SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lenvatinib Teva GmbH 4 mg tvrde kapsule
Lenvatinib Teva GmbH 10 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lenvatinib Teva GmbH 4 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lenvatinibbesilat, što odgovara 4 mg lenvatiniba.

Lenvatinib Teva GmbH 10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži lenvatinibbesilat, što odgovara 10 mg lenvatiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Lenvatinib Teva GmbH 4 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula (duljine približno 14,3 mm), s neprozirnim tijelom i neprozirnom kapicom boje karamele, te otisnutom oznakom „L7VB" iznad oznake „4".

Lenvatinib Teva GmbH 10 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula (duljine približno 14,3 mm), s bogato žutim neprozirnim tijelom i neprozirnom kapicom boje karamele, te otisnutom oznakom „L7VB" iznad oznake „10".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Diferencirani karcinom štitnjače

Lenvatinib Teva GmbH kao monoterapija indicirana je za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim diferenciranim (papilarnim/folikularnim/Hürthleovih stanica) karcinomom štitnjače, refraktornim na radioaktivni jod (RAI).

Hepatocelularni karcinom (HCC)

Lenvatinib Teva GmbH kao monoterapija indicirana je za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim ili neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (engl. *hepatocellular carcinoma,* HCC) koji prethodno nisu primili sistemsku terapiju (vidjeti dio 5.1).

Karcinom endometrija (EC)

Lenvatinib Teva GmbH u kombinaciji s pembrolizumabom indicirana je za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim ili ponavljanim karcinomom endometrija (engl. *endometrial carcinoma,* EC) u kojih je došlo do napredovanja bolesti tijekom ili nakon primjene lijeka koji sadrži platinu u bilo kojoj fazi liječenja te koji nisu kandidati za kurativni operativni zahvat ni za zračenje.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Lenvatinib Teva GmbH treba započeti i nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

Optimalno medicinsko zbrinjavanje (tj. liječenje ili terapiju) mučnine, povraćanja i proljeva treba započeti prije privremenog prekida terapije lenvatinibom ili sniženja doze; gastrointestinalnu toksičnost treba aktivno liječiti kako bi se smanjio rizik od oštećenja funkcije ili zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Ako bolesnik propusti dozu i ne može je uzeti u roku od 12 sati, onda tu dozu treba preskočiti i uzeti sljedeću u uobičajeno vrijeme primjene.

Liječenje treba nastaviti sve dok se opaža klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Diferencirani rak štitnjače (engl. Differentiated Thyroid Cancer, DTC)

Preporučena dnevna doza lenvatiniba je 24 mg (dvije kapsule od 10 mg i jedna kapsula od 4 mg) jedanput dnevno. Dnevnu dozu treba prilagoditi po potrebi u skladu s planom upravljanja omjerom doze/toksičnosti.

Prilagodba doze i prekid primjene kod DTC-a

Zbog zbrinjavanja nuspojava možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom lenvatiniba (vidjeti dio 4.4). Blage do umjerene nuspojave (npr. 1. ili 2. stupnja) općenito ne zahtijevaju privremeni prekid primjene lenvatiniba, osim ako su bolesniku nepodnošljive unatoč optimalnom zbrinjavanju. Teške (npr. 3. stupnja) ili nepodnošljive nuspojave zahtijevaju privremeni prekid primjene lenvatiniba sve do njihovog poboljšanja na 0. do 1. stupanj ili povratka na početno stanje.

U slučaju toksičnosti povezanih s lenvatinibom (vidjeti tablicu 4), kad se postigne povlačenje/poboljšanje nuspojave na 0. do 1. stupanj ili povratak na početno stanje, liječenje treba nastaviti sniženom dozom lenvatiniba kako je predloženo u tablici 1.

Tablica 1 Prilagodbe doze u odnosu na preporučenu dnevnu dozu lenvatiniba u bolesnika s DTC-om[a]

Razina doze	**Dnevna doza**	**Broj kapsula**
Preporučena dnevna doza	24 mg peroralno jedanput na dan	Dvije kapsule od 10 mg plus jedna kapsula od 4 mg
Prvo sniženje doze	20 mg peroralno jedanput na dan	Dvije kapsule od 10 mg
Drugo sniženje doze	14 mg peroralno jedanput na dan	Jedna kapsula od 10 mg plus jedna kapsula od 4 mg
Treće sniženje doze	10 mg peroralno jedanput na dan[a]	Jedna kapsula od 10 mg

a: Daljnja sniženja doze treba razmotriti u svakog bolesnika pojedinačno jer su dostupni podaci za doze niže od 10 mg ograničeni.

Liječenje treba trajno prekinuti u slučaju životno ugrožavajućih nuspojava (npr. 4. stupnja), uz iznimku laboratorijskih abnormalnosti za koje se prosudi da nisu životno ugrožavajuće i koje se u tom slučaju trebaju zbrinjavati kao teške nuspojave (npr. 3. stupnja).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Hepatocelularni karcinom

Preporučena dnevna doza lenvatiniba je 8 mg (dvije kapsule od 4 mg) jedanput dnevno za bolesnike tjelesne težine <60 kg i 12 mg (tri kapsule od 4 mg) jedanput dnevno u bolesnika tjelesne težine ≥60 kg. Prilagodbe doze temelje se samo na zabilježenoj toksičnosti, a ne na promjenama tjelesne težine tijekom liječenja. Dnevnu dozu treba prilagoditi, po potrebi, u skladu s planom upravljanja omjerom doze/toksičnosti.

Prilagodbe doze i prekid liječenja za HCC

Zbrinjavanje određenih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid doziranja, prilagodbu doze ili trajni prekid liječenja lenvatinibom. Blage do umjerene nuspojave (npr. stupnja 1 ili 2) općenito ne iziskuju privremeni prekid doziranja lenvatiniba, osim ako su nepodnošljive bolesniku usprkos optimalnom zbrinjavanju. Za informacije o toksičnosti povezanoj s lenvatinibom vidjeti Tablicu 4. Detalji o praćenju, prilagodbi doze i prekidu liječenja navedeni su u Tablici 2.

Tablica 2 Prilagodbe doze u odnosu na preporučenu dnevnu dozu lenvatiniba u bolesnika s HCC-om

Početna doza		**≥60 kg tjelesne težine 12 mg (tri kapsule od 4 mg peroralno jedanput dnevno)**	**<60 kg tjelesne težine 8 mg (dvije kapsule od 4 mg peroralno jedanput dnevno)**
Ustrajne i nepodnošljive toksičnosti stupnja 2 ili 3[a]			
Nuspojava	**Prilagodba**	**Prilagođena doza[b] (≥60 kg tjelesne težine)**	**Prilagođena doza[b] (<60 kg tjelesne težine)**
Prva pojava[c]	Privremeni prekid doziranja do povlačenja na stupanj 0-1 ili na početne vrijednosti[d]	8 mg (dvije kapsule od 4 mg) peroralno jedanput dnevno	4 mg (jedna kapsula od 4 mg) peroralno jedanput dnevno
Druga pojava (ista nuspojava ili nova nuspojava)	Privremeni prekid doziranja do povlačenja na stupanj 0-1 ili na početne vrijednosti[d]	4 mg (jedna kapsula od 4 mg) peroralno jedanput dnevno	4 mg (jedna kapsula od 4 mg) peroralno svaki drugi dan
Treća pojava (ista nuspojava ili nova nuspojava)	Privremeni prekid doziranja do povlačenja na stupanj 0-1 ili na početne vrijednosti[d]	4 mg (jedna kapsula od 4 mg) peroralno svaki drugi dan	Trajno prekinuti liječenje
Po život opasne toksičnosti (stupanj 4): Trajni prekid[e]			

a: Započnite liječenje mučnine, povraćanja ili proljeva prije privremenog prekida doziranja ili smanjenja doze.
b: Smanjite dozu u slijedu na temelju prethodne razine doze (12 mg, 8 mg, 4 mg ili 4 mg svaki drugi dan).
c: Hematološka toksičnost ili proteinurija: nije potrebno prilagođavanje doze kod prve pojave.
d: Kod hematološke toksičnosti, doziranje može ponovno započeti kada se povuče do stupnja 2; proteinurija, nastaviti liječenje kada se povuče na manje od 2 g/24 sata.
e: Isključujući laboratorijska odstupanja za koje se smatra da nisu opasna po život, što bi trebalo biti liječeno kao stupanj 3.

Stupnjevi se temelje na Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Karcinom endometrija (EC)

Preporučena doza lijeka Lenvatinib Teva GmbH je 20 mg peroralno jedanput dnevno u kombinaciji s pembrolizumabom u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ili u dozi od 400 mg svakih 6 tjedana, primijenjenim u obliku intravenske infuzije tijekom 30 minuta, do neprihvatljive razine toksičnosti ili progresije bolesti (vidjeti dio 5.1).

Za dodatne informacije o doziranju vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za pembrolizumab.

Prilagodbe doze i potpuni prekid primjene za EC

Za informacije o toksičnosti povezanoj s lenvatinibom vidjeti Tablicu 4. Pri primjeni lijeka Lenvatinib Teva GmbH u kombinaciji s pembrolizumabom, privremeno prekinite primjenu, smanjite dozu ili prekinite primjenu lijeka Lenvatinib Teva GmbH prema potrebi (vidjeti Tablicu 3). Privremeno prestanite primjenjivati ili ukinite pembrolizumab iz terapije u skladu s uputama koje sadrži sažetak opisa svojstava lijeka za pembrolizumab. U slučaju pembrolizumaba ne preporučuju se smanjenja doze.

Tablica 3 Prilagodbe doze u odnosu na preporučenu dnevnu dozu lenvatiniba u bolesnika s EC-om[a]

Početna doza u kombinaciji s pembrolizumabom	20 mg peroralno jedanput dnevno (dvije kapsule od 10 mg)

Ustrajne i nepodnošljive toksičnosti 2. ili 3. stupnja		
Nuspojava	**Prilagodba**	**Prilagođena doza**
Prva pojava	Privremeni prekid doziranja do povlačenja na stupanj 0-1 ili na početne vrijednosti	14 mg peroralno jedanput dnevno (jedna kapsula od 10 mg + jedna kapsula od 4 mg)
Druga pojava (ista nuspojava ili nova nuspojava)	Privremeni prekid doziranja do povlačenja na stupanj 0-1 ili na početne vrijednosti	10 mg peroralno jedanput dnevno (jedna kapsula od 10 mg)
Treća pojava (ista nuspojava ili nova nuspojava)	Privremeni prekid doziranja do povlačenja na stupanj 0-1 ili na početne vrijednosti	8 mg peroralno jedanput dnevno (dvije kapsule od 4 mg)
Po život opasne toksičnosti (4. stupanj): Trajni prekid[b]		

a: Dostupni podaci o dozama nižim od 8 mg ograničeni su.
b: Liječenje treba prekinuti u slučaju po život opasnih nuspojava (npr. 4. stupnja) uz iznimku neuobičajenih laboratorijskih nalaza koji se ne smatraju opasnim po život, u kojem ih slučaju valja zbrinjavati kao teške reakcije (npr. 3. stupnja).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tablica 4 Nuspojave koje zahtijevaju prilagodbu doze lenvatiniba			
Nuspojava	**Težina**	**Što poduzeti**	**Sniženje doze i nastavak primjene lenvatiniba**
Hipertenzija	3. stupnja (unatoč optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji)	Privremeno prekinuti	Povlači se na 0., 1. ili 2. stupanj. Detaljne smjernice vidjeti u tablici 5 u dijelu 4.4.
	4. stupnja	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Proteinurija	≥2 g / 24 sata	Privremeno prekinuti	Povlači se na vrijednost manju od 2 g / 24 sata.
Nefrotski sindrom	-------	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Oštećenje funkcije ili zatajenje bubrega	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povlači se na 0.-1. stupanj ili na početno stanje.
	4. stupnja*	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Srčana disfunkcija	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povlači se na 0.-1. stupanj ili na početno stanje.
	4. stupnja	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
PRES/RPLS	Bilo kojeg stupnja	Privremeno prekinuti	Ako se povuče na 0.-1. stupanj, razmisliti o nastavku primjene u sniženoj dozi.
Hepatotoksičnost	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povlači se na 0.-1. stupanj ili na početno stanje.
	4. stupnja*	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Arterijska tromboembolija	Bilo kojeg stupnja	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Krvarenje	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povlači se na 0.-1. stupanj.
	4. stupnja	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Gastroinestinalna perforacija ili fistula	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povlači se na 0.-1. stupanj ili na početno stanje.
	4. stupnja	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Fistula koja nije gastrointestinalna	4. stupnja	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
Produljenje QT intervala	>500 ms	Privremeno prekinuti	Povlači se na <480 ms ili na početno stanje.
Proljev	3. stupnja	Privremeno prekinuti	Povlači se na 0.-1. stupanj ili na početno stanje.
	4. stupnja (unatoč medicinskom zbrinjavanju)	Trajno prekinuti	Ne nastavljati primjenu.
*Odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova 4. stupnja za koja se procijeni da nisu životno ugrožavajuća, mogu se zbrinjavati kao teške reakcije (npr. 3. stupnja)			

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Posebne populacije

DTC

Čini se da bolesnici u dobi od ≥ 75 godina, azijatske rase, s komorbiditetima (kao što su hipertenzija i oštećenje funkcije jetre ili bubrega) ili tjelesne težine manje od 60 kg slabije podnose lenvatinib (vidjeti dio 4.8). Svi bolesnici, osim onih s teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti niže), trebaju započeti liječenje preporučenom dozom od 24 mg, nakon čega dozu treba dodatno prilagoditi na temelju podnošljivosti u pojedinog bolesnika.

HCC

Čini se da bolesnici ≥ 75 godina, bijele rase ili ženskog spola, ili oni s težim oštećenjem funkcije jetre na početku liječenja (Child-Pugh stadij A - 6 bodova u usporedbi sa 5 bodova) slabije podnose lenvatinib.

Svi bolesnici sa HCC-om, osim onih koji imaju umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre ili teško oštećenje funkcije bubrega, moraju započeti liječenje preporučenom početnom dozom od 8 mg (dvije kapsule od 4 mg) za tjelesnu težinu < 60 kg i 12 mg (tri kapsule od 4 mg) za tjelesnu težinu ≥ 60 kg, nakon čega dozu treba dodatno prilagoditi na temelju podnošljivosti u pojedinog bolesnika.

Bolesnici s hipertenzijom

Prije početka liječenja lenvatinibom krvni tlak mora biti dobro kontroliran, a tijekom liječenja mora se redovito pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

DTC

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju funkcije jetre u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre, preporučena početna doza je 14 mg koja se uzima jedanput na dan. Mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze na temelju podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Vidjeti također dio 4.8.

HCC

U populaciji bolesnika uključenih u HCC ispitivanje, nije bilo potrebno prilagođavanje doze na temelju funkcije jetre u bolesnika koji su imali blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A). Dostupni su vrlo ograničeni podaci, koji nisu dovoljni za preporuku doziranja u bolesnika sa HCC-om s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B). Za te se bolesnike preporučuje pomno praćenje ukupnog sigurnosnog profila (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Lenvatinib nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) i ne preporučuje se primjena kod takvih bolesnika.

EC

Dostupni su ograničeni podaci o kombinaciji lenvatiniba i pembrolizumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Prilagođavanje početne doze u toj kombinaciji lijekova na temelju funkcije jetre nije potrebno u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) preporučena je početna doza lenvatiniba 10 mg koja se uzima jedanput na dan. Za doziranje pembrolizumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre vidjeti sažetak opisa svojstava tog lijeka. Na temelju individualne podnošljivosti možda će biti potrebne daljnje prilagodbe doze.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

DTC

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju funkcije bubrega u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučena početna doza je 14 mg koja se uzima jedanput na dan. Mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze na temelju podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Bolesnici sa završnim stadijem bubrežne bolesti nisu bili ispitani pa se stoga ne preporučuje primjena lenvatiniba u tih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

HCC

Nije potrebna prilagodba doze na temelju funkcije bubrega u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci nisu dovoljni za preporuku doziranja u bolesnika sa HCC-om i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

EC

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju funkcije bubrega u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučena početna doza je 10 mg lenvatiniba koja se uzima jedanput na dan. Za doziranje pembrolizumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega vidjeti sažetak opisa svojstava tog lijeka. Na temelju individualne podnošljivosti možda će biti potrebne daljnje prilagodbe doze. Bolesnici sa završnim stadijem bubrežne bolesti nisu bili ispitani pa se stoga ne preporučuje primjena lenvatiniba u tih bolesnika.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju dobi. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika u dobi ≥75 godina (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lenvatiniba u djece u dobi od 2 do <18 godina nisu ustanovljene. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali ne mogu se dati preporuke o doziranju. Lenvatinib se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine zbog sigurnosnih razloga utvrđenih ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Rasa

Nije potrebna prilagodba početne doze na temelju rase (vidjeti dio 5.2). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika koji po etničkom porijeklu nisu bijelci ili azijati (vidjeti dio 4.8).

