klinikailag vizsgált legmagasabb dózisa napi 32 mg és 40 mg volt. Klinikai vizsgálatok során előfordultak véletlen gyógyszerelési hibák, melyek 40-48 mg-os egyszeri dózisok beadásához vezettek. Ezen dózisok mellett a leggyakrabban megfigyelt gyógyszer mellékhatások a következők voltak: hypertonia, hányinger, hasmenés, fáradékonyság, stomatitis, proteinuria, fejfájás és a PPE súlyosbodása. Az ajánlott napi dózis 6-10-szeresének megfelelő egyszeri dózissal történt lenvatinib-túlادagolás eseteiről is beszámoltak. Ezekben az esetekben a lenvatinib ismert biztonságossági profiljának megfelelő mellékhatások jelentkeztek (vagyis vese- és szívelégtelenség), vagy nem jelentkezett mellékhatás.

Tünetek és kezelés

A lenvatinib túlادagolása esetén nincs specifikus antidotum. Feltételezhető túlادagolás esetén a lenvatinib adagolását fel kell függeszteni, és szükség szerint megfelelő szupportív ellátást kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineopláziás szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EX08

A lenvatinib multikináz-inhibitor, amely *in vitro* és *in vivo* főként antiangiogén jellemzőket mutatott, valamint *in vitro* modellekben a tumor növekedésének közvetlen gátlását is megfigyelték.

Hatásmechanizmus

A lenvatinib egy tirozinkináz-receptor (RTK) gátló, ami az egyéb proangiogén és onkogén anyagcsereutakkal összefüggő RTKk, köztük a fibroblaszt növekedési faktor (fibroblast growth factor, FGF) receptorok FGFR1, 2, 3 és 4 típusainak, a thrombocyta eredetű növekedési faktor- (platelet derived growth factor, PDGF) receptor PDGFR α , KIT és RET típusának gátlása mellett szelektíven gátolja a vascularis endothelialis növekedési faktorok (vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) és VEGFR3 (FLT4) típusainak kináz-aktivitását.

Továbbá a lenvatinib szelektív, közvetlen antiproliferatív hatást fejtett ki az aktivált FGFR-szignalizációtól függő hepatocellularis sejtvonalakon, ami az FGFR-szignalizáció lenvatinib általi gátlásának tulajdonítható.

Szingenikus egértumormodelleken a lenvatinib csökkentette a tumorasszociált makrofágok számát, növelte az aktivált citotoxikus T-sejtek számát és nagyobb tumorellenes aktivitást mutatott egy anti-PD-a monoklonális antitesttel való kombinációban, mit bármelyik kezelés önmagában.

Bár közvetlenül a lenvatinibbel nem vizsgálták, a hipertoniát előidéző hatást feltehetően az erek endothelsejtjeiben található VEGFR2 gátlása mediálja. A proteinuriát kiváltó hatást – bár közvetlenül nem vizsgálták – vélhetően szintén a glomerulus podocytaiban található VEGFR1 és VEGFR2 downreguláció mediálja.

A hypothyreosist kiváltó hatás mechanizmusa nem teljesen tisztázott.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Radiojódra refrakter, differenciált pajzsmirigy carcinoma

A SELECT vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melyet 392, radiojódra refrakter, differenciált pajzsmirigy carcinómában szenvedő beteg bevonásával végeztek, akiknél a betegség 12 hónapon belüli (+1 hónapos ablak) progresszióját igazoló radiológiai leletet a bevonás előtt független módon, központilag értékelték. A radiojód-refrakteritás a meghatározás szerint egy vagy több olyan mérhető léziót jelentett, amelyekben vagy hiányzott a jódfelvétel, vagy progresszió mutatkozott a radioaktív jód (RAI) terápia ellenére, vagy a RAI kumulatív aktivitása meghaladta a 600 mCi-t vagy a 22 GBq-t, és az utolsó dózis alkalmazására a vizsgálatba való belépést megelőzően legalább 6 hónappal került sor. A randomizációt földrajzi régió (Európa, Észak-Amerika és egyéb), a korábbi anti-VEGF/VEGFR terápia (a betegek 0 vagy 1 korábbi anti-VEGF/VEGFR terápiát kaphattak) és az életkor (≤ 65 év vagy >65 év) szerint rétegezték. A fő hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, amelyet a solid tumorokra vonatkozó válaszártékelési kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1 változatának alkalmazásával, független radiológusok vakon értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az összesített válaszarány és az összesített túlélés. A placebo-karon lévő betegek a betegség progressziójának igazolásakor választhatták a lenvatinib-kezelést.

A RECIST 1.1 kritériumok alapján mérhető betegséggel rendelkező, alkalmas betegeket 2:1 arányban randomizálták naponta egyszer 24 mg lenvatinib (n=261) vagy placebo (n=131) alkalmazására. A kiindulási demográfiai és betegség jellemzők kiegyensúlyozottak voltak mindkét kezelési csoportban. A 392 randomizált beteg 76,3%-a korábban nem kapott anti-VEGF/VEGFR terápiát, 49,0%-uk volt nő, 49,7%-uk európai, és az életkoruk mediánja 63 év volt. A kórszövettani vizsgálatból igazolt diagnózis a betegek 66,1%-ánál papillaris pajzsmirigy-carcinoma, 33,9%-ánál pedig follicularis pajzsmirigy-carcinoma volt, amelybe beletartozott a Hürthle-sejtes (14,8%) és a világossejtes carcinoma (3,8%). Metasztázisok a betegek 99%-ánál álltak fenn: 89,3%-nál a tüdőben, 51,5%-nál a nyirokcsomókban, 38,8%-nál a csontban, 18,1%-ban a májban, 16,3%-nál a pleurában és 4,1%-nál az agyban. A betegek többségénél az ECOG teljesítmény-státusz 0 pontos volt; a betegek 42,1%-ánál volt a pontszám 1, és 3,9%-ánál 1 feletti. A vizsgálatba való belépést megelőzően alkalmazott kumulatív RAI-aktivitás mediánja 350 mCi (12,95 GBq) volt.

A lenvatinibbel kezelt betegeknél a PFS statisztikailag szignifikáns meghosszabbodását igazolták a placebóval kezelt betegekhez képest ($p < 0,0001$) (lásd 1. ábra). A PSF-re gyakorolt kedvező hatás az életkor (65 év felett vagy alatt), a nem, a rassz, a kórszövettani altípus, a földrajzi régió, valamint a 0 vagy 1 korábbi anti-VEGF/VEGFR-kezelések szerinti valamennyi alcsoportban megmutatkozott. A progresszió igazolásának független ellenőrzését követően 109 (83,2%), placebóra randomizált beteget átkeresztettek nyílt elrendezésű lenvatinib-kezelésre az elsődleges hatásossági elemzés időpontjában.

Az objektív válaszarány (teljes válasz [complete response, CR] és részleges válasz [partial response, PR] együttvéve) független radiológiai értékelés alapján szignifikánsan ($p < 0,0001$) magasabb volt a lenvatinibbel kezelt csoportban (64,8%), mint a placebóval kezelt csoportban (1,5%). A lenvatinibbel kezelték közül négy (1,5%) vizsgálati alanyánál sikerült CR-t elérni, és 165 vizsgálati alanyánál (63,2%)

jelentkezett PR, míg a placebóval kezeltéknél egyetlen vizsgálati alanynál sem jelentkezett CR, és 2 (1,5%) vizsgálati alanynál sikerült PR-t elérni.

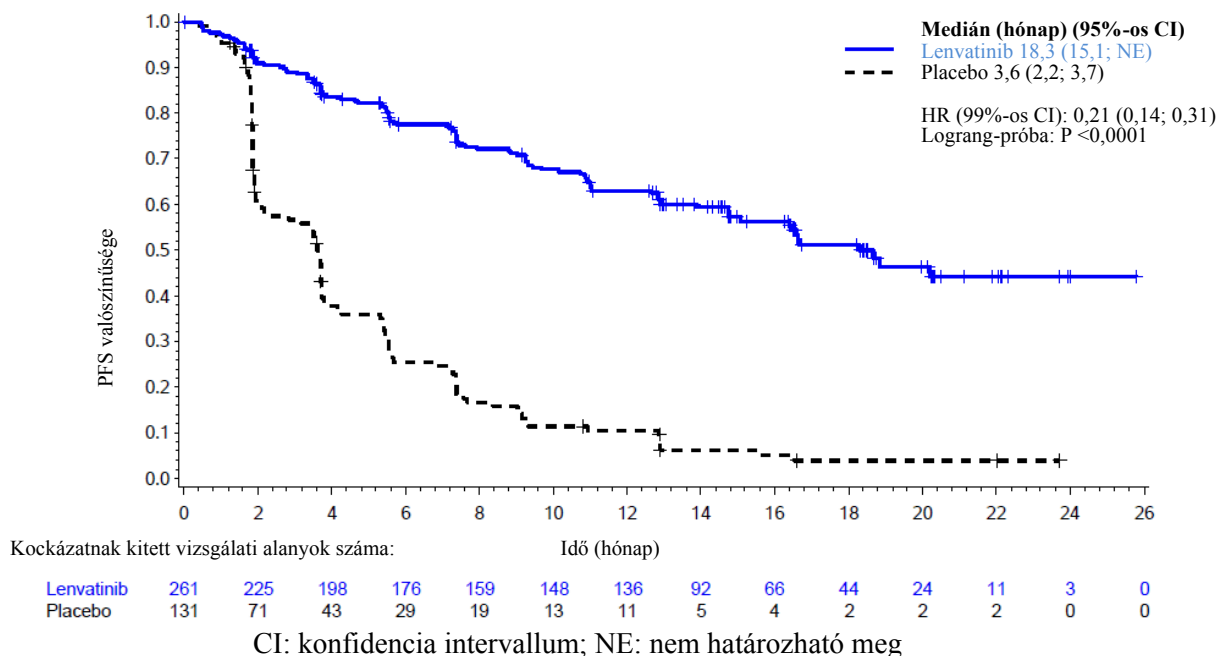
Az első dóziscsökkentésig eltelt idő mediánja 2,8 hónap volt. Az objektív válasz jelentkezéséig eltelt idő mediánja 2,0 (95%-os CI: 1,9; 3,5) hónap volt; ugyanakkor azon vizsgálati alanyok közül, akiknél teljes vagy részleges terápiás válasz jelentkezett a lenvatinibre, 70,4%-nál a 24 mg-os dózissal végzett kezelés 30. napján vagy azt megelőzően figyelték meg a válasz kialakulását.