Način primjene

Lenvatinib se primjenjuje peroralno. Kapsule treba uzeti svakog dana u otprilike isto vrijeme, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Osobe koje skrbe o bolesniku ne smiju otvarati kapsulu kako bi izbjegle ponavljano izlaganje sadržaju kapsule.

Kapsule lenvatiniba mogu se progutati cijele s vodom. U bolesnika s poteškoćama pri gutanju koji ne mogu progutati tvrde kapsule, treba koristiti druge lijekove koji sadrže lenvatinib.

Za primjenu u kombinaciji s pembrolizumabom vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pembrolizumab.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Dojenje (vidjeti dio 4.6).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipertenzija

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je hipertenzija koja obično nastaje rano u tijeku liječenja (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lenvatinibom, krvni tlak treba biti dobro kontroliran, a bolesnici za koje se zna da imaju hipertenziju trebaju biti na stabilnoj dozi antihipertenzivne terapije najmanje tjedan dana prije početka liječenja lenvatinibom. Zabilježene su ozbiljne komplikacije uslijed loše kontrolirane hipertenzije, uključujući disekciju aorte. Važno je rano otkrivanje i učinkovito liječenje hipertenzije kako bi se smanjila potreba za privremenim prekidom primjene i sniženjem doze lenvatiniba. Terapiju antihipertenzivima treba započeti čim se potvrdi povišen krvni tlak. Krvni tlak treba pratiti nakon jednog tjedna liječenja lenvatinibom, zatim svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca, a nakon toga svakog mjeseca. Izbor antihipertenzivnog liječenja treba biti prilagođen pojedinom bolesniku prema kliničkim okolnostima, te u liječenju treba slijediti standardnu medicinsku praksu. Kad se opazi povišen krvni tlak u prethodno normotenzivnih osoba, potrebno je započeti monoterapiju jednom od skupina antihipertenziva. U onih bolesnika koji već uzimaju antihipertenzivni lijek, doza lijeka koji trenutno uzimaju može se povisiti, ako je to primjereno, ili treba dodati jedan ili više lijekova iz druge skupine antihipertenziva. Kad je potrebno, liječite hipertenziju kako je preporučeno u tablici 5.

Tablica 5 Preporučeno liječenje hipertenzije

Razina krvnog tlaka	**Preporučeni postupak**
Sistolički krvni tlak ≥140 mmHg do <160 mmHg ili dijastolički krvni tlak ≥90 mmHg do <100 mmHg	Nastavite s lenvatinibom i uvedite antihipertenzivnu terapiju, ako je bolesnik već ne uzima ILI Nastavite s lenvatinibom i povisite dozu antihipertenzivne terapije koju bolesnik već uzima ili uvedite dodatnu antihipertenzivnu terapiju
Sistolički krvni tlak ≥160 mmHg ili dijastolički krvni tlak ≥100 mmHg usprkos optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji	1. Nemojte davati lenvatinib 2. Kada je sistolički krvni tlak ≤150 mmHg, dijastolički krvni tlak ≤95 mmHg, a bolesnik je na stabilnoj dozi antihipertenzivne terapije najmanje 48 sati, nastavite s primjenom lenvatiniba u sniženoj dozi (vidjeti dio 4.2)
Životno ugrožavajuće posljedice (maligna hipertenzija, neurološki deficit ili hipertenzivna kriza)	Indicirana je hitna intervencija. Trajno prekinite primjenu lenvatiniba i započnite s odgovarajućim medicinskim liječenjem.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka lenvatiniba potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Proteinurija

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je proteinurija koja obično nastaje rano u tijeku liječenja (vidjeti dio 4.8). Potrebno je redovito pratiti proteine u mokraći. Ako se urinskom test-trakom otkrije proteinurija ≥2+, može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili prestati s primjenom (vidjeti dio 4.2). Slučajevi nefrotskog sindroma zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali lenvatinib. Primjenu lenvatiniba treba prekinuti u slučaju nastanka nefrotskog sindroma.

Hepatotoksičnost

Kod DTC-a, nuspojave povezane s jetrom koje su najčešće bile zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom, uključivale su povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u krvi. U bolesnika sa DTC-om liječenih lenvatinibom zabilježeni su zatajenje jetre i akutni hepatitis (<1%; vidjeti dio 4.8). Slučajevi zatajenja jetre uglavnom su bili zabilježeni u bolesnika sa DTC-om s progresivnom bolesti metastaza jetre.

U bolesnika sa HCC-om koji su liječeni lenvatinibom u ispitivanju REFLECT, nuspojave povezane s jetrom, uključujući hepatičku encefalopatiju i zatajenje jetre (uključujući fatalne nuspojave) prijavljene su s većom učestalošću (vidjeti dio 4.8) u odnosu na bolesnike koji su liječeni sorafenibom. Bolesnici s težim oštećenjem funkcije jetre i/ili većim opterećenjem tumorom jetre na početku liječenja imali su povećani rizik od pojave hepatičke encefalopatije i zatajenja jetre. Hepatička encefalopatija javila se također češće u bolesnika u dobi od 75 ili više godina. Približno pola slučajeva zatajenja jetre i jedna trećina epizoda hepatičke encefalopatije zabilježeno je u bolesnika s progresijom bolesti.

Podaci u bolesnika sa HCC-om s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) vrlo su ograničeni i trenutno nema dostupnih podataka u bolesnika sa HCC-om s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C). Budući da se lenvatinib uglavnom eliminira putem jetrenog metabolizma, očekuje se povećano izlaganje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Kod EC-a nuspojave povezane s jetrom koje su najčešće bile zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom i pembrolizumabom uključivale su povišenje alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). U bolesnika s EC-om koji su liječeni lenvatinibom i pembrolizumabom zabilježeni su zatajenje jetre i hepatitis (< 1 %; vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se pomno praćenje ukupnog sigurnosnog profila (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Testove funkcije jetre treba pratiti prije početka liječenja, zatim svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca, a nakon toga svakog mjeseca tijekom liječenja. Potrebno je pratiti bolesnike sa HCC-om da ne dođe do pogoršanja funkcije jetre, uključujući hepatičku encefalopatiju. U slučaju hepatotoksičnosti može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2).

Zatajenje i oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeno je oštećenje funkcije bubrega i zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). Utvrđeno je da je primarni čimbenik rizika dehidracija i/ili hipovolemija zbog gastrointestinalne toksičnosti. Gastrointestinalnu toksičnost treba aktivno liječiti kako bi se smanjio rizik od razvoja oštećenja funkcije ili zatajenja bubrega. Može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2).

Ako bolesnici imaju teško oštećenje funkcije bubrega, potrebno je prilagoditi početnu dozu lenvatiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Proljev

Proljev je često zabilježen u bolesnika liječenih lenvatinibom, a obično se javlja rano u tijeku liječenja (vidjeti dio 4.8). Kako bi se spriječila dehidracija, potrebno je brzo započeti medicinsko zbrinjavanje proljeva. Primjenu lenvatiniba treba trajno prekinuti u slučaju ustrajnog proljeva 4. stupnja unatoč medicinskom zbrinjavanju.

Disfunkcija srca

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeni su zatajenje srca (<1%) i smanjena ejekcijska frakcija lijeve klijetke (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika je potrebno pratiti kliničke simptome ili znakove dekompenzacije srca jer može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježen je PRES, poznat i kao RPLS (<1%; vidjeti dio 4.8). PRES je neurološki poremećaj koji se može manifestirati glavoboljom, napadajem, letargijom, smetenošću, promijenjenom mentalnom funkcijom, sljepoćom i drugim vidnim ili neurološkim poremećajima. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Da bi se potvrdila dijagnoza PRES-a, potrebno je oslikavanje magnetskom rezonancijom. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za kontrolu krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4). U bolesnika sa znakovima ili simptomima PRES-a može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2).

Arterijska tromboembolija

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježena je arterijska tromboembolija (cerebrovaskularni inzult, tranzitorna ishemijska ataka i infarkt miokarda) (vidjeti dio 4.8). Lenvatinib nije ispitan u bolesnika koji su imali arterijsku tromboemboliju u prethodnih 6 mjeseci pa ga stoga treba primjenjivati s oprezom u takvih bolesnika. Odluku o liječenju treba temeljiti na procjeni omjera koristi i rizika u pojedinog bolesnika. Primjenu lenvatiniba treba trajno prekinuti nakon pojave događaja arterijske tromboze.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju dok uzimaju lenvatinib i tijekom 1 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6). Trenutno nije poznato povećava li lenvatinib rizik od tromboembolijskih događaja kad se uzima u kombinaciji s oralnom kontracepcijom.

Krvarenje

Ozbiljna krvarenja povezana s tumorom, uključujući hemoragijske događaje sa smrtnim ishodom, dogodila su se u kliničkim ispitivanjima, a zabilježena su i poslije stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ozbiljna i smrtonosna krvarenja karotidne arterije opažena su češće u bolesnika s anaplastičnim karcinomom štitnjače nego s diferenciranim karcinomom štitnjače ili drugim vrstama tumora. Stupanj invazije/infiltracije tumora u velike krvne žile (npr. karotidnu arteriju) treba uzeti u obzir zbog mogućeg rizika od teškog krvarenja povezanog sa smanjenjem veličine/nekrozom tumora nakon terapije lenvatinibom. Neki slučajevi krvarenja dogodili su se kao posljedica smanjenja veličine tumora i stvaranja fistule, npr. traheoezofagealne fistule. Slučajevi smrtonosnog intrakranijalnog krvarenja zabilježeni su u nekih bolesnika s metastazama u mozgu ili bez njih. Također su zabilježena krvarenja na drugim mjestima osim mozga (npr. u dušniku, intraabdominalno, u plućima). Prijavljen je jedan fatalan slučaj krvarenja tumora jetre u bolesnika sa HCC-om.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Potrebno je provesti probir na varikozitete jednjaka u bolesnika s cirozom jetre i provesti naknadno liječenje u skladu sa standardnom skrbi prije početka primjene lenvatiniba.

U slučaju krvarenja može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2, tablica 3).

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeni su gastrointestinalna perforacija ili fistule (vidjeti dio 4.8). U većini su slučajeva gastrointestinalna perforacija i fistule nastale u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su prethodni kirurški zahvat ili radioterapija. U slučaju gastrointestinalne perforacije ili fistule može biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, prilagoditi dozu ili trajno prekinuti primjenu (vidjeti dio 4.2).

Fistula koja nije gastrointestinalna

Bolesnici mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja fistule kad se liječe lenvatinibom. Slučajevi stvaranja fistule ili njenog povećanja na drugim područjima tijela osim želuca ili crijeva opaženi su kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet (npr. trahealna, traheoezofagealna, ezofagealna, kožna fistula, fistula ženskog genitalnog sustava). Nadalje, zabilježen je pneumotoraks sa i bez jasnog dokaza bronhopleuralne fistule. Neki slučajevi fistule i pneumotoraksa pojavili su se povezano s regresijom ili nekrozom tumora. Prethodni kirurški zahvat i radioterapija mogu biti dodatni čimbenici rizika. Plućne metastaze mogu također povećati rizik od pneumotoraksa. Primjena lenvatiniba ne smije započeti u bolesnika s fistulom kako bi se izbjeglo pogoršanje, a lenvatinib treba trajno ukinuti u bolesnika s fistulom koja uključuje ezofagealni i traheobronhalni sustav i bilo koju fistulu 4. stupnja (vidjeti dio 4.2); ograničeni su podaci o privremenom prekidu ili sniženju doze kao načinu zbrinjavanja drugih događaja, ali u nekim je slučajevima opaženo pogoršanje pa je potreban oprez. Lenvatinib može štetno utjecati na cijeljenje rana kao i drugi lijekovi istoga razreda.

Produljenje QT intervala

Produljenje QT/QTc intervala zabilježeno je s većom incidencijom u bolesnika liječenih lenvatinibom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). Potrebno je elektrokardiografski pratiti sve bolesnike na početku liječenja i redovito tijekom liječenja, a posebnu pozornost treba posvetiti onima s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijama i onima koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval, uključujući antiaritmike skupine Ia i III. Primjenu lenvatiniba treba prekinuti u slučaju razvoja produljenja QT intervala > 500 ms. Lenvatinib treba nastaviti primjenjivati u sniženoj dozi kada se produljenje QTc intervala smanji na < 480 ms ili na početnu vrijednost.

Poremećaji elektrolita kao što su hipokalijemija, hipokalcemija ili hipomagnezemija povećavaju rizik od produljenja QT intervala: pa stoga treba pratiti poremećaje elektrolita i ispraviti ih u svih bolesnika prije početka liječenja. Tijekom liječenja potrebno je razmotriti potrebu povremenog praćenja elektrolita (magnezija, kalija i kalcija). Razine kalcija u krvi treba pratiti najmanje jednom mjesečno, a kalcij prema potrebi nadomještati tijekom liječenja lenvatinibom. Primjenu lenvatiniba treba privremeno prekinuti ili prilagoditi dozu prema potrebi, ovisno o težini, prisutnosti promjena u EKG-u i ustrajnosti hipokalcemije.

Narušena supresija tireotropina / disfunkcija štitnjače

Hipotireoza je zabilježena u bolesnika liječenih lenvatinibom (vidjeti dio 4.8). Funkciju štitnjače treba pratiti prije započinjanja liječenja lenvatinibom te periodički tijekom čitavog liječenja. Hipotireozu je potrebno liječiti prema standardnoj medicinskoj praksi kako bi se održalo eutiroidno stanje.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Lenvatinib narušava egzogenu supresiju štitnjače (vidjeti dio 4.8). Razine tireotropina (TSH) treba redovito pratiti i prilagoditi primjenu hormona štitnjače kako bi se postigle odgovarajuće razine TSH-a, sukladno cilju terapije u bolesnika.

Komplikacije cijeljenja rana

Nisu provedena nikakva formalna ispitivanja učinka lenvatiniba na cijeljenje rana. Zabilježeno je smanjeno cijeljenje rana kod bolesnika koji primaju lenvatinib. Treba razmotriti privremeni prekid davanja lenvatiniba u bolesnika kod kojih se izvode veliki kirurški zahvati. Kliničko iskustvo u pogledu primjerenog vremena ponovnog početka davanja lenvatiniba nakon velikih kirurških zahvata je ograničeno. Stoga, odluku o nastavku davanja lenvatiniba nakon velikih kirurških zahvata treba donositi na temelju kliničke prosudbe primjerenog cijeljenja rane.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika liječenih lenvatinibom zabilježeni su slučajevi osteonekroze čeljusti. Neki su slučajevi zabilježeni u bolesnika koji su primali prethodna ili istodobna liječenja antiresorptivnom terapijom kosti i/ili drugim inhibitorima angiogeneze, npr. bevacizumabom, inhibitorima tirozin kinaze (TKI) ili inhibitorima ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR). Stoga je potreban oprez kada se lenvatinib primjenjuje istodobno ili uzastopno s antiresorptivnom terapijom i/ili inhibitorima angiogeneze.

Invazivni stomatološki zahvati prepoznati su kao čimbenik rizika. Prije liječenja lenvatinibom potrebno je razmotriti stomatološki pregled i odgovarajuću preventivnu njegu zuba. U bolesnika koji su prethodno uzimali ili uzimaju intravenske bisfosfonate potrebno je po mogućnosti izbjegavati invazivne stomatološke zahvate (vidjeti dio 4.8.).

Sindrom lize tumora

Lenvatinib može uzrokovati sindrom lize tumora (engl. *tumor lysis syndrom*, TLS) koji može biti smrtonosan. Čimbenici rizika za TLS uključuju, među ostalim, veliko tumorsko opterećenje, postojeće oštećenje funkcije bubrega i dehidraciju. Te bolesnike treba pomno pratiti i liječiti kako je klinički indicirano te je potrebno razmotriti profilaktičku hidraciju.

Posebne populacije

Za bolesnike koji po etničkom porijeklu nisu bijelci ili azijati, i za bolesnike u dobi ≥75 godina, dostupni su ograničeni podaci. U takvih bolesnika lenvatinib treba primjenjivati s oprezom, s obzirom na smanjenu podnošljivost lenvatiniba u bolesnika azijatskog porijekla i starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Nema podataka o primjeni lenvatiniba neposredno nakon liječenja sorafenibom ili drugim lijekovima protiv raka i može postojati mogući rizik od aditivnih toksičnih učinaka, osim ako je između liječenja proteklo odgovarajuće razdoblje ispiranja (engl. *washout*). Minimalno razdoblje ispiranja u kliničkim ispitivanjima iznosilo je 4 tjedna.

Bolesnici u kojih je po ECOG-u PS ≥ 2 isključeni su iz kliničkih ispitivanja (osim u slučajku raka štitnjače).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na lenvatinib

Kemoterapijski lijekovi

Istodobna primjena lenvatiniba, karboplatina i paklitaksela nema značajan utjecaj na farmakokinetiku nijedne od te 3 tvari.