Torzító tényező volt az összesített túlélés elemzése során az a tény, hogy azoknak a placebóval kezelt vizsgálati alanyoknak, akiknél a betegség progresszióját igazolták, lehetőségük volt átkerülni nyílt elrendezésű lenvatinib-kezelésre. Az elsődleges hatásossági elemzés elvégzésekor nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a kezelési csoportok között az összesített túlélésben (HR=0,73; 95%-os CI: 0,50; 1,07; p=0,1032). A medián teljes túlélést (OS) nem sikerült elérni sem a lenvatinib-csoportban, sem a placebóról átkeresztezett csoportban.

7. táblázat: Hatásossági eredmények DTC-s betegeknél		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Progressziómentes túlélés (PFS)^a		
Progressziók vagy halálesetek száma (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Relatív házárd (99%-os CI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-érték ^b	<0,0001	
Korábbi anti-VEGF/VEGFR terápiában nem részesült betegek (%)		
Progressziók vagy halálesetek száma (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Medián PFS hónapokban (95% CI)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Relatív házárd (95%-os CI) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
1 korábbi anti-VEGF/VEGFR terápiában részesült betegek (%)		
Progressziók vagy halálesetek száma (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Relatív házárd (95%-os CI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektív válaszarány^a		
Objektív reszponderek száma (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95%-os CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P-érték ^b	<0,0001	
Teljes válaszok száma	4	0
Részleges válaszok száma	165	2
Az objektív válaszig eltelt idő mediánja, ^d hónapok (95%-os CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
A válasz időtartama, ^d hónap, medián (95%-os CI)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Összesített túlélés		
Halálesetek száma (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Medián OS hónapokban (95%-os CI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Relatív házárd (95%-os CI) ^{b,c}	0,73 (0,50; 1,07)	
P-érték ^{b,c}	0,1032	
CI: konfidenciaintervallum (confidence interval); NE: nem becsülhető (not estimable); OS: összesített túlélés (overall survival); PFS: progressziómentes túlélés (progression-free survival); RPSFT: a kezelés kudarcáig eltelt idő rang-megtartó strukturális modellje (rank preserving structural failure time model); VEGF/VEGFR: vasculáris endothelialis növekedési faktor/vasculáris endothelialis növekedési faktor receptor.		
a: Független radiológiai értékelés.		
b: Földrajzi régió (Európa vs. Észak-Amerika vs. egyéb), korszort (<=65 év vs. >65 év) és korábbi anti-VEGF/VEGFR terápia alkalmazása (0 vs. 1) szerint rétegezve.		
c: A Cox-féle proporcionális házárd modellel meghatározva.		

- d: A Kaplan-Meier módszerrel meghatározva; a 95%-os CI-t a generalizált Brookmeyer és Crowley módszerrel határozták meg azoknál a betegeknél, akik a teljes válasz, illetve részleges válasz figyelembe vételével a legjobb összesített választ mutatták.
- e: Az átkeresztelés hatására nincs korrigálva.

1. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbével ábrázolva – DTC



Hepatocellularis carcinoma

A lenvatinib klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált III. fázisú vizsgálatban (REFLECT) értékelték nem reszekálható hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő betegeknél.

Összesen 954 beteget randomizáltak, akik 1:1 arányban napi egyszeri *per os* lenvatinibet (12 mg [kiindulási testtömeg ≥ 60 kg] vagy 8 mg [kiindulási testtömeg < 60 kg]) vagy napi kétszeri *per os* 400 mg szorafenibet kaptak.

A betegek akkor vehettek részt a vizsgálatban, ha a májfunkciós státuszuk Child–Pugh A besorolású, Eastern Cooperative Oncology Group teljesítmény-státuszuk (ECOG PS) pedig 0 vagy 1 volt. Az előrehaladott/nem reszekálható HCC elleni korábbi szisztémás, daganatellenes kezelésben részesült vagy bármilyen korábbi anti-VEGF-terápiát kapott betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A korábban sugárkezeléssel vagy locoregionalis terápiával kezelt célléziók esetében a betegség progressziójának radiológiai bizonyítékával kellett rendelkezni. Azok a betegek sem vehettek részt a vizsgálatban, akiknél $\geq 50\%$ -os térfoglalás a májban, az epevezeték vagy a vena portae egyik fő ágának egyértelmű inváziója (Vp4) volt látható képalkotó eljárással.

- A demográfiai és kiindulási betegségjellemzők hasonlóak voltak a lenvatinib- és a szorafenibcsoportban, és az alábbiakban láthatók mind a 954 randomizált beteg tekintetében:
- Medián életkor: 62 év
- Férfi: 84%
- Fehér bőrű: 29%, ázsiai: 69%, fekete bőrű vagy afroamerikai: 1,4%
- Testtömeg: < 60 kg – 31%, 60–80 kg – 50%, > 80 kg – 19%
- 0 értékű Eastern Cooperative Oncology Group teljesítménystátusz (ECOG PS): 63%, 1-es értékű ECOG PS: 37%
- Child–Pugh A: 99%, Child–Pugh B: 1%
- Etiológia: Hepatitis B (50%), Hepatitis C (23%), alkohol (6%)

- Makroszkopos vena portae invázió (MPVI) hiánya: 79%
- MPVI, extrahepaticus daganatszóródás (EHS) vagy mindkettő hiánya: 30%
- Háttérben meghúzódó cirrhosis (független képalkotás alapján): 75%
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B stádium: 20%; BCLC C stádium: 80%
- Korábbi kezelések: hepatectomia (28%), sugárkezelés (11%), locoregionalis kezelések, beleértve a transzarteriás (kemo)embolizációt (52%), a radiofrekvenciás ablációt (21%) és a perkután etanolinjekciót (4%) is.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A lenvatinib nem volt rosszabb az OS tekintetében a szorafenibnél, miközben a HR = 0,92 [95%-os CI: (0,79; 1,06)] volt, és 13,6 hónap ill. 12,3 hónap medián OS mellett (lásd 8. táblázat és 2. ábra). A helyettesítő végpontok (PFS és ORR) eredményeit az alábbiakban a 8. táblázat mutatja be.

8. táblázat: Hatásossági eredmények HCC esetén a REFLECT vizsgálatból				
Hatásossági paraméter	Relatív hazard ^{a,b} (95%-os CI)	P-érték ^d	Medián (95%-os CI) ^e	
			Lenvatinib (N=478)	Szorafenib (N=476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	NA	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Százalékok (95%-os CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NA	<0,00001	41% (36%; 45%)	12% (9%; 15%)

Adatok lezárva: 2016. november 13.

a A relatív hazard (HR) a lenvatinibre vonatkozik, a szorafenibbel összehasonlítva, Cox-féle modell alapján, benne a kezelési csoporttal faktorként.

b Rétegzés régió (1. régió: Ázsia és Csendes-óceán, 2. régió: Nyugat), makroszkopos vena portae invázió vagy extrahepaticus szóródás vagy mindkettő (igen, nem), ECOG PS (0, 1) és testtömeg (<60 kg, ≥60 kg) alapján.

c Az eredmények a megerősített és meg nem erősített válaszokon alapulnak.

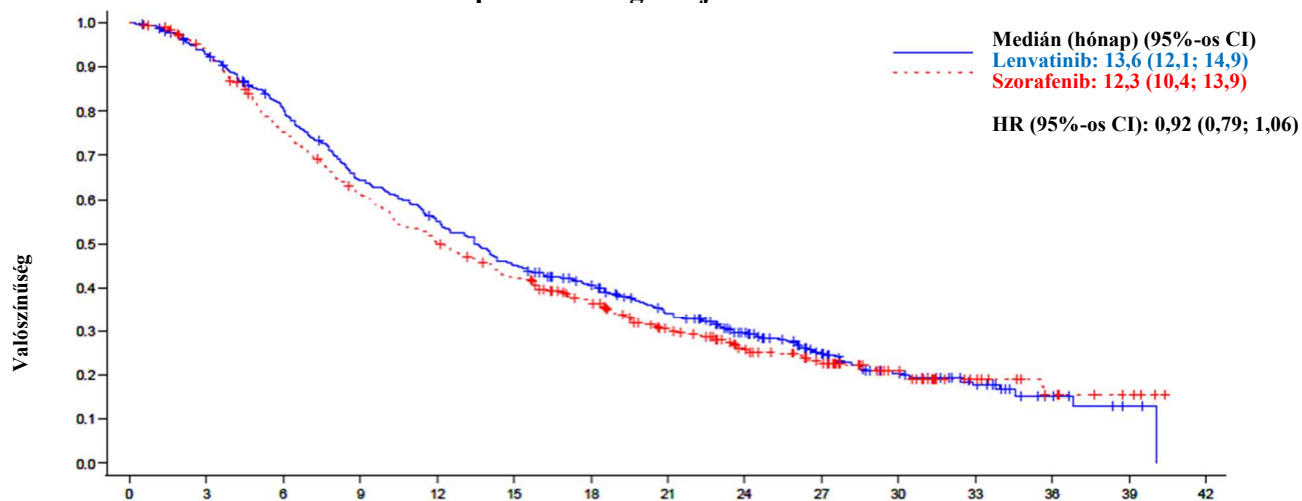
d A P-érték a lenvatinib szorafenibbel szembeni szuperioritásának vizsgálatára vonatkozik.

e A kvartilisek meghatározására Kaplan–Meier-módszerrel került sor, a 95%-os CI-ket pedig generalizált Brookmeyer- és Crowley-módszerrel becsülték meg

f Válaszarány (teljes vagy részleges válasz)

g A független radiológiai felülvizsgálat retrospektív elemzése alapján. Az objektív válasz medián időtartama 7,3 (95%-os CI: 5,6; 7,4) hónap a lenvatinibcsoportban és 6,2 (95%-os CI: 3,7; 11,2) hónap a szorafenibcsoportban.

2. ábra Az összesített túlélés Kaplan–Meier-görbéje – HCC



Kockázatoknak kitett vizsgálati alanyok száma:

		Idő (hónap)														
Lenvatinib	8	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0	
Szorafenib	6	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0	

1. Adatok lezárva: 2016. november 13.
2. A relatív házard non-inferioritási küszöbe (HR: lenvatinib szorafenib ellenében = 1,08).
3. A mediánt Kaplan–Meier-módszerrel becsülték meg, a 95%-os CI-t pedig generalizált Brookmeyer és Crowley módszerrel állapították meg.
4. A HR-t a Cox-féle kockázatarányos modell alapján becsülték meg, a kezelést független változóként alkalmazva és az IxRS rétegezési faktorokkal rétegezve. Eldöntetlen esetekben Efron-módszert alkalmaztak.
5. + = cenzorált megfigyelések.

Az alcsoportok rétegezési faktorok szerinti elemzésében (MPVI vagy EHS vagy mindkettő jelenléte vagy hiánya, ECOG PS 0 vagy 1, testtömeg <60 kg vagy ≥60 kg, valamint régió) és a HR következetesen a lenvatinib számára mutattak előnyt a szorafenibbel szemben, kivéve a nyugati régiót [HR: 1,08 (95%-os CI: 0,82; 1,42)], EHS nélküli betegeket [HR: 1,01 (95%-os CI: 0,78; 1,30)] és az MPVI, EHS vagy mindkettő nélküli betegeket [HR: 1,05 (0,79; 1,40)]. Az alcsoportelemzések eredményeit óvatossággal kell értelmezni.

A kezelés medián időtartama 5,7 hónap volt (Q1: 2,9; Q3: 11,1) a lenvatinibcsoportban és 3,7 hónap (Q1: 1,8; Q3: 7,4) a szorafenibcsoportban.

A REFLECT vizsgálat során mindkét vizsgálati csoportban az OS mediánja körülbelül 9 hónappal hosszabb volt azoknál a betegeknél, akik kaptak daganatellenes terápiát a kezelést követően, mint azoknál, akik nem. A lenvatinibcsoportban az OS mediánja 19,5 hónap volt (95%-os CI: 15,7; 23,0) azoknál a résztvevőknél, akik a kezelés után részesültek daganatellenes terápiában (43%), míg 10,5 hónap (95%-os CI: 8,6; 12,2) volt azoknál, akik nem. A szorafenibcsoportban az OS mediánja 17,0 hónap volt (95%-os CI: 14,2, 18,8) azoknál a résztvevőknél, akik a kezelés után részesültek daganatellenes terápiában (51%), míg 7,9 hónap (95%-os CI: 6,6; 9,7) volt azoknál, akik nem. A medián OS hozzávetőlegesen 2,5 hónappal hosszabb volt a lenvatinibcsoportban, mint a szorafenibcsoportban a résztvevők mindkét alcsoportjában (kaptak vagy nem kaptak kezelés utáni rákellenes terápiát).

Endometrium carcinoma

A pembrolizumabbal való kombinációban alkalmazott lenvatinib hatásosságát vizsgálták a 309-es elnevezésű randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálatban, amit előrehaladott EC-ben szenvedő, korábban legalább egy alkalommal bármilyen protokoll szerint (beleértve a neoadjuváns és az adjuváns kezelést is) platinaalapú kemoterápiában részesült betegek bevonásával végeztek. A résztvevők korábban maximum összesen két platinaalapú terápiát kaphattak,

azzal a kikötéssel, hogy közülük az egyiknek neoadjuváns vagy adjuváns kezelésnek kellett lennie. A vizsgálat nem vont be endometriális sarcomában (beleértve a carcinosarcomát is) szenvedő betegeket, továbbá olyan betegeket, akik aktív autoimmun betegségben szenvedtek vagy más betegség miatt immunszuppressziót igényelnek. A randomizációt validált IHC-teszt segítségével meghatározott, MMR-státusz (dMMR vagy pMMR [nem dMMR]) szerint rétegezték. A pMMR réteget tovább rétegezték ECOG-teljesítménystátusz, földrajzi terület és a korábbi medencét érintő besugárzás szerint. A betegeket 1:1 arányban a következő kezelési karok egyikébe randomizálták:

- naponta egyszer 20 mg lenvatinib szájon át 3 hetente intravénásan adagolt 200 mg pembrolizumab-készítménnyel kombinációban;
- a vizsgáló választása szerint vagy doxorubicin 60 mg/m² dózisban, 3 hetente, vagy paklitaxel 80 mg/m² dózisban, hetente, 3 héten keresztül, majd 1 hét szünet.

A lenvatinibbel és pembrolizumabbal való kezelés addig tartott, amíg a RECIST 1.1 verzió szerint meghatározott és az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alapján ellenőrzött betegségprogressziót, elfogadhatatlan mértékű toxicitást vagy – a pembrolizumab esetén – a maximális 24 hónapot el nem érték. A vizsgálati kezelést a RECIST által meghatározott betegségprogresszió túl akkor volt engedélyezett beadni, ha a kezelő vizsgálóorvos megítélése szerint a beteg klinikai előnyökre tett szert és a kezelést tolerálta. A RECIST által meghatározott betegségprogresszió után a lenvatinibbel és pembrolizumabbal kezelt betegek közül összesen 121/411 (29%) beteg kapott továbbra is vizsgálati terápiát. A posztprogressziós terápia medián időtartama 2,8 hónap volt. A daganatstátuszt 8 hetente értékelték.

Összesen 827 beteget vontak be és randomizáltak vagy a pembrolizumabbal kombinált lenvatinib- (n=411) csoportba, vagy a vizsgálatvezető választása szerinti doxorubicin- (n=306) vagy paklitaxel- (n=110) csoportba. A betegek kiindulási jellemzői a következők voltak: medián életkor 65 év (tartomány: 30-86), 50% 65 éves vagy idősebb; 61% fehér bőrű, 21% ázsiai és 4% fekete bőrű; ECOG PS 0 (59%) vagy 1 (41%), és 84%-nak volt pMMR tumorstátusza és 16%-nak dMMR tumorstátusza. Hisztológiai altípusok: endometrioid carcinoma (60%), savós (26%), világossejtes carcinoma (6%), vegyes (5%) és egyéb (3%). A 827 beteg mindegyike korábban szisztémás terápiában részesült az EC kezelésére: 69% kapott egy, 28% kettő és 3% három vagy több korábbi szisztémás kezelést. A betegek 37%-a csak korábbi neoadjuváns vagy adjuváns kezelést kapott.

A vizsgálati kezelés időtartamának medián értéke 7,6 hónap volt (tartomány: 1 nap-26,8 hónap). A lenvatinib-expozíció medián időtartama 6,9 hónap volt (tartomány: 1 nap-26,8 hónap).