Učinak lenvatiniba na druge lijekove

Kliničko ispitivanje interakcija lijek-lijek (engl. *drug-drug interaction,* DDI) u bolesnika s karcinomom pokazalo je da se koncentracije midazolama u plazmi (supstrat osjetljiv na CYP3A i Pgp) nisu mijenjale u prisutnosti lenvatiniba. Stoga se ne očekuju značajne lijek-lijek interakcije između lenvatiniba i drugih supstrata CYP3A4/Pgp.

Oralni kontraceptivi

Trenutno nije poznato može li lenvatinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva pa stoga žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i mehaničku metodu (vidjeti dio 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću i koristiti visokoučinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lenvatinibom i još najmanje mjesec dana nakon završetka liječenja. Trenutno nije poznato može li lenvatinib smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva pa stoga žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i mehaničku metodu.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lenvatiniba u trudnica. Lenvatinib je bio embriotoksičan i teratogen kad se primjenjivao u štakora i kunića (vidjeti dio 5.3).

Lenvatinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije jasno potrebno te nakon pažljive procjene potreba majke i rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lenvatinib u majčino mlijeko. Lenvatinib i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakora (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče ili dojenče pa je, stoga, lenvatinib kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Učinci u ljudi nisu poznati. Međutim, u štakora, pasa i majmuna opažena je testikularna i ovarijalna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lenvatinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog nuspojava kao što su umor i omaglica. Bolesnici kod kojih se jave ti simptomi moraju biti oprezni kad upravljaju vozilima i rade sa strojevima.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

DTC

Najčešće zabilježene nuspojave (pojavile su se u ≥30% bolesnika) su hipertenzija (68,6%), proljev (62,8%), smanjeni apetit (51,5%), smanjena tjelesna težina (49,1%), umor (45,8%), mučnina (44,5%), proteinurija (36,9%), stomatitis (35,8%), povraćanje (34,5), disfonija (34,1%), glavobolja (34,1%) i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE) (32,7%). Hipertenzija i proteinurija imaju tendenciju nastajanja rano u tijeku liječenja lenvatinibom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Većina nuspojava 3. do 4. stupnja nastala je tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, osim proljeva koji se javljao tijekom cijelog razdoblja liječenja, te gubitka na tjelesnoj težini koji je imao tendenciju kumulacije tijekom vremena.

Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su zatajenje i oštećenje funkcije bubrega (2,4%), arterijska tromboembolija (3,9%), zatajenje srca (0,7%), krvarenje intrakranijalnog tumora (0,7%), PRES / RPLS (0,2%), zatajenje jetre (0,2%) i arterijska tromboembolija (cerebrovaskularni inzult (1,1%), tranzitorna ishemijska ataka (0,7%) i infarkt miokarda (0,9%)).

U 452 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače refraktornim na RAI, poduzete mjere zbog nuspojave bile su sniženje doze u 63,1% i prestanak primjene u 19,5% bolesnika. Nuspojave koje su najčešće dovele do sniženja doze (u ≥5% bolesnika) bile su hipertenzija, proteinurija, proljev, umor, PPE, smanjena tjelesna težina i smanjeni apetit. Nuspojave koje su najčešće dovele do prestanka primjene lenvatiniba bile su proteinurija, astenija, hipertenzija, cerebrovaskularni inzult, proljev i plućna embolija.

HCC

Najčešće zabilježene nuspojave (pojavile su se u ≥30% bolesnika) su hipertenzija (44,0%), proljev (38,1%), smanjen apetit (34,9%), umor (30,6%) i smanjena tjelesna težina (30,4%).

Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su zatajenje jetre (2,8%), hepatička encefalopatija (4,6%), krvarenje varikoziteta jednjaka (1,4%), cerebralno krvarenje (0,6%), arterijski tromboembolijski događaji (2,0%) uključujući infarkt miokarda (0,8%), moždani udar (0,4%) i cerebrovaskularni inzult (0,4%) te zatajenje/oštećenje funkcije bubrega (1,4%). U bolesnika sa HCC-om bila je veća incidencija smanjenog broja neutrofila (u 8,7% bolesnika koji su primali lenvatinib u odnosu na druge vrste tumora koji nisu HCC (1,4%)), koja nije bila povezana s infekcijom, sepsom ili bakterijskim peritonitisom.

U 496 bolesnika sa HCC-om, poduzete mjere zbrinjavanja nuspojava bile su prilagodba doze (privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze) u 62,3% bolesnika, i trajni prekid liječenja u 20,2% bolesnika. Nuspojave koje su najčešće dovele do prilagodbe doze (u ≥5% bolesnika) bile su smanjen apetit, proljev, proteinurija, hipertenzija, umor, PPE i smanjen broj trombocita. Nuspojave koje su najčešće dovele do trajnog prekida liječenja lenvatinibom bile su hepatička encefalopatija, umor, povišene razine bilirubina u krvi, proteinurija i zatajenje jetre.

EC

Sigurnost lenvatiniba u kombinaciji s pembrolizumabom procijenjena je u 530 bolesnika s uznapredovalim EC-om koji su primali 20 mg lenvatiniba jedanput na dan i 200 mg pembrolizumaba svaka 3 tjedna. Najučestalije nuspojave (koje su se pojavljivale u ≥ 20% bolesnika) bile su hipertenzija (63%), proljev (57%), hipotireoza (56%), mučnina (51%), smanjeni apetit (47%), povraćanje (39%), umor (38%), smanjena tjelesna težina (35%), artralgija (33%), proteinurija (29%), konstipacija (27%), glavobolja (27%), infekcija urinarnog trakta (27%), disfonija (25%), bol u abdomenu (23%), astenija

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

(23%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (23%), stomatitis (23%), anemija (22%) i hipomagnezemija (20%).

Najučestalije (prisutne u ≥ 5% bolesnika) teške nuspojave (≥ 3. stupnja) bile su hipertenzija (37,2%), smanjena tjelesna težina (9,1%), proljev (8,1%), povišena lipaza (7,7%), smanjeni apetit (6,4%), astenija (6%), umor (6%), hipokalijemija (5,7%), anemija (5,3%) i proteinurija (5,1%).

Do potpunog prekida primjene lenvatiniba došlo je u 30,6% bolesnika, a do istodobnog potpunog prekida primjene lenvatiniba i pembrolizumaba u 15,3% bolesnika, do čega je došlo zbog nuspojava. Najučestalije nuspojave (koje su se pojavljivale u ≥ 1% bolesnika) koje su dovele do potpunog prekida primjene lenvatiniba bile su hipertenzija (1,9%), proljev (1,3%), astenija (1,3%), smanjeni apetit (1,3%), proteinurija (1,3%) i smanjena tjelesna težina (1,1%).

Do privremenog prekida primjene lenvatiniba zbog nuspojava došlo je u 63,2% bolesnika. Do privremenog istodobnog prekida primjene lenvatiniba i pembrolizumaba zbog nuspojava došlo je u 34,3% bolesnika. Najučestalije nuspojave (koje su se pojavljivale u ≥ 5% bolesnika) koje su dovele do privremenog prekida primjene lenvatiniba bile su hipertenzija (12,6%), proljev (11,5%), proteinurija (7,2%), povraćanje (7%), umor (5,7%) i smanjenje apetita (5,7%).

Do smanjenja doze lenvatiniba zbog nuspojava došlo je u 67,0% bolesnika. Najučestalije nuspojave (koje su se pojavljivale u ≥ 5% bolesnika) koje su dovele do smanjenja doze lenvatiniba bile su hipertenzija (16,2%), proljev (12,5%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (9,1%), umor (8,7%), proteinurija (7,7%), smanjeni apetit (6,6%), mučnina (5,5%), astenija (5,1%) i smanjena tjelesna težina (5,1%).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil lenvatiniba kao monoterapije temelji se na podacima dobivenim na temelju ispitivanja s 452 bolesnika s DTC-om i 496 bolesnika s HCC-om što dopušta samo karakterizaciju čestih nuspojava u bolesnika s DTC-om i HCC-om. Nuspojave prikazane u ovom dijelu temelje se na sigurnosnim podacima dobivenim od obje skupine, one s DTC-om i one s HCC-om (vidjeti dio 5.1).

Sigurnosni profil lenvatiniba u kombiniranoj terapiji temelji se na podacima iz ispitivanja s 530 bolesnika s EC-om koji su liječeni lenvatinibom u kombinaciji s pembrolizumabom (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima DTC-a, HCC-a i EC-a i zabilježene pri primjeni lenvatiniba nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tablici 6. Kategorija učestalosti nuspojava predstavlja najkonzervativniju procjenu učestalosti iz pojedinačnih populacija. Nuspojave za koje je poznato da se pojavljuju pri primjeni lenvatiniba ili s komponentama kombinirane terapije kada se primjenjuju kao monoterapija mogu se pojaviti pri primjeni kombinacije tih lijekova, čak i ako te nuspojave nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima kombinirane terapije.

Za dodatne sigurnosne informacije o primjeni lenvatiniba u kombinaciji pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka odgovarajuće komponente kombinirane terapije (pembrolizumab).

Učestalosti se definiraju kao:
- vrlo često (≥1/10)
- često (≥1/100 i <1/10)
- manje često (≥1/1000 i <1/100)
- rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
- vrlo rijetko (<1/10 000)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom [§]		
Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Monoterapija lenvatinibom**	**Kombinacija s pembrolizumabom**
Infekcije i infestacije		
Vrlo često	infekcija mokraćnog sustava	infekcija mokraćnog sustava
Manje često	perinealni apsces	perinealni apsces

Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom [§]		
Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Monoterapija lenvatinibom**	**Kombinacija s pembrolizumabom**

Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Vrlo često	trombocitopenija[a,‡] limfopenija[a,‡] leukopenija[a,‡] neutropenija[a,‡]	trombocitopenija[a,‡] limfopenija[a,‡] leukopenija[a,‡] neutropenija[a,‡] anemija
Manje često	infarkt slezene	
Endokrini poremećaji		
Vrlo često	hipotireoza	hipotireoza
	povišen tireotropin (TSH) u krvi*[,‡]	povišen tireotropin (TSH) u krvi* hipertireoza
Često		Adrenalna insuficijencija
Manje često	Adrenalna insuficijencija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Vrlo često	hipokalcemija*[,‡]	hipokalcemija*[,‡] hipokalijemija[‡]
	hipokalijemija[‡] hiperkolesterolemija[b,‡] hipomagnezemija[b,‡]	hiperkolesterolemija[b,‡]
	smanjena tjelesna težina	hipomagnezemija[b,‡]
	smanjen apetit	smanjena tjelesna težina smanjen apetit
Često	dehidracija	dehidracija
Rijetko	sindrom lize tumora[†]	sindrom lize tumora[†]
Psihijatrijski poremećaji		
Vrlo često	nesanica	
Često		nesanica
Poremećaji živčanog sustava		
Vrlo često	omaglica	omaglica
	glavobolja	glavobolja
	disgeuzija	disgeuzija
Često	cerebrovaskularni inzult[†]	
Manje često	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
	monopareza	cerebrovaskularni inzult[†]

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

	tranzitorna ishemijska ataka	monopareza
		tranzitorna ishemijska ataka

Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom [§]

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Monoterapija lenvatinibom**	**Kombinacija s pembrolizumabom**
Srčani poremećaji		
Često	infarkt miokarda[c,†]	produljen QT interval na elektrokardiogramu
	zatajenje srca	
	produljen QT interval na elektrokardiogramu	
	smanjena ejekcijska frakcija	
Manje često		infarkt miokarda[c,†]
		zatajenje srca
		smanjena ejekcijska frakcija
Krvožilni poremećaji		
Vrlo često	krvarenje[d,*,†]	krvarenje[d,*,†]
	hipertenzija[e,*] hipotenzija	hipertenzija[e,*]
Često		hipotenzija
Nepoznato	aneurizme i disekcije arterije	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Vrlo često	disfonija	disfonija
Često	plućna embolija[†]	plućna embolija[†]
Manje često	pneumotoraks	pneumotoraks
Poremećaji probavnog sustava		
Vrlo često	proljev	proljev
	gastrointestinalni i abdominalni bolovi[f]	gastrointestinalni i abdominalni bolovi[f]
	povraćanje	povraćanje
	mučnina	mučnina
	upala usne šupljine [g]	upala usne šupljine [g]
	oralna bol[h]	oralna bol[h]
	konstipacija	konstipacija
	dispepsija	suha usta
	suha usta povišene vrijednosti lipaze[‡] povišene vrijednosti amilaze[‡]	povišene vrijednosti lipaze povišene vrijednosti amilaze[‡]
Često	analna fistula	pankreatitis[i]
	flatulencija	flatulencija

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

	gastrointestinalna perforacija	dispepsija
		kolitis
		gastrointestinalna perforacija
Manje često	pankreatitis[i] kolitis	analna fistula

Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom [§]

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Monoterapija lenvatinibom**	**Kombinacija s pembrolizumabom**
Poremećaji jetre i žuči		
Vrlo često	povišena vrijednost bilirubina u krvi[j,*,‡] hipoalbuminemija[j,*,‡] povišena vrijednost alanin aminotransferaze*,‡	povišen vrijednost bilirubina u krvi[j,*,‡] hipoalbuminemija[j,*,‡] povišena vrijednost alanin aminotransferaze*,‡
	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze*,‡ povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi‡ povišena vrijednost gama-glutamil transferaze‡	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze*,‡ povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi‡
Često	zatajenje jetre[k,*,†]	kolecistitis
	hepatička encefalopatija[l,*,†]	abnormalna funkcija jetre
	abnormalna funkcija jetre povišena gama-glutamil transferaza	povišena gama-glutamil transferaza
	kolecistitis	
Manje često	hepatocelularno oštećenje/hepatitis[m]	zatajenje jetre[k,*,†] hepatička encefalopatija[l,†]
		hepatocelularno oštećenje/hepatitis[m]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
	osip	osip
	alopecija	
Često	hiperkeratoza	alopecija
Manje često		hiperkeratoza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Vrlo često	bol u leđima	bol u leđima
	artralgija	artralgija
	mijalgija	mijalgija
	bol u udovima	bol u udovima
	mišićno-koštana bol	
Često		mišićno-koštana bol
Manje često	osteonekroza čeljusti	

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom [§]		
Klasifikacija organskih sustava (MedDRA terminologija)	**Monoterapija lenvatinibom**	**Kombinacija s pembrolizumabom**
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Vrlo često	proteinurija*	proteinurija*
	povišen kreatinin u krvi[‡]	povišen kreatinin u krvi[‡]
Često	zatajenje bubrega [n,*,†]	zatajenje bubrega [n,*,†]
	oštećenje funkcije bubrega*	
	povišena ureja u krvi	
Manje često	nefrotski sindrom	oštećenje funkcije bubrega* povišena ureja u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Vrlo često	umor	umor
	astenija	astenija
	periferni edem	periferni edem
Često	malaksalost	malaksalost
Manje često	smanjeno cijeljenje rana	smanjeno cijeljenje rana
Nepoznato	fistula koja nije gastrointestinalna[o]	

§: Učestalosti nuspojava navedenih u Tablici 6 možda se ne mogu pripisati isključivo lenvatinibu, nego mogu obuhvaćati posljedice osnovne bolesti ili posljedice lijekova koji se upotrebljavaju u sklopu kombiniranog liječenja.
*: Vidjeti dio 4.8, Opis odabranih nuspojava za dodatni opis.
†: Uključuje slučajeve sa smrtnim ishodom.
‡: Učestalost se temelji na laboratorijskim podacima.