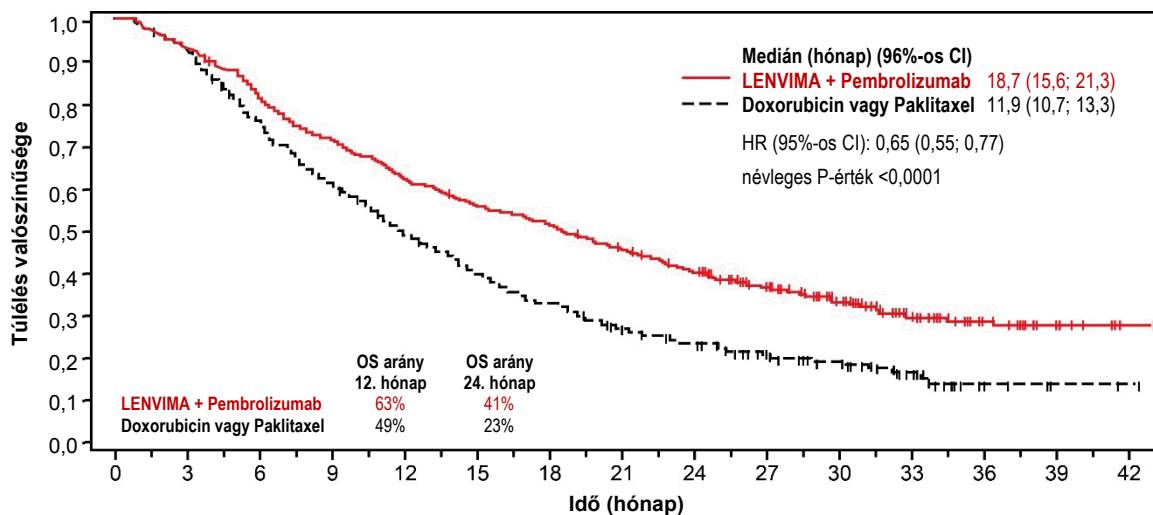
Az elsődleges hatásossági végpontok közé tartozott az OS és a PFS (RECIST 1.1 segítségével történő, BICR értékelés alapján). A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az ORR, a RECIST 1.1 segítségével történő BICR értékelés alapján. Az előre meghatározott időközi elemzés során, 11,4 hónapos medián utánkövetési idővel (tartomány: 0,3–26,9 hónap), a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és a PFS tekintetében az „all-comer” populációban.

Az MMR alcsoportok hatásossági eredményei összhangban voltak a vizsgálat összesített eredményeivel.

Az előre meghatározott végleges OS-elemzést, az időközi elemzéshez képest körülbelül 16 hónapos további utánkövetési idővel (a teljes utánkövetési idő medián értéke 14,7 hónap [tartomány: 0,3–43,0 hónap]), a multiplicitásra történő korrekció nélkül végezték el. Az „all-comer” populációra vonatkozó hatásossági eredményeket a 9. táblázat összesíti. A végleges OS és az időközi PFS elemzéshez tartozó Kaplan–Meier-görbék pedig a 3., illetve 4. ábrán láthatók.

9. táblázat: Hatásossági eredmények endometrium carcinoma esetén, a 309-es vizsgálatban		
Végpont	LENVIMA pembrolizumabbal N=411	Doxorubicin vagy paklitaxel N=416
OS		
Eseményt mutató betegek száma (%)	276 (67%)	329 (79%)
Medián érték hónapokban (95%-os CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
P-érték ^b	<0,0001	
PFS^d		
Eseményt mutató betegek száma (%)	281 (68%)	286 (69%)
Medián érték hónapokban (95%-os CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
P-érték ^c	<0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95%-os CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Teljes válasz	7%	3%
Részleges válasz	25%	12%
P-érték ^f	<0,0001	
Válasz időtartama^d		
Medián érték hónapokban ^g (tartomány)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)
^a	A stratifikált Cox regressziós modell alapján	
^b	Egyoldalas névleges p-érték a stratifikált log-rank teszt alapján (végső elemzés). A 11,4 hónapos medián utánkövetési idővel (tartomány: 0,3–26,9 hónap) végzett, előre meghatározott időközi OS-elemzés során – a lenvatinib és a pembrolizumab kombinációját a doxorubicinnel vagy paklitaxellel összehasonlítva – statisztikailag szignifikáns szuperioritást értek el az OS tekintetében (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,51; 0,75] p-érték <0,0001).	
^c	Egyoldalú p-érték a stratifikált log-rank teszt alapján	
^d	Az előre meghatározott időközi elemzésnél	
^e	Válasz: Teljes válaszként vagy részleges válaszként megerősített legjobb objektív válasz	
^f	A Miettinen és Nurminen módszer alapján, az ECOG teljesítménystátusz, földrajzi terület és medencét érő besugárzási előzmények szerint stratifikálva.	
^g	A Kaplan–Meier-becslés alapján	

3. ábra Kaplan–Meier-görbék a teljes túlélésre, 309-es vizsgálat*

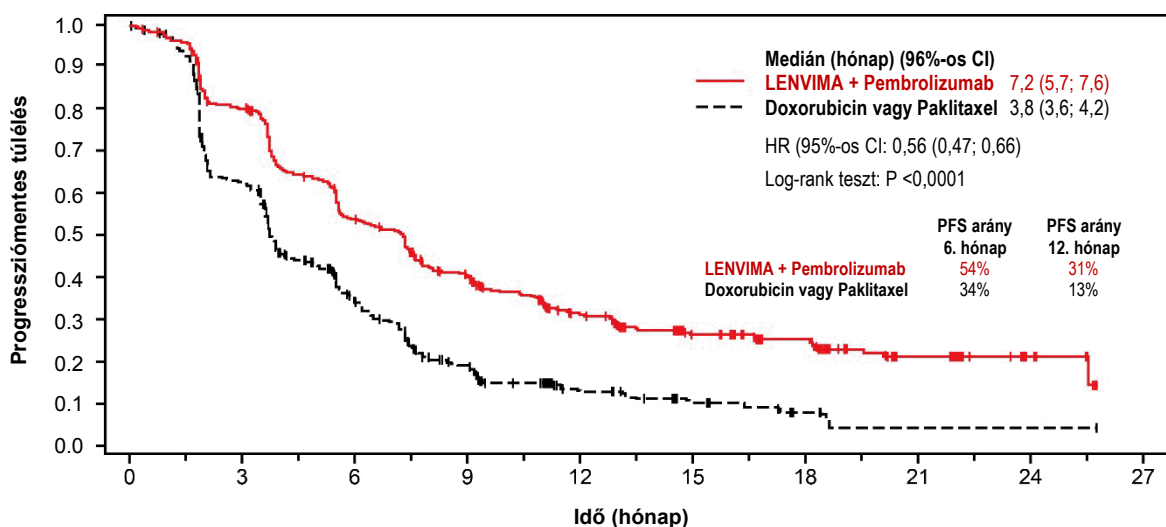


Kockázatnak kitétt betegek száma:

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

*A protokollban meghatározott végső elemzés alapján

4. ábra Kaplan–Meier-görbék a progressziómentes túlélésre, 309-es vizsgálat



Kockázatnak kitétt betegek száma:

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

A QT-intervallum megnyúlása

A lenvatinib egyszeri 32 mg-os dózisa egészséges önkéntesekkel végzett részletes QT-vizsgálatok eredményei alapján nem nyújtja meg a QT/QTc-intervallumot, ugyanakkor a lenvatinibbel kezelt betegeknek nagyobb előfordulási gyakorisággal számoltak be a QT/QTc-intervallum megnyúlásáról, mint placebóval kezelt betegeknek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a lenvatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a radioaktív jódra refrakter differenciált pajzsmirigy carcinoma, a hepatocellularis carcinoma (HCC) és az endometrium carcinoma (EC) kezelésében

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lenvatinib farmakokinetikai paramétereinek vizsgálatát egészséges felnőtt vizsgálati alanyok, valamint beszűkült májműködésű, beszűkült veseműködésű, illetve solid tumorban szenvedő felnőtt vizsgálati alanyok bevonásával végezték.

Felszívódás

Oralis alkalmazása után a lenvatinib gyorsan felszívódik, a t_{max} általában a dózis bevitelét követő 1-4 óra elteltével figyelhető meg. A táplálék nincs hatással a felszívódás mértékére, de lassítja a felszívódás sebességét. Egészséges vizsgálati alanyoknak étkezés közben beadva, a plazma csúcskoncentrációja 2 órával később alakul ki. Az abszolút biohasznosulást emberben nem határozták meg, ugyanakkor egy tömegegyensúlyi vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy ez nagyságrendileg 85%-os. A lenvatinib jó orális biohasznosulást mutatott kutyáknál (70,4%) és majmoknál (78,4%).

Eloszlás

In vitro a lenvatinib humán plazmaproteinekhez való kötődése nagy mértékű, 98-99% között mozog (0,3–30 mikrogramm/ml, mezilát). A kötődés nagyrészt albuminhoz történik, kisebb mértékben pedig alfa1-savas glikoproteinhez és gamma-globulinhoz.

In vitro a lenvatinib vér-/plazmakoncentrációjának aránya 0,589–0,608 (0,1–10 mikrogramm/ml, mezilát) között mozgott.

A lenvatinib a P-gp és a BCRP szubsztrátja. A lenvatinib nem szubsztrátja az OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K illetve az epesót szállító BSEP proteineknek.