Sljedeći su izrazi kombinirani:
a: Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita. Neutropenija uključuje neutropeniju i smanjeni broj neutrofila. Leukopenija uključuje leukopeniju i smanjeni broj bijelih krvnih stanica. Limfopenija uključuje limfopeniju i smanjeni broj limfocita.
b: Hipomagnezemija uključuje hipomagnezemiju i sniženi magnezij u krvi. Hiperkolesterolemija uključuje hiperkolesterolemiju i povišen kolesterol u krvi.
c: Infarkt miokarda uključuje infarkt miokarda i akutni infarkt miokarda.
d: Uključuje sve hemoragijske pojmove.
Hemoragijski pojmovi koji su se javili u 5 ili više ispitanika s DTC-om bili su: epistaksa, hemoptiza, hematurija, kontuzija, hematohezija, krvarenje iz desni, petehije, plućno krvarenje, rektalno krvarenje, prisutnost krvi u mokraći, hematom i vaginalno krvarenje.
Hemoragijski pojmovi koji su se javili u 5 ili više ispitanika s HCC-om bili su: epistaksa, hematurija, krvarenje iz desni, hemoptiza, krvarenje varikoziteta jednjaka, hemoroidalno krvarenje, krvarenje u ustima, rektalno krvarenje i krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta.
Hemoragijski pojam koji se javio u 5 ili više ispitanika s EC-om bio je: vaginalno krvarenje.
e: Hipertenzija uključuje: hipertenziju, hipertenzivnu krizu, povišen dijastolički krvni tlak, ortostatsku hipertenziju i povišen krvni tlak.
f: Gastrointestinalni i abdominalni bolovi uključuju: abdominalnu nelagodu, abdominalni bol, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, abdominalnu osjetljivost, nelagodu u epigastriju i gastrointestinalni bol.
g: Upala usne šupljine uključuje: aftozni stomatitis, aftozni ulkus, gingivalnu eroziju, gingivalnu ulceraciju, mjehuriće na sluznici usne šupljine, stomatitis, glositis, ulceracije u ustima i upalu sluznice.
h: Oralna bol uključuje: oralni bol, glosodiniju, gingivalni bol, orofaringealnu nelagodu, orofaringealni bol i nelagodu jezika.
i: Pankreatitis uključuje: pankreatitis i akutni pankreatitis.
j: Povišen bilirubin u krvi uključuje: hiperbilirubinemiju, povišen bilirubin u krvi, žuticu i povišeni konjugirani bilirubin. Hipoalbuminemija uključuje hipoalbuminemiju i snižen albumin u krvi.
k: Zatajenje jetre uključuje: zatajenje jetre, akutno zatajenje jetre i kronično zatajenje jetre.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

l: Hepatička encefalopatija uključuje: hepatičku encefalopatiju, hepatičku komu, metaboličku encefalopatiju i encefalopatiju.
m: Hepatocelularno oštećenje i hepatitis uključuju: oštećenje jetre uzrokovano lijekom, steatozu jetre i kolestatsko oštećenje jetre.
n: Zatajenje bubrega uključuje: akutno prerenalno zatajenje, zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, akutno oštećenje bubrega i bubrežnu tubularnu nekrozu.
o: Fistula koja nije gastrointestinalna uključuje slučajeve fistule koja nastane izvan želuca i crijeva, kao što je trahealna, traheoezofagealna, ezofagealna, fistula ženskog genitalnog sustava i kožna fistula.

Opis odabranih nuspojava

Hipertenzija (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), hipertenzija (koja uključuje hipertenziju, hipertenzivnu krizu, povišen dijastolički krvni tlak i povišen krvni tlak) zabilježena je u 72,8% bolesnika liječenih lenvatinibom i 16,0% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Medijan vremena do nastupa hipertenzije u bolesnika liječenih lenvatinibom iznosio je 16 dana. Nuspojave 3. ili višeg stupnja (uključujući jednu nuspojavu 4. stupnja) nastale su u 44,4% bolesnika liječenih lenvatinibom u usporedbi s 3,8% bolesnika koji su primali placebo. Većina nuspojava se popravila ili povukla nakon privremenog prekida primjene ili sniženja doze, što se dogodilo u 13,0% odnosno 13,4% bolesnika. U 1,1% bolesnika, hipertenzija je dovela do trajnog prekida liječenja.

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), hipertenzija (uključujući hipertenziju, povišen krvni tlak, povišen dijastolički krvni tlak i ortostatsku hipertenziju) je zabilježena u 44,5% bolesnika koji su liječeni lenvatinibom, a hipertenzija 3.stupnja zabilježena je u 23,5%. Medijan vremena do pojave bio je 26 dana. U većini slučajeva došlo je do oporavka nakon privremenog prekida doziranja (3,6%) ili smanjenja doze (3,4%). Jedan ispitanik (0,2%) trajno je prekinuo liječenje zbog hipertenzije.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) hipertenzija je zabilježena u 65% bolesnika u skupini koja je liječena lenvatinibom plus pembrolizumabom. Nuspojave 3. ili višeg stupnja pojavile su se u 38,4% bolesnika u skupini koja je primala lenvatinib plus pembrolizumab. Medijan vremena do nastupa u skupini koja je primala lenvatinib plus pembrolizumab bio je 15 dana. Privremeni prekid primjene, smanjenje doze, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 11,6%, 17,7%, odnosno 2,0% bolesnika.

Proteinurija (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), proteinurija je bila zabilježena u 33,7% bolesnika liječenih lenvatinibom i 3,1% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Medijan vremena do nastupa proteinurije iznosio je 6,7 tjedana. Nuspojave 3. stupnja nastale su u 10,7% bolesnika liječenih lenvatinibom i nijednog bolesnika koji je primao placebo. Ishod je u većini slučajeva bio oporavak ili povlačenje nuspojava nakon privremenog prekida primjene ili sniženja doze, što se dogodilo u 16,9% odnosno 10,7% bolesnika. Proteinurija je dovela do trajnog prekida liječenja u 0,8% bolesnika.

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), proteinurija je zabilježena u 26,3% bolesnika liječenih lenvatinibom, a nuspojave 3. stupnja zabilježene su u 5,9%. Medijan vremena do pojave bio je

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

6,1 tjedana. U većini slučajeva došlo je do oporavka nakon privremenog prekida doziranja (6,9%) ili smanjenja doze (2,5%). Proteinurija je dovela do trajnog prekida liječenja u 0,6% bolesnika.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) proteinurija je zabilježena u 29,6% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 5,4% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 34,5 dana. Privremeni prekid primjene, smanjenje doze, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 6,2%, 7,9%, odnosno 1,2% bolesnika.

Zatajenje i oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1) 5,0% bolesnika razvilo je zatajenje bubrega, a 1,9% oštećenje funkcije bubrega (3,1% bolesnika imalo je zatajenje ili oštećenje funkcije bubrega ≥3. stupnja). U skupini koja je primala placebo, zatajenje ili oštećenje funkcije bubrega razvilo je 0,8% bolesnika (0,8% bilo je ≥3. stupnja).

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), u 7,1% bolesnika liječenih lenvatinibom došlo je do zatajenja/oštećenja funkcije bubrega. Nuspojave 3.stupnja ili većeg javile su se u 1,9% bolesnika liječenih lenvatinibom.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) 18,2% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom razvilo je zatajenje bubrega / oštećenje funkcije bubrega. Nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 4,2% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 86,0 dana. Privremeni prekid primjene, smanjenje doze, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 3,0%, 1,7%, odnosno 1,2% bolesnika.

Srčana disfunkcija (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), smanjena ejekcijska frakcija/zatajenje srca zabilježeno je u 6,5% bolesnika (1,5% bilo je ≥3. stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom i 2,3% u skupini liječenoj placebom (nijedan slučaj nije bio ≥3. stupnja).

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), srčana disfunkcija (uključujući kongestivno zatajenje srca, kardiogeni šok i kardiopulmonalno zatajenje) prijavljena je u 0,6% bolesnika (0,4% bilo je ≥ 3.stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) srčana disfunkcija prijavljena je u 1,0% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 0,5% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 112,0 dana. Smanjenje doze, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 0,2% bolesnika.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) (vidjeti dio 4.4)

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), zabilježen je 1 događaj PRES-a (2. stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom, a u skupini liječenoj placebom nije bilo takvih događaja.

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), zabilježen je 1 događaj PRES-a (2.stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom.

Među 1823 bolesnika liječenih monoterapijom lenvatiniba u kliničkim ispitivanjima, bilo je 5 slučajeva (0,3%) PRES-a (0,2% bila su 3. ili 4. stupnja), a svi su se povukli nakon liječenja i/ili privremenog prekida doziranja ili trajnog prekida primjene lijeka.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) zabilježen je jedan događaj PRES-a (1. stupnja) u skupini koja je liječena lenvatinibom plus pembrolizumabom. U tom je slučaju primjena lenvatiniba privremeno prekinuta.

Hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), najčešće zabilježene nuspojave povezane s jetrom bile su hipoalbuminemija (9,6% lenvatinib naspram 1,5% placebo) i povišenje razine jetrenih enzima, uključujući povišenje razina alanin aminotransferaze (7,7% lenvatinib naspram 0 placebo), aspartat aminotransferaze (6,9% lenvatinib naspram 1,5% placebo) i bilirubina u krvi (1,9% lenvatinib naspram 0 placebo). Medijan vremena do nastupa jetrenih nuspojava u bolesnika liječenih lenvatinibom iznosio je 12,1 tjedana. Nuspojave 3. ili višeg stupnja povezane s jetrom (uključujući jedan slučaj zatajenja jetre 5. stupnja) nastale su u 5,4% bolesnika liječenih lenvatinibom u usporedbi s 0,8% bolesnika koji su primali placebo. Nuspojave povezane s jetrom dovele su do privremenog prekida primjene ili sniženja doze u 4,6% odnosno 2,7% bolesnika, a do trajnog prestanka liječenja u 0,4% bolesnika.

Među 1166 bolesnika liječenih lenvatinibom bila su 3 slučaja (0,3%) zatajenja jetre, svi sa smrtnim ishodom. Jedan se dogodio u bolesnika bez jetrenih metastaza. Bio je i jedan slučaj akutnog hepatitisa u bolesnika bez jetrenih metastaza.

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), najčešće zabilježene nuspojave hepatotoksičnosti bile su porast bilirubina u krvi (14,9%), porast aspartat aminotransferaze (13,7%), porast alanin aminotransferaze (11,1%), hipoalbuminemija (9,2%), hepatička encefalopatija (8,0%), porast gama-glutamiltransferaze (7,8%) i porast alkalne fosfataze u krvi (6,7%). Medijan vremena do pojave nuspojava hepatotoksičnosti bio je 6,4 tjedana. Nuspojave hepatotoksičnosti ≥3.stupnja javile su se u 26,1% bolesnika liječenih lenvatinibom. Zatajenje jetre (uključujući fatalne slučajeve u 12 bolesnika) javilo se u 3,6% bolesnika (svi su bili ≥3.stupnja). Hepatička encefalopatija (uključujući fatalne slučajeve u 4 bolesnika) javila se u 8,4% bolesnika (5,5% bili su ≥3.stupnja). Zabilježeno je 17 (3,6%) smrtnih slučajeva uslijed hepatotoksičnosti u skupini liječenoj lenvatinibom i 4 (0,8%) smrtnih slučajeva u skupini liječenoj sorafenibom. Nuspojave hepatotoksičnosti dovele su do privremenog prekida doziranja u 12,2% bolesnika liječenih lenvatinibom, do smanjenja doze u 7,4%, a do trajnog prekida liječenja u 5,5%.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

U kliničkim ispitivanjima u kojima je 1327 bolesnika primilo monoterapiju lenvatiniba u indikacijama osim HCC-a, zatajenje jetre (uključujući fatalne slučajeve) prijavljeno je u 4 bolesnika (0,3%), oštećenje jetre u 2 bolesnika (0,2%), akutni hepatitis u 2 bolesnika (0,2%), a hepatocelularno oštećenje u 1 bolesnika (0,1%).

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) hepatotoksičnost je prijavljena u 33,7% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 12,1% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 56,0 dana. Privremeni prekid primjene, smanjenje doze, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 5,2%, 3,0%, odnosno 1,2% bolesnika.

Arterijska tromboembolija (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), događaji arterijske tromboembolije zabilježeni su u 5,4% bolesnika liječenih lenvatinibom i 2,3% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), arterijski tromboembolijski događaji zabilježeni su u 2,3% bolesnika liječenih lenvatinibom.

Među 1823 bolesnika liječenih monoterapijom lenvatiniba u kliničkim ispitivanjima, bilo je 10 slučajeva (0,5%) arterijske tromboembolije (5 slučajeva infarkta miokarda i 5 slučajeva cerebrovaskularnog inzulta) sa smrtnim ishodom.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) slučajevi arterijske tromboembolije prijavljeni su u 3,7% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 2,2% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 59,0 dana. Privremeni prekid primjene, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 0,2%, odnosno 2,0% bolesnika.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), krvarenje je bilo zabilježeno u 34,9% bolesnika liječenih lenvatinibom (1,9% bilo je ≥3. stupnja) naspram 18,3% bolesnika koji su primali placebo (3,1% bilo je ≥3. stupnja). Nuspojave čija je incidencija nastanka bila ≥0,75% viša od one kod placeba bile su: epistaksa (11,9%), hematurija (6,5%), kontuzija (4,6%), krvarenje iz desni (2,3%), hematohezija (2,3%), rektalno krvarenje (1,5%), hematom (1,1%), hemoroidalno krvarenje (1,1%), laringealno krvarenje (1,1%), petehije (1,1%) krvarenje intrakranijalnog tumora (0,8%). U ovom je ispitivanju zabilježen 1 slučaj intrakranijalnog krvarenja sa smrtnim ishodom među 16 bolesnika koji su primali lenvatinib i imali metastaze u SŽS-u na početku ispitivanja.

Medijan vremena do prvog nastanka krvarenja u bolesnika liječenih lenvatinibom iznosio je 10,1 tjedana. Nisu opažene razlike između bolesnika liječenih lenvatinibom i onih koji su primali placebo u incidenciji ozbiljnih nuspojava (3,4% naspram 3,8%), nuspojava koje su dovele do preuranjenog prestanka liječenja (1,1% naspram 1,5%) ili nuspojava koje su dovele do privremenog prekida primjene (3,4% naspram 3,8%) ili sniženja doze (0,4% naspram 0).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), krvarenje je zabilježeno u 24,6% bolesnika, a 5,0% bilo je ≥3.stupnja. Nuspojave 3.stupnja javile su se u 3,4%, nuspojave 4.stupnja u 0,2%, a 7 bolesnika (1,5%) imalo je nuspojave 5.stupnja, uključujući cerebralno krvarenje, krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, intestinalno krvarenje i krvarenje tumora. Medijan vremena do prve pojave bio je 11,9 tjedana. Slučaj krvarenja doveo je do privremenog prekida doziranja u 3,2% bolesnika ili do smanjenja doze u 0,8% bolesnika, a do trajnog prekida liječenja u 1,7% bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima u kojima je 1327 bolesnika primilo monoterapiju lenvatiniba u indikacijama osim HCC-a, krvarenje ≥ 3.stupnja zabilježeno je u 2% bolesnika, 3 bolesnika (0,2%) imalo je krvarenje 4. stupnja, a 8 bolesnika (0,6%) imalo je nuspojavu 5. stupnja koja je uključivala arterijsko krvarenje, hemoragijski moždani udar, intrakranijalno krvarenje, krvarenje intrakranijalnog tumora, hematemezu, melenu, hemoptizu i krvarenje tumora.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) krvarenje je zabilježeno u 24,4% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 3,0% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 65,0 dana. Privremeni prekid primjene, smanjenje doze, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 1,7%, 1,2%, odnosno 1,7% bolesnika.

Hipokalcemija (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1) hipokalcemija je bila zabilježena u 12,6% bolesnika liječenih lenvatinibom naspram nula slučajeva u skupini koja je primala placebo. Medijan vremena do prvog nastanka hipokalcemije u bolesnika liječenih lenvatinibom iznosio je 11,1 tjedana. Nuspojave 3. ili 4. stupnja težine nastale su u 5,0% bolesnika liječenih lenvatinibom naspram 0 bolesnika koji su primali placebo. Većina se nuspojava povukla nakon potpornog liječenja, bez privremenog prekida primjene ili sniženja doze, što se dogodilo u 1,5% odnosno 1,1% bolesnika; 1 bolesnik s hipokalcemijom 4. stupnja trajno je prekinuo liječenje.

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), hipokalcemija je prijavljena u 1,1% bolesnika, a nuspojave 3.stupnja zabilježene su u 0,4%. Do privremenog prekida doziranja lenvatiniba zbog hipokalcemije došlo je u jednog ispitanika (0,2%), a nije bilo smanjenja doze ili trajnog prekida liječenja.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) hipokalcemija je prijavljena u 3,9% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 1,0% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 148,0 dana. Nisu prijavljene prilagodbe doze lenvatiniba.

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), događaji gastrointestinalne perforacije ili fistule zabilježeni su u 1,9% bolesnika liječenih lenvatinibom i 0,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), slučajevi gastrointestinalne perforacije ili fistule zabilježeni su u 1,9% bolesnika liječenih lenvatinibom.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) događaji formiranja fistule zabilježeni su u 2,5% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 2,5% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 117,0 dana. Do potpunog prekida liječenja lenvatinibom došlo je u 1,0% bolesnika. Događaji gastrointestinalne perforacije zabilježeni su u 3,9% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 3.0% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 42 dana. Do privremenog prekida, odnosno potpunog prekida liječenja lenvatinibom došlo je u 0,5%, odnosno 3,0% bolesnika.

Fistule koje nisu gastrointestinalne (vidjeti dio 4.4)

Primjena lenvatiniba bila je povezana sa slučajevima fistule uključujući reakcije koje su imale smrtni ishod. Izvješća o fistulama koje zahvaćaju druga područja osim želuca i crijeva zabilježena su za različite indikacije. Reakcije su zabilježene u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, u rasponu od dva tjedna do dulje od 1 godine od početka primjene lenvatiniba, s medijanom latencije od otprilike 3 mjeseca.

Produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), produljenje QT/QTc intervala zabilježeno je u 8,8% bolesnika liječenih lenvatinibom i 1,5% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Incidencija produljenja QT intervala na više od 500 ms bila je 2% u bolesnika liječenih lenvatinibom, dok u skupini koja je primala placebo produljenje nije zabilježeno.

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), produljenje QT/QTc intervala zabilježeno je u 6,9% bolesnika liječenih lenvatinibom. Incidencija produljenja QTcF intervala veća od 500 ms bila je 2,4%.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) produljenje QT intervala zabilježeno je u 3,9% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 0,5% bolesnika.
Medijan vremena do nastupa bio je 115,5 dana. Do privremenog prekida, odnosno smanjenja doze lenvatiniba došlo je u 0,2%, odnosno 0,5% bolesnika.

Povišen tireotropin (TSH) u krvi (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1) 88% svih bolesnika imalo je na početku razinu TSH manju ili jednaku 0,5 mU/l. U tih bolesnika s normalnim TSH-om na početku, povišenje razine TSH iznad 0,5 mU/l bilo je opaženo nakon početka ispitivanja u 57% bolesnika liječenih lenvatinibom u usporedbi s 14% bolesnika koji su primali placebo.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), 89,6% bolesnika imalo je razinu TSH-a na početku ispitivanja nižu od gornje granice normale. Porast TSH-a iznad gornje granice normale zapažen je nakon početka ispitivanja u 69,6% bolesnika liječenih lenvatinibom.

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) hipotireoza je prijavljena u 68,2% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nuspojave ≥3. stupnja pojavile su se u 1,2% bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 62,0 dana. Do privremenog prekida odnosno smanjenja doze lenvatiniba došlo je u 2,2%, odnosno 0,7% bolesnika.

Viša razina TSH u krvi prijavljena je u 12,8% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom, a nijedan bolesnik nije prijavio nuspojave ≥3. stupnja. Do privremenog prekida liječenja došlo je u 0,2% bolesnika.

Proljev (vidjeti dio 4.4)

DTC

U ključnom ispitivanju faze 3 pod nazivom SELECT (vidjeti dio 5.1), proljev je zabilježen u 67,4% bolesnika u skupini liječenoj lenvatinibom (9,2% bilo je ≥3. stupnja) i u 16,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo (nijedan slučaj ≥3. stupnja).

HCC

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), proljev je zabilježen u 38,7% bolesnika liječenih lenvatinibom (4,2% bilo je ≥3.stupnja).

EC

U ispitivanju 309 faze 3 (vidjeti dio 5.1) proljev je prijavljen u 54,2% bolesnika liječenih lenvatinibom plus pembrolizumabom (7,6% ih je bilo ≥ 3. stupnja). Privremeni prekid primjene, smanjenje doze, odnosno potpuni prekid primjene lenvatiniba dogodili su se u 10,6%, 11,1%, odnosno 1,2% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim ispitivanjima 207, 216, 230 i 231 (vidjeti dio 5.1) ukupni sigurnosni profil lenvatiniba kao monoterapije ili u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom ili everolimusom bio je u skladu s onim opaženim u odraslih osoba liječenih lenvatinibom. U bolesnika s recidivirajućim/refraktornim osteosarkomom pneumotoraks je zabilježen s većom učestalošću nego u odraslih bolesnika s DTC-om, HCC-om, RCC-om i EC-om. U ispitivanju 207, pneumotoraks se javio u 6 bolesnika (10,9%) liječenih monoterapijom lenvatinibom i 7 bolesnika (16,7%) liječenih lenvatinibom u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom. Ukupno je kod 2 bolesnika prekinuto liječenje u sklopu ispitivanja zbog pneumotoraksa. U ispitivanju 230, pneumotoraks je zabilježen u ukupno 14 bolesnika (11 bolesnika [28,2%] liječenih lenvatinibom uz ifosfamid i etopozid te 3 bolesnika [7,7%] liječena ifosfamidom i etopozidom). Ni jedan bolesnik nije trajno prekinuo liječenje u sklopu ispitivanja zbog pneumotoraksa. U ispitivanju 216 u 3 bolesnika zabilježen je pneumotoraks (4,7%) s Ewingovim sarkomom, rabdomiosarkomom (RMS) i Wilmsovim tumorom; sva 3 bolesnika imala su metastaze na plućima na početku liječenja. U ispitivanju 231 pneumotoraks je zabilježen u 8 bolesnika (6,3%) sa sarkomom vretenastih stanica, nediferenciranim sarkomom, RMS-om, malignim tumorom ovojnice perifernih živaca, sinovijalnim sarkomom, karcinomom vretenastih stanica i malignim fibromiksoidnim osificirajućim tumorom; svih 8 bolesnika imalo je metastaze na plućima ili primarnu bolest u stijenci prsnog koša ili pleuralnoj šupljini na početku liječenja. U ispitivanjima 216 i 230 nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje u sklopu ispitivanja zbog pneumotoraksa, u ispitivanju 231

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

jedan je bolesnik prekinuo liječenje u sklopu ispitivanja zbog pneumotoraksa. Čini se da je javljanje pneumotoraksa uglavnom povezano s metastazama na plućima i osnovnom bolesti.

U kohorti ispitivanja 207 s monoterapijom za određivanje doze najčešće (≥40%) zabilježene nuspojave lijeka bile su smanjeni apetit, proljev, hipotireoza, povraćanje, bol u abdomenu, pireksija, hipertenzija i smanjena tjelesna težina, a u proširenoj kohorti s monoterapijom koja je obuhvaćala bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim osteosarkomom najčešće (≥40%) zabilježene nuspojave lijeka bile su smanjen apetit, glavobolja, povraćanje, hipotireoza i proteinurija.

U kohorti ispitivanja 207 s kombiniranim liječenjem za određivanje doze najčešće (≥50%) zabilježene nuspojave lijeka bile su povraćanje, anemija, mučnina, proljev, hipotireoza, bol u abdomenu, artralgija, epistaksa, neutropenija, konstipacija, glavobolja i bol u udovima, a u proširenoj kohorti s kombiniranim liječenjem najčešće (≥50%) zabilježene nuspojave lijeka bile su anemija, mučnina, smanjen broj bijelih krvnih stanica, proljev, povraćanje i smanjen broj trombocita.

U fazi 1 (kohorta za određivanje kombinirane doze) ispitivanja 216 najčešće (≥40%) prijavljene nuspojave bile su hipertenzija, hipotireoza, hipertrigliceridemija, bolovi u trbuhu i proljev; a u fazi 2 (kohorta za proširenje kombinacije) najčešće prijavljene nuspojave (≥35%) bile su hipertrigliceridemija, proteinurija, proljev, smanjeni broj limfocita, smanjeni broj bijelih krvnih stanica, povišen kolesterol u krvi, umor i smanjeni broj trombocita.

U ispitivanju OLIE (ispitivanje 230) najčešće (≥35%) zabilježene nuspojave lijeka bile su hipotireoza, anemija, mučnina, smanjen broj trombocita, proteinurija, povraćanje, bol u leđima, febrilna neutropenija, hipertenzija, konstipacija, proljev, smanjen broj neutrofila i pireksija.

U ispitivanju 231 najčešće prijavljene nuspojave (≥15%) bile su hipotireoza, hipertenzija, proteinurija, smanjen apetit, proljev i smanjeni broj trombocita.

Druge posebne populacije

Stariji

DTC

Bolesnici u dobi od ≥75 godina imali su veću vjerojatnost razvoja 3. ili 4. stupnja hipertenzije, proteinurije, smanjenog apetita i dehidracije.

HCC

Kod bolesnika u dobi od ≥75 godina postojala je veća vjerojatnost pojave hipertenzije, proteinurije, smanjenog apetita, astenije, dehidracije, omaglice, malaksalosti, perifernog edema, pruritusa i hepatičke encefalopatije. Hepatička encefalopatija javila se u većoj od dvostruke incidencije u bolesnika u dobi ≥75 godina (17,2%) u odnosu na bolesnike u dobi <75 godina (7,1%). Hepatička encefalopatija bila je povezana sa štetnim značajkama bolesti na početku liječenja ili s istodobnom primjenom drugih lijekova. Arterijski tromboembolijski događaji javili su se također s povećanom incidencijom u toj dobnoj skupini.

EC

U bolesnika u dobi od ≥75 godina postojala je veća vjerojatnost pojave infekcija urinarnog trakta i hipertenzije ≥3. stupnja (povećanje od ≥ 10% u usporedbi s bolesnicima u dobi od <65 godina).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Spol

DTC

Žene su imale višu incidenciju hipertenzije (uključujući hipertenziju 3. ili 4. stupnja), proteinurije i PPE-a, dok su muškarci imali višu incidenciju smanjene ejekcijske frakcije i gastrointestinalne perforacije te stvaranja fistule.

HCC

U žena je bila veća incidencija hipertenzije, umora, produljenja QT intervala na EKG-u i alopecije. U muškaraca je bila veća incidencija (26,5%) disfonije nego u žena (12,3%), smanjene tjelesne težine i smanjenog broja trombocita. Slučajevi zatajenja jetre zabilježeni su samo u muških bolesnika.

Etničko porijeklo

DTC

U usporedbi s bijelcima, azijatski bolesnici imali su višu incidenciju (razlika ≥ 10%) perifernog edema, hipertenzije, umora, PPE-a, proteinurije, stomatitisa, trombocitopenije i mijalgije; s druge strane, bolesnici bijele rase imali su višu incidenciju proljeva, smanjenja tjelesne težine, mučnine, povraćanja, konstipacije, astenije, abdominalnog bola, bola u udovima i suhih usta. Većem udjelu bolesnika azijskog podrijetla snižena je doza lenvatiniba u odnosu na bolesnike bijele rase. Medijan vremena do prvog sniženja doze i prosječna uzimana dnevna doza bili su niži u bolesnika azijskog podrijetla nego u onih bijele rase.

HCC

Kod bolesnika azijskog podrijetla postojala je veća incidencija nego kod bolesnika bijele rase što se tiče proteinurije, smanjenog broja neutrofila, smanjenog broja trombocita, smanjenog broja bijelih krvnih stanca i PPE-a, dok je kod bolesnika bijele rase bila veća incidencija umora, hepatičke encefalopatije, akutnog oštećenja bubrega, tjeskobe, astenije, mučnine, trombocitopenije i povraćanja.

EC

Kod bolesnika azijskog podrijetla postojala je veća incidencija anemije, malaksalosti, smanjenog broja neutrofila, stomatitisa, smanjenog broja trombocita, proteinurije i PPE-a nego kod bolesnika bijele rase (razlika od ≥10%), dok je kod bolesnika bijele rase bila veća incidencija upale sluznice, bola u abdomenu, proljeva, infekcije urinarnog trakta, smanjenja tjelesne težine, hipomagnezemije, omaglice, astenije i umora.

Hipertenzija na početku ispitivanja

DTC

Bolesnici s hipertenzijom na početku ispitivanja imali su višu incidenciju 3. ili 4. stupnja hipertenzije, proteinurije, proljeva i dehidracije te su imali ozbiljnije slučajeve dehidracije, hipotenzije, plućne embolije, malignog pleuralnog izljeva, atrijske fibrilacije i gastrointestinalnih simptoma (abdominalni bol, proljev, povraćanje).

Oštećenje funkcije jetre

DTC

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre na početku ispitivanja imali su višu incidenciju hipertenzije i PPE-a, kao i višu incidenciju 3. ili 4. stupnja hipertenzije, astenije, umora i hipokalcemije u usporedbi

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre.

HCC

Bolesnici sa 6 Child-Pugh (CP) bodova na početku ispitivanja (oko 20% bolesnika u ispitivanju REFLECT) imali su veću incidenciju smanjenog apetita, umora, proteinurije, hepatičke encefalopatije i zatajenja jetre u usporedbi s bolesnicima koji su imali 5 početnih CP bodova. Slučajevi hepatotoksičnosti i slučajevi krvarenja također su se javili većom incidencijom u bolesnika sa 6 CP bodova u usporedbi s bolesnicima koji su imali 5 CP bodova.

Oštećenje funkcije bubrega

DTC

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega na početku ispitivanja imali su višu incidenciju 3. ili 4. stupnja hipertenzije, proteinurije, umora, stomatitisa, perifernog edema, trombocitopenije, dehidracije, produljenog QT intervala, hipotireoze, hiponatremije, povišenog tireotropina u krvi i pneumonije u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Ti su bolesnici također imali višu incidenciju bubrežnih nuspojava i sklonost višoj incidenciji jetrenih nuspojava.

HCC

Bolesnici koji su na početku imali oštećenje bubrega imali su veću incidenciju umora, hipotireoze, dehidracije, proljeva, smanjenog apetita, proteinurije i hepatičke encefalopatije. Ti su bolesnici imali također veću incidenciju bubrežnih nuspojava i arterijskih tromboembolijskih događaja.

Bolesnici s tjelesnom težinom <60 kg

DTC

Bolesnici s niskom tjelesnom težinom (<60 kg) imali su višu incidenciju PPE-a, proteinurije, 3. ili 4. stupnja hipokalcemije i hiponatremije te sklonost prema višoj incidenciji smanjenog apetita 3. ili 4. stupnja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Najviše klinički ispitane doze lenvatiniba bile su 32 mg i 40 mg na dan. U kliničkim su se ispitivanjima dogodile slučajne medikacijske pogreške kada su primijenjene pojedinačne doze od 40 do 48 mg. Najčešće opažene nuspojave pri tim dozama bile su hipertenzija, mučnina, proljev, umor, stomatitis, proteinurija, glavobolja i pogoršanje PPE-a. Također su zabilježeni slučajevi predoziranja lenvatinibom koji su uključivali primjenu pojedinačne doze 6 do 10 puta veće od preporučene dnevne doze. Ti su slučajevi bili povezani s nuspojavama koje su bile u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lenvatiniba (tj. zatajenje bubrega i srca) ili nije bilo nuspojava.

Simptomi i liječenje

Ne postoji posebni antidot za predoziranje lenvatinibom. U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je prekinuti primjenu lenvatiniba i po potrebi primijeniti odgovarajuću potpornu njegu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EX08

Lenvatinib je inhibitor više kinaza koji pokazuje uglavnom antiangiogena svojstva *in vitro* i *in vivo* te izravnu inhibiciju rasta tumora u modelima *in vitro*.

Mehanizam djelovanja

Lenvatinib je inhibitor receptora tirozin kinaze (RTK) koji selektivno inhibira kinaznu aktivnost receptora za vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) i VEGFR3 (FLT4), kao i drugih RTK-ova povezanih s proangiogenim i onkogenim putevima uključujući receptore za fibroblastni čimbenik rasta (FGF) FGFR1, 2, 3 i 4, receptor za trombocitni čimbenik rasta (PDGF) PDGFRα, KIT i RET.

Osim toga, lenvatinib je pokazao selektivnu, direktnu antiproliferativnu aktivnost u hepatocelularnim staničnim linijama ovisnu o signalizaciji aktiviranog FGFR-a, što se pripisuje inhibicijskom djelovanju lenvatiniba na signalizaciju putem FGFR-a.

U singeničkim mišjim modelima tumora lenvatinib je smanjio broj makrofaga povezanih s tumorom, povećao broj aktiviranih citotoksičnih T-stanica i pokazao veću protutumorsku aktivnost u kombinaciji s anti-PD-1 monoklonskim protutijelom od one koju bilo koji od ta dva lijeka ostvaruje sam.

Iako nije izravno ispitan, pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja lenvatiniba kod hipertenzije posredovan inhibicijom VEGFR2 u vaskularnim endotelnim stanicama. Slično tome, iako nije izravno ispitan, pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja kod proteinurije posredovan smanjenjem broja VEGFR1 i VEGFR2 u podocitima glomerula.

Mehanizam djelovanja za hipotireozu nije u potpunosti razjašnjen.

Klinička djelotvornost

Diferencirani rak štitnjače refraktoran na radioaktivni jod

Ispitivanje SELECT bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno u 392 bolesnika s diferenciranim rakom štitnjače refraktornim na radioaktivni jod i s neovisno, centralno pregledanim radiografskim dokazom progresije bolesti unutar 12 mjeseci (u rasponu od +1 mjesec) prije uključenja. Refraktornost na radioaktivni jod bila je definirana kao jedna ili više mjerljivih lezija bez unosa joda ili s progresijom unatoč terapiji radioaktivnim jodom (RAI) ili kumulativna aktivnost RAI od >600 mCi ili 22 GBq sa zadnjom dozom najmanje 6 mjeseci prije ulaska u ispitivanje. Randomizacija je bila stratificirana po geografskoj regiji (Europa, Sjeverna Amerika i ostali), prethodnoj terapiji usmjerenoj na VEGF/VEGFR (bolesnici su mogli prethodno primiti 0 ili 1 terapiju usmjerenu na VEGF/VEGFR) i dobi (≤65 godina ili >65 godina). Glavna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) utvrđeno slijepim neovisnim radiološkim pregledom prema Kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu ukupnog odgovora i ukupno preživljenje. Bolesnici u skupini koja je primala placebo mogli su se odlučiti za liječenje lenvatinibom u vrijeme kada je potvrđena progresija bolesti.

Pogodni bolesnici s mjerljivom bolešću prema RECIST 1.1 bili su randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lenvatinib 24 mg jedanput na dan (n=261) odnosno skupinu koja je primala placebo (n=131). Početne demografske značajke i obilježja bolesti bili su ujednačeno raspoređeni u obje liječene skupine. Od 392 randomizirana bolesnika, 76,3% prethodno nikad nije primalo terapije usmjerene na VEGF/VEGFR, 49,0% bile su žene, 49,7% bili su Europljani, a medijan dobi je iznosio

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

63 godine. Histološki, 66,1% bolesnika imalo je potvrđenu dijagnozu papilarnog raka štitnjače, a 33,9% imalo je folikularni rak štitnjače koji je uključivao Hürthleove stanice u 14,8% i svijetle stanice u 3,8% bolesnika. Metastaze su bile prisutne u 99% bolesnika: na plućima u 89,3%, limfnim čvorovima u 51,5%, kostima u 38,8%, jetri u 18,1%, pleuri u 16,3% i mozgu u 4,1%. Funkcionalno stanje većine bolesnika prema ECOG-u (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) bilo je ocijenjeno s 0; 42,1% imalo je ocjenu 1; 3,9% imalo je ocjenu iznad 1. Medijan kumulativne aktivnosti RAI-ja primijenjenog prije ulaska u ispitivanje iznosio je 350 mCi (12,95 GBq).

Dokazano je statistički značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti (PFS) u bolesnika liječenih lenvatinibom u usporedbi s onima koji su primali placebo (p<0,0001) (vidjeti sliku 1). Pozitivan učinak na PFS uočen je u različitim podskupinama razdijeljenim prema dobi (iznad i ispod 65 godina), spolu, rasi, histološkom podtipu i geografskoj regiji i onima koji su prethodno primili 0 ili 1 terapiju usmjerenu na VEGF/VEGFR. Nakon što je neovisnim pregledom potvrđena progresija bolesti, 109 (83,2%) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo prešlo je na otvoreno liječenje lenvatinibom u vrijeme primarne analize djelotvornosti.

Prema neovisnom radiološkom pregledu, stopa objektivnog odgovora (potpuni odgovor plus djelomični odgovor) bila je značajno (p<0,0001) viša u skupini liječenoj lenvatinibom (64,8%) nego u skupini koja je primala placebo (1,5%). Četiri (1,5%) ispitanika liječena lenvatinibom postigla su potpuni odgovor, a 165 ispitanika (63,2%) imalo je djelomični odgovor, dok niti jedan od ispitanika liječenih placebom nije imao potpuni odgovor, a 2 (1,5%) ispitanika imala su djelomični odgovor.

Medijan vremena do prvog sniženja doze iznosio je 2,8 mjeseci. Medijan vremena do objektivnog odgovora iznosio je 2,0 (95% CI: 1,9-3,5) mjeseca; međutim, među bolesnicima koji su imali potpuni ili djelomični odgovor na lenvatinib, opaženo je da je njih 70,4% razvilo odgovor 30. dan ili unutar 30 dana od uzimanja doze od 24 mg.

Na analizu ukupnog preživljenja utjecao je jedan zbunjujući čimbenik, a taj je činjenica da su ispitanici s potvrđenom progresijom bolesti koji su primali placebo imali mogućnost prijeći na otvoreno liječenje lenvatinibom. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju između liječenih skupina u vrijeme primarne analize djelotvornosti (HR=0,73; 95% CI: 0,50-1,07; p=0,1032). Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) nije postignut niti u skupini liječenoj lenvatinibom niti u skupini koja je prešla s placeba na lenvatinib.

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti u bolesnika s DTC-om

	Lenvatinib N=261	**Placebo N=131**
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)[a]		
Broj progresija ili smrti (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Medijan PFS u mjesecima (95% CI)	18,3 (15,1; NP)	3,6 (2,2; 3,7)
Omjer hazarda (99% CI)[b,c]	0,21 (0,14; 0,31)	
P vrijednost[b]	<0,0001	
Bolesnici koji su prethodno primili 0 terapija usmjerenih na VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Broj progresija ili smrti	76	88
Medijan PFS u mjesecima (95% CI)	18,7 (16,4; NP)	3,6 (2,1; 5,3)
Omjer hazarda (95% CI)[b,c]	0,20 (0,14; 0,27)	

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti u bolesnika s DTC-om

	Lenvatinib N=261	**Placebo N=131**
Bolesnici koji su prethodno primili 1 terapiju usmjerenu na VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Broj progresija ili smrti	31	25
Medijan PFS u mjesecima (95% CI)	15,1 (8,8; NP)	3,6 (1,9; 3,7)
Omjer hazarda (95% CI)[b,c]	0,22 (0,12; 0,41)	

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Stopa objektivnog odgovora[a]		
Broj bolesnika s objektivnim odgovorom (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P vrijednostb	<0,0001	
Broj potpunih odgovora	4	0
Broj djelomičnih odgovora	165	2
Medijan vremena do objektivnog odgovora[d], mjeseci (95% CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Trajanje odgovora[d], mjeseci, medijan (95% CI)	NP (16,8; NP)	NP (NP; NP)
Ukupno preživljenje		
Broj smrti (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Medijan OS u mjesecima (95% CI)	NP (22,0; NP)	NP (20,3; NP)
Omjer hazarda (95% CI)[b, e]	0,73 (0,50; 1,07)	
P vrijednost [b, e]	0,1032	

CI, interval pouzdanosti; NP, ne može se procijeniti; OS, ukupno preživljenje; PFS, preživljenje bez progresije bolesti; RPSFT model (engl. *Rank Preserving Structural Failure Time*); VEGF/VEGFR, vaskularni endotelni čimbenik rasta / receptor za vaskularni endotelni čimbenik rasta.

a: Neovisni radiološki pregled.

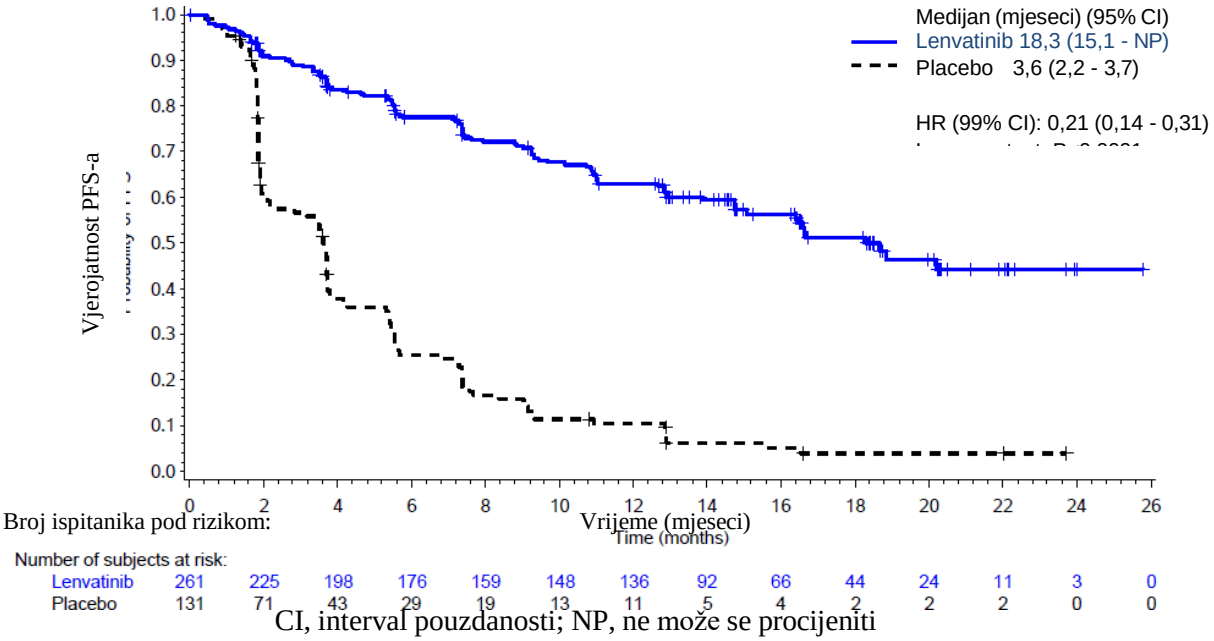
b: Stratificirano prema regiji (Europa naspram Sjeverne Amerike naspram ostalih), dobnoj skupini (≤65 godina naspram >65 godina) i prethodnoj terapiji usmjerenoj na VEGF/VEGFR (0 naspram 1).

c: Procijenjeno pomoću Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

d: Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode; 95% CI bio je konstruiran generaliziranom Brookmeyerovom i Crowleyjevom metodom u bolesnika s najboljim ukupnim odgovorom potpunog odgovora ili djelomičnog odgovora.

e: Bez prilagodbe za utjecaj prelaska s placeba na lenvatinib.

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti - DTC



CI, interval pouzdanosti; NP, ne može se procijeniti

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Hepatocelularni karcinom

Klinička djelotvornost i sigurnost lenvatiniba procijenjena je u međunarodnom, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju (REFLECT) faze 3 u bolesnika s neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC).

Ukupno je 954 bolesnika randomizirano 1:1 za primanje lenvatiniba (12 mg [početna tjelesna težina ≥60 kg] ili 8 mg [početna tjelesna težina <60 kg]) primijenjenog peroralno jedanput dnevno ili sorafeniba 400 mg primijenjenog peroralno dvaput dnevno.

Bolesnici su bili pogodni za sudjelovanje ako su imali status funkcije jetre Child-Pugh stadij A i ocjenu općeg stanja prema ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ili 1. Isključeni su bolesnici koji su prethodno primali sistemsku terapiju protiv raka za uznapredovali/neoperabilni HCC ili bilo koju prethodnu anti-VEGF terapiju. Ciljne lezije koje su prethodno liječene radioterapijom ili lokoregionalnom terapijom trebale su pokazati radiografski dokaz progresije bolesti. Isključeni su i bolesnici s jetrom zahvaćenom ≥ 50%, jasnom invazijom u žučovod ili glavne grane portalne vene (Vp4) na snimci.

- Demografska i početna obilježja bolesti bila su slična između skupine na lenvatinibu i sorafenibu i prikazana su u nastavku za svih 954 randomiziranih bolesnika:
- Medijan dobi: 62 godine
- Muškarci: 84%
- Bijelci: 29%, Azijati: 69%, Afroamerikanci ili crne rase: 1,4%
- Tjelesna težina: <60 kg -31%, 60-80 kg – 50%, >80 kg - 19%
- Ocjena općeg stanja prema ECOG (ECOG PS) 0: 63%, ECOG PS 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Etiologija: hepatitis B (50%), hepatitis C (23%), alkohol (6%)
- Odsutnost makroskopske invazije portalne vene (MPVI): 79%
- Odsutnost MPVI-a, širenje tumora izvan jetre (EHS) ili i jedno i drugo: 30%
- Istovremeno prisutna ciroza (neovisnom procjenom snimke): 75%
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadij B: 20%; BCLC stadij C: 80%
- Prethodna liječenja: hepatektomija (28%), radioterapija (11%), loko-regionalne terapije uključujući transarterijsku (kemo)embolizaciju (52%), radiofrekvencijsku ablaciju (21%) i perkutanu injekciju etanola (4%)

Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje (OS) Ukupno preživljenje uz lenvatinib bilo je neinferiorno sorafenibu sa HR = 0,92 [95% CI od (0,79; 1,06)] i s medijanom ukupnog preživljenja od 13,6 mjeseci u usporedbi sa 12,3 mjeseci (vidjeti Tablicu 8 i Sliku 2). Rezultati za surogatne mjere ishoda (PFS i ORR) prikazani su u Tablici 8 u nastavku.

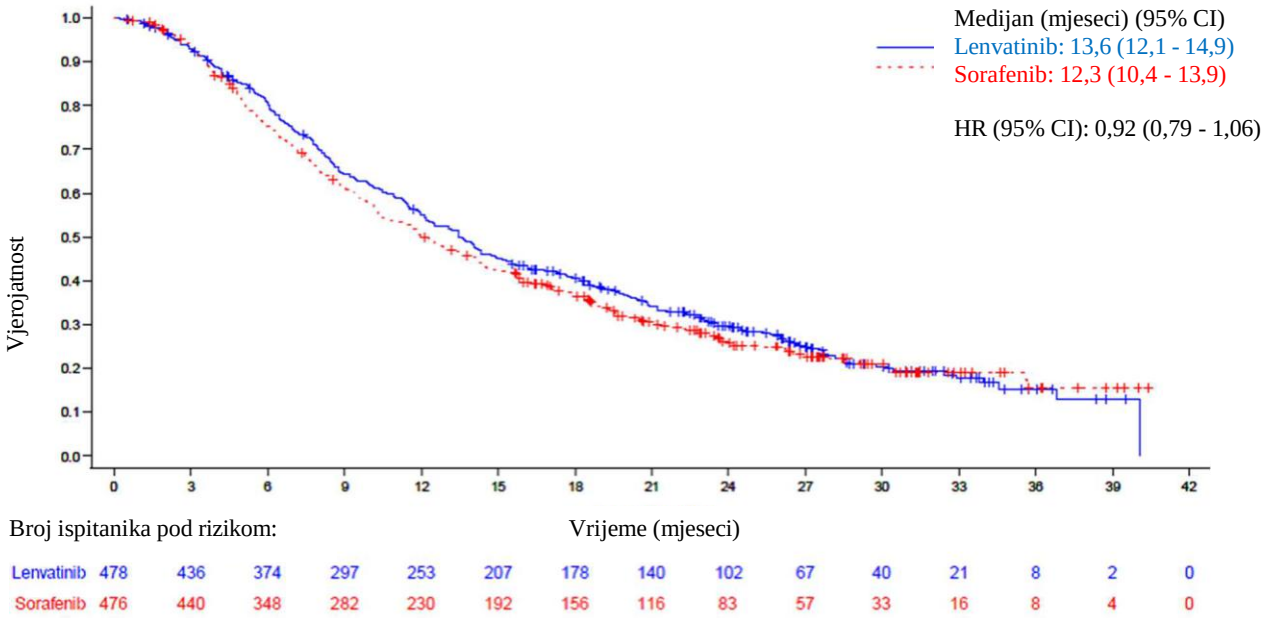
Tablica 8 Rezultati djelotvornosti kod HCC-a u ispitivanju REFLECT

Parametar djelotvornosti	**Omjer hazarda[a, b] (95% CI)**	**P vrijednost [d]**	**Medijan (95% CI) [e]**	
			Lenvatinib (N= 478)	**Sorafenib (N= 476)**
OS	0,92 (0,79; 1,06)	NP	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)
			Postoci (95% CI)	
ORR[c, f, g] (mRECIST)	NP	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Zaključni datum prikupljanja podataka: 13.11.2016.
a: Omjer hazarda (eng. *hazard* ratio, HR) za lenvatinib naspram sorafeniba, na temelju Coxovog modela koji uključuje terapijsku skupinu kao čimbenik.
b: Stratificirano po regiji (Regija 1: Azija-Pacifik; Regija 2: Zapad), makroskopska invazija portalne vene ili širenje izvan jetre ili jedno i drugo (da, ne), ECOG PS (0, 1) i tjelesna težina (<60 kg, ≥60 kg).
c: Rezultati se temelje na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima.
d: P vrijednost za test superiornosti lenvatiniba naspram sorafeniba.
e: Kvartili procijenjeni Kaplan-Meierovom metodom, a 95% CI procijenjeni su generaliziranom Brookmeyerovom i Crowleyevom metodom
f: Stopa odgovora (potpun ili djelomičan odgovor)
g: Prema retrospektivnoj analizi neovisne radiološke procjene. Medijan trajanja objektivnog odgovora bilo je 7,3 (95% CI 5,6; 7,4) mjeseci u skupini na lenvatinibu i 6,2 (95% CI 3,7; 11,2) mjeseci u skupini na sorafenibu.

Slika 2 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja – HCC



1. Zaključni datum prikupljanja podataka = 13.11.2016.
2. Granica neinferiornosti za omjer hazarda (HR: lenvatinib naspram sorafeniba = 1,08).
3. Medijan je procijenjen Kaplan-Meierovom metodom, a 95%-tni interval pouzdanosti procijenjen je generaliziranom Brookmeyerovom i Crowleyevom metodom
4. HR je procijenjen prema Coxovom modelu proporcionalnog hazarda s liječenjem kao neovisnom varijablom i stratificiran IxRS stratifikacijskim čimbenicima. Za veze je korištena Efronova metoda.
5. + = cenzurirani podaci.