Betegeknél az első dózis látszólagos eloszlási térfogatának (V_z/F) mediánja 50,5 l és 92 l között mozgott, és 3,2 mg-tól 32 mg-ig általában konzisztens volt a dóziscsoportokban. Az analóg medián látszólagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (V_z/F_{ss}) általában szintén konzisztens volt, és 43,2 l és 121 l között mozgott.

Biotranszformáció

In vitro a citokróm P450 3A4 bizonyult a lenvatinib P450-mediált metabolizmusában túlnyomórészt (>80%) szerepet játszó izoformának. *In vivo* adatok ugyanakkor azt mutatták, hogy a nem-P450-mediált anyagcsereutak a lenvatinib teljes metabolizmusának jelentős részét teszik ki. Következésképpen *in vivo* a CYP 3A4-induktorok és –inhibitorok minimális hatást fejtettek ki a lenvatinib-expozícióra (lásd 4.5 pont).

Humán máj mikroszómákban a lenvatinib demetilált formáját (M2) azonosították fő metabolitként. A humán székletben jelen lévő fő metabolit az M2', amely az M2-ből képződik, valamint az M3', amely a lenvatinibből képződik, aldehid-oxidáz által.

A dózis beadása után 24 órán át gyűjtött plazmamintákból készített plazma radiokromatogramokban a lenvatinib tette ki a radioaktivitás 97%-át, míg az M2 metabolitnak volt tulajdonítható további 2,5%. Az $AUC_{(0-inf)}$ alapján a lenvatinib az összradioaktivitás 60%-át tette ki a plazmában, és 64%-át a vérben.

Humán tömeg egyensúlyi/exkréciós vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a lenvatinib nagymértékben metabolizálódik az emberi szervezetben. Az emberben észlelt fő anyagcsereutak az aldehid-oxidáz általi oxidáció, a CYP3A4 általi demetiláció, a glutationnal való konjugáció az *O*-aril csoport (klór-fenil molekularész) eliminációjával, valamint ezen anyagcsereutak kombinációi, amelyeket további biotranszformációk (például glükuronidáció, a glutation molekularész hidrolízise, a cisztein molekularész degradációja és a ciszteinil-glicin és cisztein konjugátumok átrendeződése, majd dimerizációja) követnek. Ezek az *in vivo* anyagcsereutak összhangban vannak a humán biológiai anyagokkal végzett *in vitro* vizsgálatok során kapott adatokkal.

In vitro transzporter vizsgálatok

A következő transzporterek: OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 és BSEP tekintetében $IC_{50} > 50 \times C_{max, unbound}$ küszöbérték alkalmazásával a klinikailag releváns gátlás kizárható volt.

A lenvatinib minimális vagy semmilyen gátló hatást nem mutatott a P-gp-mediált és az emlőrákrezisztencia-fehérje- (breast cancer resistance protein, BCRP) mediált transzporttevékenységek tekintetében. A P-gp mRNS-ének expressziójában szintén nem figyeltek meg indukciót.

A lenvatinib minimális vagy semmilyen gátló hatást nem mutatott az OATP1B3-ra és a MATE2-K-ra. A lenvatinib gyengén gátolja a MATE1-et. Humán máj citoszolban a lenvatinib nem gátolta az aldehid-oxidáz aktivitást.

Elimináció

A C_{max} elérése után a plazmakoncentráció biexponenciális hanyatlást mutat. A lenvatinib átlagos terminális exponenciális felezési ideje körülbelül 28 óra.

Hat, solid tumorban szenvedő betegnél radioaktívan jelölt lenvatinib alkalmazását követően a radioaktivitás körülbelül kétharmada választódott ki a székkel, és egynegyede a vizelettel. Az exkrétumokban az M3 metabolit volt a túlnyomórészt jelenlévő analit (a dózis körülbelül 17%-a), amit az M2' (a dózis körülbelül 11%-a) és az M2 metabolit (a dózis körülbelül 4,4%-a) követett.

Linearitás/nem-linearitás

Dózisarányosság és akkumuláció

Solid tumorban szenvedő betegeknél, akik a lenvatinib egyszeri vagy ismételt dózisait kapták naponta egyszer, a lenvatinib-expozíció (C_{max} és AUC) az alkalmazott dózissal egyenesen arányosan növekedett a napi egyszeri 3,2 mg-tól 32 mg-ig terjedő dózistartományban.

Dinamikus egyensúlyi állapotban a lenvatinib minimális akkumulációt mutat. Ebben a tartományban a medián akkumulációs index (Rac) 0,96 (20 mg) és 1,54 (6,4 mg) között mozgott. A Rac értéke enyhe és közepes májkárosodásban szenvedő HCC-s betegeknél hasonló volt az egyéb szolid tumoroknál jelentettekhez.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A lenvatinib farmakokinetikáját 6, enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepes fokú (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alany bevonásával vizsgálták 10 mg-os egyszeri dózis beadását követően. Az 5 mg-os adagot 6, súlyos fokú májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh C stádium) vizsgálati alany esetében értékelték. Nyolc egészséges, azonos demográfiai adatokkal rendelkező vizsgálati alany szolgált kontrollként, ők 10 mg-os dózist kaptak. A lenvatinib-expozíció a dózissal korrigált AUC_{0-t} és AUC_{0-inf} adatok alapján a normál expozíció 119%-a volt enyhe, 107%-a

közepes és 180%-a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál. Megállapították, hogy a májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a plazmában a plazmafehérjékhez való kötődés hasonló volt, mint a nekik megfelelő egészséges alanyoknál, és nem észleltek koncentrációfüggőséget. Az adagolásra vonatkozó ajánlást lásd a 4.2 pontban.

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a Child–Pugh B (közepes májkárosodás, 3 beteget kezeltek Lenvimával a pivotális vizsgálatban) besorolású HCC-s betegeknél, és nincsenek rendelkezésre álló adatok Child–Pugh C (súlyos májkárosodás) besorolású HCC-s betegeknél. A lenvatinib elsődlegesen a májon keresztül eliminálódik, ezekben a betegpopulációkban magasabb lehet az expozíció.

A medián felezési idő hasonló volt az enyhe, közepes és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő, valamint a normál májműködésű vizsgálati alanyoknál, és 26-31 óra volt. A lenvatinib-dózis vizetben kiválasztódott részének százalékos aránya valamennyi kohorszban alacsony volt (<2,16% a kezelési kohorszokban).

Vesekárosodás

A lenvatinib farmakokinetikáját 6, enyhe, közepes, illetve súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál értékelték 24 mg-os egyszeri dózis alkalmazását követően, és 8 egészséges, hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező vizsgálati alanyával hasonlították össze. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyokat nem vizsgáltak.

A lenvatinib-expozíció az AUC_{0-inf} adatok alapján a normál expozíció 101%-a volt enyhe, 90%-a közepes és 122%-a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál. Megállapították, hogy vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a plazmában a plazmafehérjékhez való kötődés hasonló volt, mint a nekik megfelelő egészséges alanyoknál, és nem észleltek koncentrációfüggőséget. Az adagolásra vonatkozó ajánlást lásd a 4.2 pontban.

Kor, nem, testtömeg, rassz

Naponta egyszer 24 mg-ig terjedő dózisokban lenvatinibbel kezelt betegek populációs farmakokinetikai elemzése alapján a kor, a nem, a testtömeg és a rassz (japán vs. egyéb, fehér bőrű vs. egyéb) nem gyakorolt klinikailag releváns hatást a clearance-re (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek vizsgálatot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A lenvatinib ismételt dózisú (legfeljebb 39 hétig tartó) toxicitási vizsgálatok során patkányban, kutyában és cynomolgus majmokban a várt farmakológiai hatásokkal összefüggésben álló toxikológiai elváltozásokat idézett elő különféle szervekben és szövetekben, köztük glomerulopathiát, testicularis hypocellularitást, ovarialis follicularis atresiát, gastrointestinalis elváltozásokat, csontelváltozásokat, a mellékvesét érintő elváltozásokat (patkány és kutya) és az artériákat érintő elváltozásokat (az artéria fibrinoid necrosisát, mediadegenerációt vagy -vérzést). Patkányoknál, kutyáknál és majmoknál hepatotoxicitás tüneteivel társuló emelkedett transzaminázszinteket is megfigyeltek. Négy hetes felépülési időszak leteltével a toxikológiai elváltozások reverzibilitása volt megfigyelhető valamennyi vizsgált állatfaj esetében.

Genotoxicitás

A lenvatinib nem volt genotoxikus hatású.

Karcinogenitási vizsgálatokat a lenvatinibbel nem végeztek.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

A termékenységre kifejtett hatás értékelésére nem végeztek specifikus állatkísérleteket a lenvatinibbel. Ugyanakkor a maximális tolerálható humán dózis mellett (az AUC alapján) várható klinikai expozíció 11–15-szörösének (patkány), illetve 0,6–7-szeresének (majom) megfelelő expozíciók mellett testicularis elváltozásokat (a ductus seminiferus epitheliumának hypocellularitását) és ovarialis elváltozásokat (follicularis atresia) figyeltek meg az állatoknál. Ezek az elváltozások 4 hetes felépülési időszak leteltével reverzibilisnek bizonyultak.