U analizama podskupina prema čimbenicima stratifikacije (prisutnost ili odsutnost MPVI-a ili EHS-a ili i jednog i drugog, ECOG PS 0 ili 1, tjelesna težina <60 kg ili ≥60 kg i regija) HR je dosljedno bio u korist lenvatiniba u usporedbi sa sorafenibom, izuzev Zapadne regije [HR 1,08 (95%-tni CI 0,82; 1,42], bolesnika bez EHS-a [HR od 1,01 (95%-tni CI 0,78; 1,30)] i bolesnika bez MPVI-a, EHS-a ili i jednog i drugog [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Rezultate analize podskupina treba tumačiti s oprezom.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 5,7 mjeseci (Q1: 2,9; Q3: 11,1) u skupini na lenvatinibu i 3,7 mjeseci (Q1: 1,8; Q3: 7,4) u skupini na sorafenibu.

U obje terapijske skupine u ispitivanju REFLECT, medijan OS-a bio je približno 9 mjeseci duži u ispitanika koji su primili terapiju protiv raka nakon liječenja nego u onih koji nisu. U skupini na lenvatinibu, medijan OS-a bio je 19,5 mjeseci (95%-tni CI: 15,7; 23,0) za ispitanike koji su primili terapiju protiv raka nakon liječenja (43%) i 10,5 mjeseci (95%-tni CI: 8,6; 12,2) za one koji nisu. U skupini na sorafenibu, medijan OS-a bio je 17,0 mjeseci (95%-tni CI: 14,2; 18,8) za ispitanike koji su primili terapiju protiv raka nakon liječenja (51%) i 7,9 mjeseci (95%-tni CI: 6,6; 9,7) za one koji nisu.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Medijan OS-a bio je duži za približno 2,5 mjeseci u skupini na lenvatinibu u usporedbi sa skupinom na sorafenibu u obje podskupine ispitanika (sa ili bez terapije protiv raka nakon liječenja).

Karcinom endometrija

Djelotvornost lenvatiniba u kombinaciji s pembrolizumabom istraživan je u ispitivanju 309, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom, aktivno kontroliranom ispitivanju provedenom na bolesnicima s uznapredovalim EC-om koji su prethodno liječeni najmanje jednim ranijim kemoterapijskim režimom koji se temelji na platini u bilo kojoj fazi liječenja, uključujući neoadjuvantno i adjuvantno. Sudionici su ukupno mogli primiti do 2 terapije koje sadrže platinu, sve dok je barem jedna primijenjena kao neoadjuvantna ili adjuvantna. Ispitivanje je isključilo bolesnike s endometrijskim sarkomom (uključujući karcinosarkom), bolesnike s aktivnom autoimunom bolešću ili zdravstvenim stanjem koje zahtijeva imunosupresiju. Randomizacija je stratificirana po statusu popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair,* MMR) (dMMR ili pMMR [ne dMMR]) s pomoću validiranog imunohistokemijskog testa. Stratum pMMR nadalje je stratificiran po funkcionalnom statusu po ECOG-u, zemljopisnom području te povijesti zračenja zdjelice. Bolesnici su randomizirani (1:1) u jedan od sljedećih krakova istraživanja:

- lenvatinib 20 mg peroralno jedanput na dan u kombinaciji s pembrolizumabom 200 mg intravenski svaka 3 tjedna.
- po odabiru ispitivača doksorubicin 60 mg/m^2 svaka 3 tjedna ili paklitaksel 80 mg/m^2 jednom tjedno, 3 tjedna liječenja / 1 tjedan bez liječenja.

Liječenje lenvatinibom i pembrolizumabom nastavljeno je do progresije bolesti prema definiciji po RECIST v1.1 po zaslijepljenoj neovisnoj središnjoj radiološkoj ocjeni (engl. *blinded independent central radiological review,* BICR), do neprihvatljive razine toksičnosti ili, u slučaju pembrolizumaba, najdulje 24 mjeseca. Primjena ispitivanog lijeka dopuštena je i nakon progresije bolesti prema kriterijima koje definira RECIST ako je ispitivač smatrao da bolesnik ima kliničku korist i dobro podnosi lijek. Ukupno je 121/411 (29%) bolesnika liječenih lenvatinibom i pembrolizumabom primalo daljnje liječenje nakon progresije bolesti kako je definira RECIST. Medijan trajanja liječenja nakon progresije bio je 2,8 mjeseci. Procjena tumorskog statusa vršena je svakih 8 tjedana.

Ukupno je 827 bolesnika uključeno u ispitivanje i randomizirano u skupinu koja prima lenvatinib u kombinaciji s pembrolizumabom (n = 411), odnosno skupinu koja prema izboru ispitivača prima doksorubicin (n = 306) ili paklitaksel (n = 110). Početne značajke bolesnika bile su: medijan dobi bio je 65 godina (raspon od 30 do 86), 50% u dobi od 65 godina ili stariji; 61% bijelaca, 21% azijskog podrijetla te 4% crnaca; PS prema ECOG-u 0 (59%) ili 1 (41%) te 84% s tumorskim statusom pMMR i 16% s tumorskim statusom dMMR. Histološke podvrste bile su karcinom endometrija (60%), serozni (26%), karcinom svijetlih stanica (6%), miješani (5%) i ostali (3%). Svih je 827 bolesnika prethodno primalo sistemsku terapiju za EC: 69% primilo je jednu, 28% dvije, a 3% primilo je tri ili više sistemskih terapija. Trideset sedam posto bolesnika primilo je samo prethodnu neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju.

Medijan trajanja liječenja u sklopu ispitivanja bio je 7,6 mjeseci (raspon od 1 dana do 26,8 mjeseci). Medijan trajanja izloženosti lenvatinibu bio je 6,9 mjeseci (raspon od 1 dana do 26,8 mjeseci).

Primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival,* OS) i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) (prema ocjeni BICR-a na temelju kriterija RECIST 1.1). Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate,* ORR) prema ocjeni BICR-a na temelju kriterija RECIST 1.1. U unaprijed određenoj međuanalizi, s medijanom razdoblja praćenja od 11,4 mjeseci (raspon: od 0,3 do 26,9 mjeseci), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a u ukupnoj populaciji.

Rezultati djelotvornosti podskupina po MMR-u bili su u skladu s ukupnim rezultatima ispitivanja.

Unaprijed određena konačna analiza OS-a s otprilike 16 mjeseci dodatnog razdoblja praćenja iz međuanalize (medijan ukupnog razdoblja praćenja od 14,7 mjeseci [raspon: od 0,3 do 43,0 mjeseca])

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

provedena je bez prilagodbe za multiplicitet. Sažetak rezultata djelotvornosti u ukupnoj populaciji prikazan je u Tablici 9. Kaplan-Meierove krivulje za konačnu analizu OS-a i međuanalizu PFS-a prikazane su na Slici 3, odnosno 4.

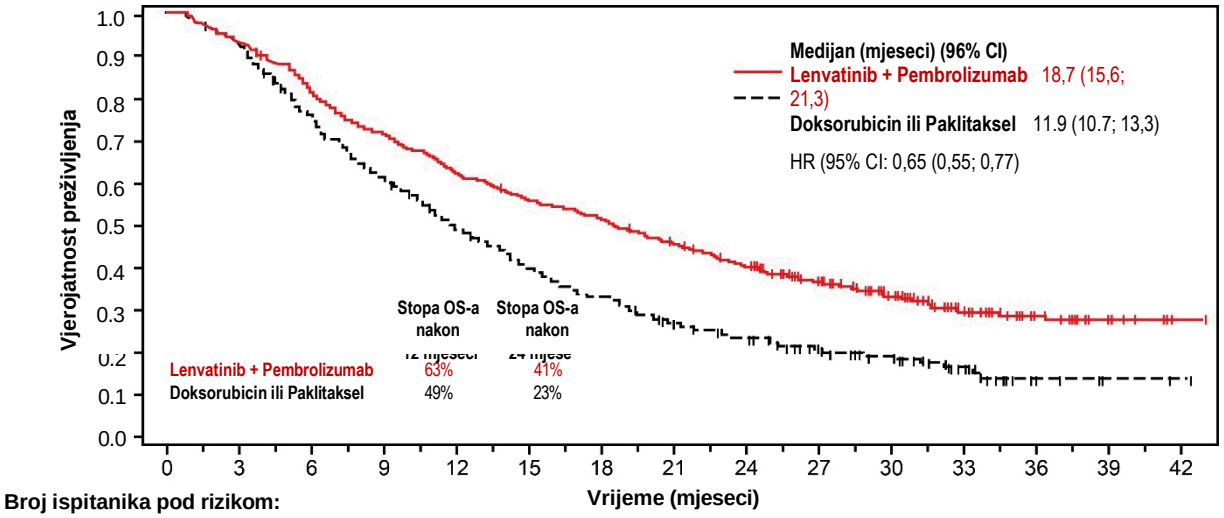
Tablica 9 Rezultati djelotvornosti u liječenju karcinoma endometrija u ispitivanju 309

Mjera ishoda	**Lenvatinib s pembrolizumabom N=411**	**doksorubicin ili paklitaksel N=416**
OS		
Broj (%) bolesnika s događajem	276 (67%)	329 (79%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Omjer hazarda[a] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
P vrijednost[b]	<0,0001	
PFS[d]		
Broj (%) bolesnika s događajem	281 (68%)	286 (69%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Omjer hazarda[a] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
P vrijednost[c]	<0,0001	
ORR[d]		
ORR[e] (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Potpun odgovor	7%	3%
Djelomičan odgovor	25%	12%
P vrijednost[f]	<0,0001	
Trajanje odgovora[d]		
Medijan u mjesecima[g] (raspon)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

a: Na temelju stratificiranog modela Coxove regresije
b: Jednostrana nominalna p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa (konačna analiza). U unaprijed određenoj međuanalizi OS-a s medijanom razdoblja praćenja od 11,4 mjeseci (raspon: od 0,3 do 26,9 mjeseci), ispitivanje je pokazalo da je postignuta statistički značajna superiornost OS-a uspoređujući kombinaciju lenvatiniba i pembrolizumaba s doksorubicinom ili paklitakselom (HR: 0,62 [95%CI: 0,51; 0,75] p-vrijednost <0,0001).
c: Jednostrana p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa
d: U unaprijed određenoj međuanalizi
e: Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor
f: Na temelju Miettinen-Nurminenove metode stratificirane po funkcionalnom stanju bolesnika prema ECOG-u, zemljopisnom području i povijesti zračenja zdjelice.
g: na temelju Kaplan-Meierove procjene

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Slika 3 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju 309*

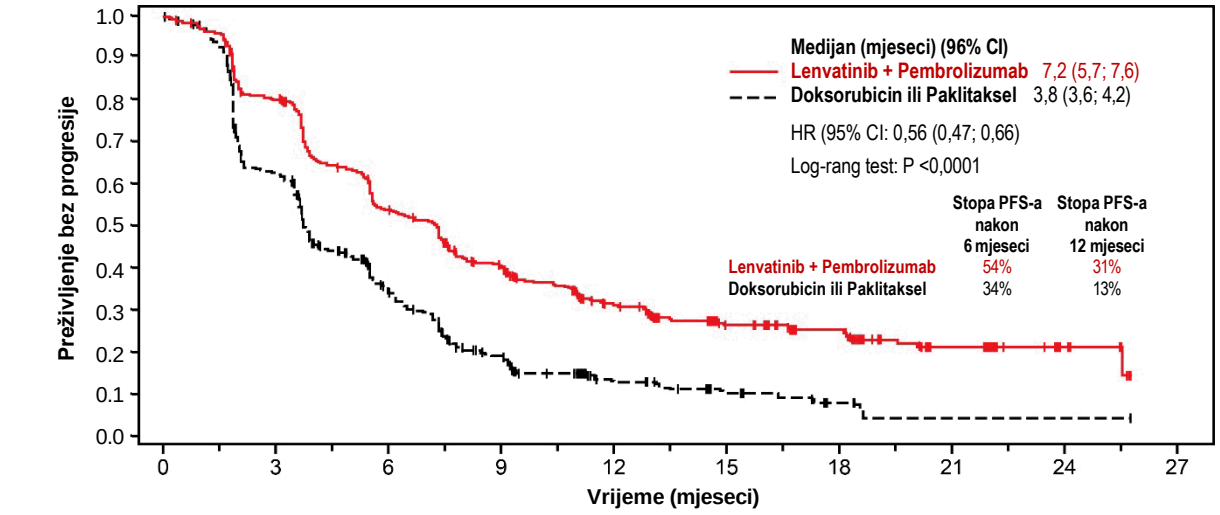


Broj ispitanika pod rizikom:

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

*Na temelju protokolom određene konačne analize

Slika 4 Kaplan- Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u ispitivanju 309



Broj ispitanika pod rizikom:

Lenvatinib + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doksorubicin ili Paklitaksel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Produljenje QT intervala

Na temelju rezultata iz temeljitog ispitivanja QT intervala u zdravih dobrovoljaca, jedna doza lenvatiniba od 32 mg nije produljila QT/QTc interval. Međutim, produljenje QT/QTc intervala bilo je zabilježeno s višom incidencijom u bolesnika liječenih lenvatinibom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lenvatiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju hepatocelularnog karcinoma (engl.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

hepatocellular carcinoma, HCC) i karcinoma endometrija (engl. *endometrial carcinoma*, EC) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

Pedijatrijska ispitivanja

Djelotvornost lenvatiniba procijenjena je, ali nije ustanovljena u četiri otvorena ispitivanja:

Ispitivanje 207 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 1/2 za određivanje doze i procjenu aktivnosti lenvatiniba kao monoterapije i u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do <18 godina; od 2 do ≤25 godina za osteosarkom) s recidivirajućim ili refraktornim solidnim tumorima. Ukupno 97 bolesnika uključeno je u ispitivanje. U kohortu za određivanje doze za monoterapiju lenvatinibom uključena su 23 bolesnika koja su primala lenvatinib peroralno jedanput dnevno u 3 razine doze (11, 14 ili 17 mg/m^2). U kohortu za određivanje doze lenvatiniba u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom uključena su ukupno 22 bolesnika koji su primali lenvatinib u 2 razine doze (11 ili 14 mg/m^2). Preporučena doza lenvatiniba kao monoterapije i u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom određena je u dozi od 14 mg/m^2 peroralno jedanput dnevno.

U proširenoj kohorti s primjenom monoterapije lenvatiniba za recidivirajući ili refraktorni DTC, primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa objektivnog odgovora (ORR; potpuni odgovor [CR] + djelomični odgovor [PR]). Uključen je jedan bolesnik, koji je postigao PR. U obje proširene kohorte, u kohorti s primjenom monoterapije lenvatinibom i u kohorti s kombinacijom ifosfamida i etopozida za recidivirajući ili refraktorni osteosarkom, primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa preživljenja bez progresije bolesti nakon 4 mjeseca (PFS-4). PFS-4 prema binomnoj procjeni uključujući svih 31 bolesnika liječenih lenvatinibom kao monoterapijom iznosio je 29% (95%-tni CI: 14,2; 48,0); PFS-4 prema binomnoj procjeni u svih 20 bolesnika liječenih lenvatinibom u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom u proširenoj kohorti iznosio je 50% (95%-tni CI: 27,2; 72,8).

Ispitivanje 216 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 1/2 s jednom skupinom za određivanje sigurnosti, podnošljivosti i antitumorske aktivnosti lenvatiniba primijenjenog u kombinaciji s everolimusom u pedijatrijskih bolesnika (i mladih odraslih osoba u dobi od ≤21 godine) s relapsnim ili refraktornim solidnim malignim tumorima, uključujući tumore SŽS-a. Uključena su i liječena ukupno 64 bolesnika. U fazi 1 (određivanje kombinirane doze) uključena su i liječena 23 bolesnika: 5 s razinom doze –1 (lenvatinib 8 mg/m^2 i everolimus 3 mg/m^2) i 18 s razinom doze 1 (lenvatinib 11 mg/m^2 i everolimus 3 mg/m^2). Preporučena doza (RD) kombinacije bila je lenvatinib 11 mg/m^2 i everolimus 3 mg/m^2 jednom dnevno. U fazi 2 (proširenje kombinacije) 41 bolesnik bio je uključen i liječen pri preporučenoj dozi u sljedećim kohortama: Ewingov sarkom (EWS, n = 10), rabdomiosarkom (RMS, n = 20) i gliom visokog stupnja (HGG, n = 11). Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa objektivnog odgovora (ORR) u 16. tjednu u bolesnika koji se mogu procijeniti na temelju procjene ispitivača prema kriterijima RECIST v1.1 ili RANO (za bolesnike s HGG-om). U kohortama s EWS-om i HGG-om nije bilo objektivnih odgovora; zabilježena su 2 djelomična odgovora (PR) u kohorti s RMS-om za ORR u 16. tjednu od 10% (95% CI: 1,2; 31,7).