A lenvatinib organogenezis alatti alkalmazása embriofetális és teratogénitást idézett elő patkányban (főtális külső és skeletalis rendellenességek) a maximálisan tolerálható humán dózis mellett létrejövő klinikai expozíciónál (az AUC alapján) alacsonyabb expozíciók mellett, valamint nyulaknál (főtális külső, visceralis vagy skeletalis rendellenességek) a testfelület alapján, mg/m²-ben kifejezett maximálisan tolerálható humán dózis mellett. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a lenvatinib teratogén potenciállal rendelkezik, amely valószínűleg a lenvatinib, mint antiangiogén szer farmakológiai hatásával állnak összefüggésben.

A lenvatinib és metabolitjai kiválasztódnak a patkány tejébe.

Juvenilis állatokkal végzett toxicitási vizsgálatok

Juvenilis patkányoknál, amelyeknél a 7. vagy 21. életnapon kezdték az adagolást, a mortalitás volt a dóziskorlátozó toxicitás, amely ahhoz az expozícióhoz képest, amely mellett kifejlett patkányoknál mortalitás figyelhető meg, a 7. napon megkezdett adagolás esetében 125-ször, míg a 21. napon megkezdett adagolás esetében 12-szer alacsonyabb expozíció mellett jelentkezett, azt jelezve, hogy fiatalabb életkorban fokozottabb a toxicitással szembeni érzékenység. Ezért a mortalitás vélhetően a primer duodenalis elváltozásokkal összefüggő szövődményeknek tulajdonítható, amelyekhez esetlegesen hozzájárulhatnak az éretlen célszerveket érintő további toxikus hatások.

A lenvatinib toxicitása fiatalabb patkányoknál (amelyeknél az adagolást a 7. életnapon kezdték) kifejezettebb volt, mint azoknál, amelyeknél a 21. életnapon kezdték az adagolást, és a mortalitás, valamint bizonyos toxikus hatások juvenilis patkányoknál korábban voltak megfigyelhetőek 10 mg/kg mellett, mint az ugyanezen dózisszinttel kezelt kifejlett patkányoknál. A növekedésbeli elmaradás, a testi fejlődés következményes késése és a farmakológiai hatásoknak tulajdonítható elváltozások (metszőfogak, femur [epiphysis fuga], vese, mellékvese és duodenum) szintén megfigyelhetőek voltak juvenilis patkányoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Kalcium-karbonát

Mannit

Mikrokristályos cellulóz

Hidroxipropil-cellulóz

Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz

Talkum

Kapszulahéj

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

Kálium-hidroxid

Propilén-glikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 db kapszulát tartalmazó poliamid/alumínium/PVC/alumínium buboréksomagolás. 30, 60 vagy 90 darab kemény kapszulát tartalmaz dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gondozók nem nyithatják fel a kapszulát a kapszula tartalmával való érintkezés elkerülése érdekében.

A szuszpenzió elkészítése és beadása:

- A szuszpenzió víz, almalé vagy tej felhasználásával készíthető el. Ha tápszondán keresztül adják be, akkor a szuszpenziót vízzel kell elkészíteni.
- Az előírt dózishoz megfelelő számú kapszulát (legfeljebb 5 kapszula) helyezze egy kis tartályba (kb. 20 ml [4 teáskanál] térfogatú) vagy egy orális fecskendőbe (20 ml); a kapszulákat ne törje vagy zúzza össze.
- Mérjen be 3 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe. Várjon 10 percet, amíg a kapszulahéj (külső felülszín) szétesik, majd keverje vagy rázza a keveréket 3 percig, amíg a kapszulák teljesen szétesnek.
 - Ha orális fecskendőt használ, zárja le a fecskendőt, vegye ki a dugattyút, és egy második fecskendővel vagy kalibrált cseppentővel adja hozzá a folyadékot az első fecskendőhöz, majd keverés előtt helyezze vissza a dugattyút.
- A tartály vagy az orális fecskendő teljes tartalmát alkalmazza. A szuszpenzió beadható a tartályból közvetlenül a szájba, vagy az orális fecskendőből közvetlenül a szájba vagy tápszondán keresztül.
- Ezután mérjen további 2 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe egy második fecskendő vagy cseppentő segítségével, keverje vagy rázza össze, és adja be. Ismétlje meg ezt a lépést legalább kétszer, illetve addig, amíg nem marad vissza látható maradvány, így biztosítva, hogy a gyógyszer teljes mennyisége beadásra kerül.

Megjegyzés: A kompatibilitást polipropilén fecskendőkkel és legalább 5 F átmérőjű (polivinil-klorid vagy poliuretán cső), legalább 6 F átmérőjű (szilikon cső) és legfeljebb 16 F átmérőjű (polivinil-klorid, poliuretán vagy szilikon cső) tápszondákkal igazolták.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

LENVIMA 4 mg kemény kapszula

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

LENVIMA 10 mg kemény kapszula

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 28.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. május 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu>.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LENVIMA 4 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula
60 db kemény kapszula
90 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1002/001 (30 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)
EU/1/15/1002/003 (60 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)
EU/1/15/1002/004 (90 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

LENVIMA 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

LENVIMA 4 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LENVIMA 10 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula
60 db kemény kapszula
90 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsoomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1002/002 (30 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)
EU/1/15/1002/005 (60 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)
EU/1/15/1002/006 (90 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

LENVIMA 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

LENVIMA 10 mg kemény kapszula
lenvatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Eisai

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

LENVIMA 4 mg kemény kapszula
LENVIMA 10 mg kemény kapszula
lenvatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a LENVIMA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LENVIMA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a LENVIMA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LENVIMA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LENVIMA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a LENVIMA?

A LENVIMA a lenvatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Önmagában alkalmazva súlyosbodó (progresszív) vagy előrehaladott pajzsmirigy-rák kezelésére szolgál felnőtteknél, amennyiben a radioaktív jóddal végzett kezelés nem segített a betegség megállításában.

A LENVIMA önmagában is alkalmazható a májrák (*hepatocellularis carcinoma*) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek a véráramban szétterjedő rákellenes szerekkel. A LENVIMA-t azok kapják, akiknek a májrákja szétterjed a szervezetében vagy nem lehet műtéttel eltávolítani.

A LENVIMA-t egy másik daganatellenes gyógyszerrel, a pembrolizumabbal együtt is lehet alkalmazni a méhnyálkahártya előrehaladott rosszindulatú betegségének (*endometrium karcinóma*) kezelésére olyan felnőtteknél, akiknél egy másik, a vérkeringésbe beadott daganatellenes gyógyszerrel történt korábbi kezelést követően a rosszindulatú sejtek szétterjedtek, és nem lehet sem műtéttel eltávolítani, sem besugárzással megszüntetni.

Hogyan hat a LENVIMA?

A LENVIMA gátolja a tirozin-kináz receptor (RTK) nevű fehérjék hatását, amelyek a sejtek oxigén- és tápanyagellátását biztosító, és azok szaporodását segítő új vérerek kifejlődésében játszanak szerepet. Ezek a fehérjék nagy mennyiségben lehetnek jelen a ráksejtekben, és hatásuk LENVIMA-val történő gátlása lassíthatja a ráksejtek szaporodásának és a daganat növekedésének ütemét, és segíthet a rák növekedéséhez szükséges vérellátás elzárásában.

2. Tudnivalók a LENVIMA szedése előtt

Ne szedje a LENVIMA-t:

- ha allergiás a lenvatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat (lásd alább a „Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás” című pontot).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LENVIMA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha magas a vérnyomása;
- ha Ön fogamzóképes korban lévő nő (lásd alább a „Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás” című pontot);
- ha kórelőzményében szívproblémák vagy szélütés (sztrók) szerepel;
- ha máj- vagy vesebetegsége van;
- ha a közelmúltban műtéten vagy sugárkezelésen esett át;
- ha műtéti beavatkozáson fog átesni. Kezelőorvosa fontolóra veheti a LENVIMA leállítását, ha nagyobb műtéti beavatkozást fognak végezni Önnél, ugyanis a LENVIMA befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ha megállapították, hogy a sebe megfelelően gyógyul, újrakezdehetik a LENVIMA-kezelést.
- ha elmúlt 75 éves;
- ha nem a fehér bőrű vagy az ázsiai etnikai csoportba tartozik;
- ha 60 kg-nál alacsonyabb a testtömege;
- ha a kórelőzményében sipoly (kóros összeköttetés) szerepel, amely fennállhat két különböző szerv között, vagy vezethet egy szervből a bőrre;
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- a szájban, fogakban és/vagy állkapocsban jelenleg fellépő vagy korábban jellemző fájdalom, duzzanat, vagy sebek a szájban, zsibbadás vagy olyan érzés az állkapocsban, mintha az nehezen mozogna, vagy valamelyik fog kilazulása. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a LENVIMA-kezelés megkezdése előtt menjen el egy fogászati ellenőrző vizsgálatra, mivel a LENVIMA-val kezelt betegeknél az állkapocscsont károsodásáról (oszteonekrózis) érkeztek jelentések. Amennyiben invazív fogászati kezelésre vagy fogászati műtétre van szüksége, tájékoztassa fogorvosát, hogy LENVIMA-val kezelik. Ez különösen fontos, ha biszfoszfonátokat (csontproblémák megelőzésére és kezelésére adott gyógyszerek) is kap vagy kapott korábban.
- ha jelenleg csonttritkulás kezelésére szolgáló gyógyszereket kap (antireszorptív gyógyszerek), vagy az érfejlődést befolyásoló rákgyógyszereket (angiogenezis-gátlókat) kap, vagy korábban ilyeneket kapott, mivel emiatt az állkapocscsont károsodásának kockázata nagyobb lehet.

A LENVIMA szedése előtt kezelőorvosa bizonyos vizsgálatokat végeztethet, például a vérnyomása ellenőrzésére, valamint vérvizsgálatokat a máj- és veseműködése ellenőrzésére, valamint annak megállapítására, hogy alacsony-e a sók szintje vagy magas-e a pajzsmirigy serkentő hormon szintje a vérében. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel ezeknek a vizsgálatoknak az eredményét, és eldönti, hogy adható-e Önnek a LENVIMA. A mellékhatások fokozott kockázata miatt szükség lehet más gyógyszerekkel végzett további kezelésre, a LENVIMA alacsonyabb adagjának alkalmazására vagy különleges ellátásra.

Ha nem biztos benne, hogy a fentiek vonatkozik-e Önre, a LENVIMA szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

A LENVIMA alkalmazása gyermekek és serdülők számára nem javasolt. A LENVIMA hatásai 18 évnél fiatalabb betegeknél nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a LENVIMA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a gyógynövénykészítmények és a vény nélkül kapható gyógyszerek is.

Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Amennyiben Ön teherbe eshet, alkalmazzon nagy hatékonyságú fogamzásgátlást a gyógyszer szedése alatt és a kezelés befejezése után még legalább egy hónapon át. Mivel nem ismert, hogy a LENVIMA csökkentheti-e a szájon át szedhető fogamzásgátló tabletták hatását, ha Ön ezt a fogamzásgátló módszert szokta alkalmazni, akkor gondoskodnia kell kiegészítő mechanikus fogamzásgátló módszer, például méhnyaksapka vagy gumióvszer használatáról, ha szexuális életet él a LENVIMA-kezelés alatt.
- Ne szedje a LENVIMA-t, ha a kezelés alatt terhességet tervez. Erre azért van szükség, mert a készítmény súlyosan károsíthatja a gyermeket.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esik a LENVIMA-kezelés alatt. Kezelőorvosa segíteni fog Önnek annak eldöntésében, hogy a kezelést abba kell-e hagyni.
- Ne szoptasson, ha LENVIMA-t szed. Erre azért van szükség, mert a gyógyszer bejut az anyatejbe, súlyosan károsíthatja a szoptatott gyermeket.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LENVIMA mellékhatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha szédül vagy fáradtnak érzi magát.

3. Hogyan kell szedni a LENVIMA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni?

Pajzsmirigyirák

- A LENVIMA ajánlott napi adagja rendszerint 24 mg naponta egyszer (2 db 10 mg-os és 1 db 4 mg-os kapszula).
- Amennyiben Önnek súlyos máj- vagy vesebetegsége van, az ajánlott dózis 14 mg naponta egyszer (1 db 10 mg-os és 1 db 4 mg-os kapszula).
- Kezelőorvosa csökkentheti adagját, ha a mellékhatások problémát okoznak Önnek.

Májrák

- A LENVIMA ajánlott dózisa attól függ, hogy a kezelés első megkezdésekor mennyi az Ön testsúlya. A dózis rendszerint 12 mg naponta egyszer (3 db 4 mg-os kapszula) 60 kg vagy annál nagyobb testsúly esetén, illetve 8 mg naponta egyszer (2 db 4 mg-os kapszula) 60 kg alatti testsúlynál.
- Kezelőorvosa csökkentheti adagját, ha a mellékhatások problémát okoznak Önnek.

Méhnyálkahártya rosszindulatú betegsége

- A LENVIMA ajánlott adagja 20 mg naponta egyszer (két 10 mg-os kapszula) pembrolizumabbal való kombinációban. A pembrolizumabot kezelőorvosa adja be Önnek a vénájába adott injekcióban: vagy három hetente 200 mg-ot, vagy hat hetente 400 mg-ot.
- Kezelőorvosa csökkentheti az adagot, ha Önnek problémát okoznak a mellékhatások.

A gyógyszer bevétele

- A kapszula bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.
- Ne nyissa ki a kapszulát, hogy elkerülje a kapszula tartalmával való érintkezést.
- Egészen, vízzel nyelje le a kapszulát. Ha a kapszulát nem tudja egészben lenyelni, víz, almale vagy tej felhasználásával folyékony keveréket is készíthet. A folyékony keveréket szájon át vagy tápszondán keresztül lehet adni. Ha tápszondán keresztül alkalmazzák, akkor a folyékony keveréket vízzel kell elkészíteni. Ha az elkészítéskor nem használják fel, a folyékony keverék fedett tartályban tárolható, és hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb

24 órán keresztül tartható el. A hűtőszekrényből való kivételt követően 30 másodpercig rázza fel a folyékony keveréket. Ha a folyékony keveréket az elkészítéstől számított 24 órán belül nem használják fel, ki kell dobni.

A folyékony keverék elkészítése és beadása:

- Az előírt adagnak megfelelő számú kapszulát (legfeljebb 5 kapszula) helyezze egy kis tartályba (kb. 20 ml [4 teáskanál] térfogatú) vagy egy orális fecskendőbe (20 ml); a kapszulákat ne törje vagy zúzza össze.
- Mérjen be 3 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe. Várjon 10 percet, amíg a kapszulahéj (külső felülszín) szétesik, majd keverje vagy rázza a keveréket 3 percig, amíg a kapszulák teljesen szétesnek.
 - Ha a folyékony keveréket orális fecskendőben készíti el, zárja le a fecskendőt, vegye ki a dugattyút, és egy második fecskendővel vagy kalibrált cseppentővel adja hozzá a folyadékot az első fecskendőhöz, majd keverés előtt helyezze vissza a dugattyút.
- Igya meg a folyékony keveréket a tartályból, vagy használjon orális fecskendőt, hogy közvetlenül a szájba vagy tápszondán keresztül alkalmazhassa.
- Ezután mérjen további 2 ml folyadékot a tartályba vagy az orális fecskendőbe egy második fecskendő vagy cseppentő segítségével, keverje vagy rázza össze, és adja be. Ismételje meg ezt a lépést legalább kétszer, illetve addig, amíg nem marad vissza látható maradvány, így biztosítva, hogy a gyógyszer teljes mennyiségét beveszi.
- A kapszulát minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegye be.

Meddig kell szedni a LENVIMA-t?

Ezt a gyógyszert általában addig kell szedni, amíg előnyös a gyógyulás szempontjából.

Ha az előírtnál több LENVIMA-t vett be

Ha az előírtnál több LENVIMA-t vett be, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a LENVIMA-t

Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott dózis pótlására.

Attól függ, hogy mit kell tenni, ha elfelejtette bevenni az adagot, hogy mennyi idő van hátra a következő dózis beviteléig.

- Ha 12 óra vagy hosszabb idő van hátra a következő dózis beviteléig: vegye be a kimaradt adagot, amint eszébe jut. Ezután a következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha kevesebb mint 12 óra van hátra a következő adagig: ne vegye be a kihagyott adagot. Ezután a következő adagot a szokásos időben vegye be.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

- zsibbadás vagy gyengeség érzése az egyik testfélben, erős fejfájás, görcsroham, zavartság, beszédzavar, látásproblémák vagy szédülés – ezek szélütés (sztrók), agyvérzés vagy súlyos vérnyomás-emelkedés agyi hatásainak tünetei lehetnek;
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi nyomásérzés, a karokban, a hátban, a nyakban vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, légszomj, gyors vagy szabálytalan szívverés, köhögés, az ajkak, illetve az ujjak kékes elszíneződése, erős fáradtságérzés – ezek szívprobléma, a tüdőben kialakult vérrög vagy annak tünetei lehetnek, hogy tüdejéből levegő szívárog a mellkasába, így a tüdő nem képes kitágulni;
- erős hasi fájdalom – ez a bélfal átlukadásának vagy sipoly keletkezésének következménye lehet (sipoly: lyuk a bélfalon, amely egy csőszerű járaton keresztül összeköttetésben van egy másik testrészszel vagy a bőrrel);

- fekete, szurokszerű vagy véres széklet, illetve vér felkőhögése – ezek belső vérzés tünetei lehetnek;
- sárga bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság) vagy álmoság, zavartság, koncentrációs zavar – ezek májproblémák jelei lehetnek;
- hasmenés, hányinger és hányás – ezek nagyon gyakori mellékhatások, amelyek súlyosakká válhatnak, amennyiben kiszáradást okoznak, ez pedig veseelégtelenséghez vezethet. Kezelőorvosa tud Önnek gyógyszert adni ezen mellékhatások mérséklésére.
- a szájban, fogakban és/vagy állkapocsban fellépő fájdalom, duzzanat vagy sebek a szájban, zsibbadás vagy olyan érzés az állkapocsban, mintha az nehezen mozogna, vagy valamelyik fog kilazulása – ezek a tünetek az állkapocscsont károsodásának (állkapocs oszteonekrózis) a jelei lehetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiekben ismertetett mellékhatások bármelyikét észleli.