Ispitivanje OLIE (ispitivanje 230) bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze 2 u bolesnika (u dobi od 2 do ≤25 godina) s recidivirajućim ili refraktornim osteosarkomom. Ukupno 81 bolesnik randomiziran je u omjeru 1:1 (78 liječenih; 39 u svakoj skupini) za primanje lenvatiniba u dozi od 14 mg/m^2 u kombinaciji s ifosfamidom u dozi od 3000 mg/m^2 i etopozidom u dozi od 100 mg/m^2 (skupina A) ili ifosfamida u dozi od 3000 mg/m^2 i etopozida u dozi od 100 mg/m^2 (skupina B). Ifosfamid i etopozid primjenjivani su intravenski od 1. do 3. dana u svakom ciklusu od 21 dana tijekom maksimalno 5 ciklusa. Liječenje lenvatinibom dopušteno je dok nije nastupila progresija bolesti prema kriterijima RECIST v1.1 prema zaslijepljenoj neovisnoj središnjoj ocjeni (engl. *blinded independent central review*, BICR) ili neprihvatljiva razina toksičnosti. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) na temelju kriterija RECIST 1.1 prema procjeni BICR-a. Ispitivanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u medijanu PFS-a: 6,5 mjeseci (95%-tni CI: 5,7; 8,2) za lenvatinib u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom naspram 5,5 mjeseci (95%-tni CI: 2,9; 6,5) za ifosfamid i etopozid (HR=0,54 [95%-tni CI: 0,27; 1,08]). Ispitivanje 230 nije bilo osmišljeno da ima snagu za

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

otkrivanje statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju (engl. *Overall Survival*, OS). Kad je analiza ispitivanja dovršena, HR je bio 0,93 (95% CI: 0,53; 1,62) pri usporedbi lenvatiniba u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom naspram ifosfamida i etopozida, s medijanom ukupnog preživljenja od 12,4 mjeseca (95% CI 10,4; 19,8) naspram 17,2 mjeseca (95% CI 11,1; 22,3) i medijanom razdoblja praćenja od 24,1 mjesec odnosno 29,5 mjeseci.

Ispitivanje 231 multicentrično je, otvoreno ispitivanje faze 2 na više vrsta raka za procjenu antitumorske aktivnosti i sigurnosti lenvatiniba u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba u dobi od 2 do ≤21 godine s relapsnim ili refraktornim solidnim malignim tumorima, uključujući EWS, RMS i HGG. Ukupno 127 bolesnika uključeno je i liječeno lenvatinibom pri preporučenoj dozi (14 mg/m^2) u sljedećim kohortama: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) i drugi solidni tumori (po n = 9 za difuzni gliom središnje linije, meduloblastom i ependimom; svi ostali solidni tumori n = 66). Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je ORR u 16. tjednu u bolesnika koji se mogu procijeniti na temelju procjene ispitivača prema kriterijima RECIST v1.1 ili RANO (za bolesnike s HGG-om). Nisu zabilježeni objektivni odgovori u bolesnika s HGG-om, difuznim gliomom središnje linije, meduloblastomom ili ependimomom. Zabilježena su dva PR-a u kohortama s EWS-om i RMS-om za ORR u 16. tjednu od 22,2% (95% CI: 2,8; 60,0) odnosno 11,8% (95% CI: 1,5; 36,4). Pet PR-ova (u bolesnika sa sinovijalnim sarkomom [n = 2], kaposiformnim hemangioendoteliomom [n = 1], nefroblastomom Wilmsovog tumora [n = 1] i karcinomom svijetlih stanica [n = 1]) zabilježeno je među svim ostalim solidnim tumorima za ORR u 16. tjednu od 7,7% (95% CI: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri lenvatiniba ispitani su u zdravih odraslih ispitanika, odraslih ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, oštećenjem funkcije bubrega i solidnim tumorima.

Apsorpcija

Lenvatinib se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, s t_{max} obično primijećenim od 1 do 4 sata nakon doze. Hrana ne utječe na opseg apsorpcije, ali usporava brzinu apsorpcije. Kad se u zdravih ispitanika primjenjuje s hranom, vršne koncentracije u plazmi postižu se 2 sata kasnije. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena u ljudi; međutim, podaci iz ispitivanja masene bilance ukazuju na to da se nalazi u redu veličine od 85%. Lenvatinib je pokazao dobru peroralnu bioraspoloživost u pasa (70,4%) i majmuna (78,4%).

Distribucija

In vitro, lenvatinib se u visokom postotku veže za proteine ljudske plazme i to u rasponu od 98% do 99% (0,3 - 30 μg/ml, mesilat). Uglavnom se veže za albumin, a u manjoj mjeri za α1-kiseli glikoprotein i γ-globulin.

In vitro, omjer koncentracije lenvatiniba u krvi i plazmi bio je u rasponu od 0,589 do 0,608 (0,1 – 10 μg/ml, mesilat).

Lenvatinib je supstrat P-gp-a i BCRP-a. Lenvatinib nije supstrat OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ili pumpe za izbacivanje žučnhi soli BSEP-a.

U bolesnika se medijan prividnog volumena distribucije (Vz/F) prve doze kretao u rasponu od 50,5 l do 92 l i većinom je bio dosljedan u svim doznim skupinama od 3,2 mg do 32 mg. Analogni medijan prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vz/Fss) također je većinom bio dosljedan i kretao se u rasponu od 43,2 l do 121 l.

Biotransformacija

In vitro, citokrom P450 3A4 pokazao se kao prevladavajući (>80%) izooblik uključen u metabolizam lenvatiniba koji se odvija putem P450. Međutim, *in vivo* podaci pokazali su da putevi koji se ne odvijaju putem P450 pridonose značajnom dijelu ukupnog metabolizma lenvatiniba. Posljedično tome,

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

induktori i inhibitori CYP 3A4 imali su *in vivo* minimalni učinak na izloženost lenvatinibu (vidjeti dio 4.5).

Demetilirani oblik lenvatiniba (M2) bio je utvrđen kao glavni metabolit u mikrosomima ljudske jetre. M2' i M3', glavni metaboliti u ljudskoj stolici, nastali su iz M2 odnosno lenvatiniba djelovanjem aldehid oksidaze.

U uzorcima plazme prikupljenima do 24 sata nakon primjene, lenvatinib je činio 97% radioaktivnosti u radiokromatogramima plazme, dok je metabolit M2 činio dodatnih 2,5%. Na temelju vrijednosti $AUC_{(0-inf)}$, na lenvatinib je otpalo 60% radioaktivnosti u plazmi i 64% radioaktivnosti u krvi.

Podaci iz ispitivanja masene bilance/izlučivanja u ljudi pokazuju da se lenvatinib u ljudi opsežno metabolizira. Kao glavni metabolički putevi u ljudi, utvrđene su oksidacija aldehid oksidazom, demetilacija putem CYP3A4, konjugacija s glutationom uz eliminaciju O-arilne skupine (klorfenilni dio) i kombinacija ovih puteva nakon čega slijedi daljnja biotransformacija (npr. glukuronidacija, hidroliza glutationskog dijela, razgradnja cisteinskog dijela i intramolekularno premještanje cisteinilglicina i konjugata cisteina daljnjom dimerizacijom). Ovi *in vivo* metabolički putevi sukladni su podacima dobivenima *in vitro* u ispitivanjima na ljudskom biološkom materijalu.

Ispitivanja transportera in vitro

Za sljedeće je transportere, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 i BSEP, klinički važna inhibicija bila isključena na temelju granične vrijednosti od $IC_{50} > 50 \times C_{max,nevezan}$.

Pokazalo se da lenvatinib minimalno djeluje ili uopće ne djeluje inhibicijski na transportne aktivnosti posredovane P-gp-om i proteinom rezistencije raka dojke (BCRP). Slično tome, nije opažena indukcija ekspresije P-gp mRNK.

Pokazalo se da lenvatinib ima minimalan ili uopće nema inhibicijski učinak na OATP1B3 i MATE2-K ili ga uopće nema. Lenvatinib slabo inhibira MATE1. U citosolu ljudske jetre, lenvatinib nije inhibirao aktivnost aldehid oksidaze.

Eliminacija

Koncentracije u plazmi opadaju biekspONENCIJALNO nakon C_{max}. Srednja vrijednost terminalnog eksponencijalnog poluvijeka lenvatiniba je približno 28 sati.

Nakon primjene radioaktivno označenog lenvatiniba u 6 bolesnika sa solidnim tumorima, približno je dvije trećine radioaktivno označene tvari bilo eliminirano stolicom, a jedna četvrtina mokraćom. Metabolit M3 bio je prevladavajući analit u stolici i mokraći (~17% doze), a nakon njega M2' (~11% doze) te M2 (~4,4% doze).

Linearnost/nelinearnost

Proporcionalnost dozi i akumulacija doze

U bolesnika sa solidnim tumorima koji su primali jednu i više doza lenvatiniba jedanput na dan, izloženost lenvatinibu (C_{max} i AUC) povećavala se izravno proporcionalno primijenjenoj dozi u rasponu od 3,2 do 32 mg jedanput na dan.

Lenvatinib se minimalno nakuplja u stanju dinamičke ravnoteže. U tom se rasponu medijan indeksa akumulacije (Rac) kretao od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg). Rac u ispitanika sa HCC-om s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre bio je sličan onom koji je prijavljen za druge solidne tumore.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lenvatiniba nakon jedne doze od 10 mg bila je procijenjena u 6 ispitanika koji su imali blago odnosno umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A odnosno Child-Pugh B). Doza od 5 mg bila je procijenjena u 6 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C). Osam zdravih ispitanika sličnih demografskih karakteristika služilo je kao kontrola i primilo dozu od 10 mg. Izloženost lenvatinibu, temeljena na podacima za AUC_{0-t} i AUC_{0-inf} prilagođenima dozi, u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre bila je 119%, 107% odnosno 180% normalne izloženosti. Utvrđeno je da je vezanje za proteine plazme u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre slično odgovarajućim podudarnim zdravim ispitanicima te nije uočena ovisnost o koncentraciji. Vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju.

Nema dovoljno podataka za bolesnike sa HCC-om i Child-Pugh stadijem B (umjereno oštećenje funkcije jetre, 3 bolesnika liječena lenvatinibom u ključnom ispitivanju), te nema dostupnih podataka u bolesnika sa HCC-om i Child-Pugh stadijem C (teško oštećenje jetre). Lenvatinib se uglavnom eliminira putem jetre i izloženost se može povećati u tim populacijama bolesnika.

Medijan poluvijeka bio je usporediv u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, kao i u onih s normalnom funkcijom jetre, i kretao se u rasponu od 26 sati do 31 sat. Postotak doze lenvatiniba izlučen mokraćom bio je nizak u svim kohortama (<2,16% u svakoj terapijskoj kohorti).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenvatiniba nakon jedne doze od 24 mg bila je procijenjena u 6 ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s 8 zdravih ispitanika sličnih demografskih karakteristika. Ispitanici sa završnim stadijem bubrežne bolesti nisu bili ispitani.

Izloženost lenvatinibu, temeljena na podacima o AUC_{0-inf}, u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega iznosila je 101%, 90% odnosno 122% normalne izloženosti. Utvrđeno je da je vezanje za proteine plazme u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega slično odgovarajućim podudarnim zdravim ispitanicima te nije uočena ovisnost o koncentraciji. Vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju.

Dob, spol, tjelesna težina, rasa

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika koji su primali do 24 mg lenvatiniba jedanput na dan, dob, spol, tjelesna težina i rasa (Japanci naspram drugih, bijelci naspram drugih) nisu imali klinički značajne učinke na klirens (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do 12 godina, koji su uključivali podatke od 3 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do <3 godine, 28 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥3 do <6 godina i 89 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do ≤12 godina u pedijatrijskom programu za lenvatinib, na oralni klirens lenvatiniba (CL/F) utjecala je tjelesna težina, ali ne i dob. Predviđene razine izloženosti u smislu površine ispod krivulje pri stanju dinamičke ravnoteže (AUCss) u pedijatrijskih bolesnika koji su primali 14 mg/m^2 bile su usporedive s onima u odraslih bolesnika koji su primali fiksnu dozu od 24 mg. U tim ispitivanjima nije bilo očitih razlika u farmakokinetici djelatne tvari lenvatiniba među djecom (2 – 12 godina), adolescentima i mladim odraslim bolesnicima s ispitivanim tipovima tumora, ali podaci u djece relativno su ograničeni da bi se mogli donijeti definitivni zaključci (vidjeti dio 4.2).

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (do 39 tjedana) lenvatinib je uzrokovao toksikološke promjene u raznim organima i tkivima povezane s očekivanim farmakološkim učincima lenvatiniba, a one su uključivale glomerulopatiju, testikularnu hipocelularnost, atreziju folikula jajnika, gastrointestinalne promjene, promjene na kostima, promjene u nadbubrežnim žlijezdama (štakori i psi) i arterijske (arterijska fibrinoidna nekroza, degeneracija medije ili krvarenje) lezije u štakora, pasa i makaki majmuna. Povišene razine transaminaza povezane sa znakovima hepatotoksičnosti također su bile opažene u štakora, pasa i majmuna. Reverzibilnost toksikoloških promjena bila je opažena na kraju četverotjednog razdoblja oporavka u svih ispitanih životinjskih vrsta.

Genotoksičnost

Lenvatinib nije bio genotoksičan.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti lenvatiniba.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja lenvatiniba na životinjama da bi se procijenio njegov učinak na plodnost. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na životinjama bile su opažene promjene na testisima (hipocelularnost sjemenskog epitela) i jajnicima (folikularna atrezija) pri izloženostima 11 do 15 puta (štakor) ili 0,6 do 7 puta (majmun) većim od očekivane kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) kod maksimalne podnošljive doze za ljude. Ovi su nalazi bili reverzibilni na kraju četverotjednog razdoblja oporavka.

Primjena lenvatiniba tijekom organogeneze rezultirala je embrioletalnim i teratogenim učincima kod štakora (vanjske i skeletne anomalije u fetusa) pri izloženostima manjim od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) pri maksimalnoj podnošljivoj dozi za ljude, a u kunića (vanjske, visceralne i skeletne anomalije u fetusa) na temelju površine tijela; mg/m^2 pri maksimalnoj podnošljivoj dozi za ljude. Ovi nalazi pokazuju da lenvatinib ima teratogeni potencijal, što je vjerojatno povezano s farmakološkom aktivnošću lenvatiniba kao antiangiogene tvari.

Lenvatinib i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeku štakora.

Ispitivanja toksičnosti na mladim životinjama

Mortalitet je bila toksičnost koja je ograničavala dozu u mladih štakora u kojih je doziranje započelo 7. ili 21. postnatalnog dana i bio je opažen pri izloženostima 125 ili 12 puta manjim u usporedbi s izloženošću pri kojoj je mortalitet bio opažen u odraslih štakora, što ukazuje na to da je osjetljivost na toksičnost to veća što je dob manja. Stoga se mortalitet može pripisati komplikacijama povezanima s primarnim duodenalnim lezijama uz mogući doprinos dodatnih toksičnih učinaka na nezrele ciljne organe.
Toksičnost lenvatiniba bila je izraženija u mlađih štakora (doziranje započeto 7. postnatalnog dana) u usporedbi s onima u kojih je doziranje započelo 21. postnatalnog dana i mortalitet i neke toksičnosti bile su ranije opažene u mladih štakora pri 10 mg/kg u usporedbi s odraslim štakorima kojima se primijenila ista razina doze. U mladih štakora također su bili opaženi zastoj u rastu, posljedično usporen fizički razvoj i lezije koje su se mogle pripisati farmakološkim učincima (sjekutići, femur [epifizna ploča rasta], bubrezi, nadbubrežne žlijezde i duodenum).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

Sadržaj kapsule
natrijev hidrogenkarbonat
manitol
celuloza, mikrokristalinična
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
talk

Ovojnica kapsule od 4 mg
hipromeloza
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid

Ovojnica kapsule od 10 mg
hipromeloza
željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid

Kapica kapsule
hipromeloza
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid

Tinta za označavanje
šelak
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaka kutija sadrži 30, 60 ili 90 tvrdih kapsula u oPA/Al/PVC/Al blisterima ili 30x1, 60x1 ili 90x1 tvrdu kapsulu u oPA/Al/PVC/Al blisterima s jediničnom dozom.

Svaka kutija sadrži 30, 60 ili 90 tvrdih kapsula u oPA/Al/PVC/PE/Al blisterima sa sredstvom za sušenje ili 30x1, 60x1 ili 90x1 tvrdu kapsulu u oPA/Al/PVC/PE/Al blisterima s jediničnom dozom sa sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Osobe koje skrbe o bolesniku ne smiju otvarati kapsulu, kako bi izbjegle ponavljano izlaganje sadržaju kapsule.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lenvatinib Teva GmbH 4 mg tvrde kapsule: HR-H-821427393
Lenvatinib Teva GmbH 10 mg tvrde kapsule: HR-H-769789764

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. listopada 2026./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

HALMED
14 - 10 - 2026
ODOBRENO