A gyógyszernek önmagában szedve a következő mellékhatásai lehetnek:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- magas vagy alacsony vérnyomás;
- étvágytalanság vagy testtömeg-csökkenés;
- hányinger és hányás, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar;
- fáradtság vagy gyengeségérzés;
- rekedtség;
- a lábak feldagadása;
- bőrkiütés;
- szájszárazság, szájüregi fájdalom vagy gyulladás, furcsa ízérzet;
- ízületi fájdalom vagy izomfájdalom;
- szédülés;
- hajhullás;
- vérzés (leggyakrabban orrvérzés, de más típusú vérzések is, például a vizeletben megjelenő vér, véraláfutások keletkezése, az ínypól vagy bélfalból származó vérzés);
- alvásproblémák;
- vizeletvizsgálat során észlelt kóros fehérjeszint (magas) és húgyúti fertőzések (gyakoribb vizeletürítés és fájdalmas vizelet);
- fejfájás;
- hátfájás;
- fájdalmas, vörös, duzzadt bőr a kezeken és a lábakon (kéz-láb szindróma: palmáris-plantáris eritrodizesztézia);
- pajzsmirigy-alulműködés (fáradékonyság, testtömeg-gyapodás, székrekedés, fázás, száraz bőr);
- vizeletvizsgálat során észlelt eltérés a káliumszintben (alacsony) és kalciumszintben (alacsony);
- a fehérvérsejtek számának csökkenése;
- a májfunkció vizeletvizsgálati eredményeinek változásai;
- a vér alacsony vérelemezkeszáma, ami véraláfutáshoz és nehézkes sebgyógyuláshoz vezethet;
- eltérések a vér magnéziumszintjét (alacsony), a koleszterinszintet (magas), valamint a pajzsmirigy stimuláló hormon szintjét (magas) jelző vizeletvizsgálati eredményekben;
- eltérések a veseműködést és a veseelégtelenséget jelző vizeletvizsgálati eredményekben;
- a lipáz- és amilázszint (az emésztésben szerepet játszó enzimek) emelkedése.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szervezet folyadéktartalmának csökkenése (kiszáradás);
- szívdobogásérzés;
- száraz bőr, a bőr megvastagodása és viszketése;
- felfúvódásérzés vagy nagy mennyiségű bélgáz;
- szívproblémák vagy vérrögök a tüdőben (légzési nehézség, mellkasi fájdalom) vagy egyéb szervekben;

- májelégtelenség;
- álmoság, zavartság, koncentrációs zavar, öntudatvesztés, amelyek a májelégtelenség jelei lehetnek;
- rossz közérzet;
- epehólyag-gyulladás;
- sztrók (agyi érkatasztrófa);
- végbélsipoly (kis járat, amely a végbélnyílás és a környező bőr között képződik).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas fertőzés vagy irritáció a végbélnyílás közelében;
- átmeneti agyi keringészavar (mini-sztrók);
- májkárosodás;
- erős fájdalom a has bal felső részén, ami lázzal, hidegrázással, hányingerrel és hányással járhat (lépinfarktus);
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sebgyógyulási zavarok;
- az állkapocscsont károsodása (oszteonekrózis);
- a vastagbél gyulladása (kolitisz);
- a mellékvesekéreg által termelt hormonok csökkent elválasztása.

Nem ismert (a következő mellékhatásokat a LENVIMA forgalomba hozatala óta jelentették, de jelentkezésük gyakorisága nem ismert)

- más típusú sipolyok (kóros összeköttetés a szervezetben, amely fennállhat két különböző szerv között, vagy a bőr és a bőr alatt fekvő képlet, például a torok és a légcső között). A tünetek attól függenek, hogy a sipoly hol helyezkedik el. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen új vagy szokatlan tünetet észlel, például nyeléskor jelentkező köhögést;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

Pembrolizumabbal együttesen adagolva a gyógyszernek a következő mellékhatásai lehetnek:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- vizeletvizsgálat során észlelt kóros fehérjeszint (magas) és húgyúti fertőzések (gyakoribb vizeletürítés és fájdalmas vizelet);
- a vér alacsony vérelemezkeszáma, ami véraláfutáshoz és sebgyógyulási nehézségekhez vezethet;
- a fehérvérsejtek számának csökkenése;
- a vörösvértestek számának csökkenése;
- pajzsmirigy-alulműködés (fáradékonyság, testtömeg-növekedés, székrekedés, a beteg fázik, száraz bőr) és a pajzsmirigy-stimuláló hormon szintjének megváltozása vérvizsgálatkor (magas);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a kalciumszintben (alacsony);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a káliumszintben (alacsony);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a koleszterinszintben (magas);
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a magnéziumszintben (alacsony);
- étvágytalanság vagy testtömegcsökkenés;
- szédülés;
- fejfájás;
- hátfájás;
- szájszárazság, szájjüregi fájdalom vagy gyulladás, furcsa ízérzet;
- vérzés (leggyakrabban orrvérzés, de más típusú vérzések is, például a vizeletben megjelenő vér, véraláfutások keletkezése, az ínyből vagy bélfalból származó vérzés);
- magas vérnyomás;
- rekedtség;
- hányinger és hányás, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom;
- emelkedett amidázsint (az emésztésben részt vevő enzim);
- emelkedett lipázsint (az emésztésben részt vevő enzim);

- vérvizsgálat során észlelt eltérés a májfunkcióban;
- vérvizsgálat során észlelt eltérés a vesefunkcióban;
- fájdalmas, vörös, duzzadt bőr a kezeken és a lábakon (kéz-láb szindróma: palmáris-plantáris eritrodizisztézia);
- bőrkiütés;
- ízületi fájdalom vagy izomfájdalom;
- fáradtság vagy gyengeségérzés;
- a lábak feldagadása.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szervezet folyadéktartalmának csökkenése (kiszáradás);
- alvásproblémák;
- szívdobogásérzés;
- alacsony vérnyomás;
- vérrögképződés a tüdőben (légzési nehézség, mellkasi fájdalom);
- a hasnyálmirigy gyulladása;
- puffadás vagy fokozott bélgázképződés;
- emésztési panaszok;
- epehólyag-gyulladás;
- hajhullás;
- veseelégtelenség;
- rossz közérzet;
- a vastagbél gyulladása (kolitisz);
- a mellékvesekéreg által termelt hormonok csökkent elválasztása.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás, zavartság, görcsroham és látászavarok;
- sztrók jelei, beleértve a test egyik oldalának zsibbadását vagy gyengeségét, súlyos fejfájás, görcsroham, zavartság, nehézségek a beszédben, megváltozott látás vagy szédülés;
- átmeneti agyi keringészavar (mini-sztrók);
- szívproblémák jelei, beleértve a mellkasi fájdalmat vagy nyomásérzést, a karok, a hát, a nyak vagy állkapocs fájdalma, légszomj, gyors vagy szabálytalan szívverés, köhögés, az ajkak vagy az ujjak kékes elszíneződése és erős fáradtságérzés;
- súlyos légzési nehézség és mellkasi fájdalom, amit a tüdőből a mellkasba szivárgó levegő okoz, így a tüdő nem tud felfújódni;
- a végbél fájdalmas fertőzése vagy irritációja;
- egy kis csatorna, amely a végbél és a környező bőr között képződik (végbélfisztula);
- májelégtelenség vagy májkárosodás jelei, beleértve a sárga bőrszínt vagy a szemfehérje besárgulását, vagy álmoság, zavartság, koncentrációs nehézségek;
- száraz bőr, a bőr megvastagodása és viszketése;
- sebgyógyulási zavarok.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LENVIMA-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és minden buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LENVIMA?

- A készítmény hatóanyaga a lenvatinib.
 - LENVIMA 4 mg kemény kapszula: 4 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).
 - LENVIMA 10 mg kemény kapszula: 10 mg lenvatinibet tartalmaz kemény kapszulánként (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők: kalcium-karbonát, mannit, mikorkristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, talkum. A kapszulahéj hipromellózt, titán-dioxidot (E171), sárga vas-oxidot (E172), vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz. A jelölőfesték sellakot, fekete vas-oxidot (E172), kálium-hidroxidot és propilén-glikolt tartalmaz.

Milyen a LENVIMA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A 4 mg-os kapszula körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárgászöld kapszulatest és sárgászöld kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestékkel "C" felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 4 mg” felirattal ellátva.
- A 10 mg-os kapszula körülbelül 14,3 mm hosszúságú sárga kapszulatest és sárga-piros kapszulasapka, a kapszulasapkán fekete jelölőfestékkel "C" felirattal, a kapszulatesten pedig „LENV 10 mg” felirattal ellátva.
- A kapszulák átnyomható alumínium fóliaborítással ellátott poliamid/alumínium/PVC buboréksomagolásban, 30, 60 vagy 90 darab kemény kapszulát tartalmazó dobozokban kerülnek forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
 Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
 Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība

Tel: +371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.