

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

LENVIMA 4 mg tvrde kapsule  
LENVIMA 10 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### LENVIMA 4 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

### LENVIMA 10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

### LENVIMA 4 mg tvrde kapsule

Žućkasto-crveno tijelo i žućkasto-crvena kapica, približne duljine 14,3 mm, s oznakom "C" otisnutom crnom tintom na kapici, i "LENV 4 mg" na tijelu.

### LENVIMA 10 mg tvrde kapsule

Žuto tijelo i žućkasto-crvena kapica, približne duljine 14,3 mm, s oznakom "C" otisnutom crnom tintom na kapici, i "LENV 10 mg" na tijelu.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Diferencirani karcinom štitnjače

LENVIMA 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)

LENVIMA 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)

LENVIMA 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.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom LENVIMA 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.

<b>Tablica 1 Prilagodbe doze u odnosu na preporučenu dnevnu dozu lenvatiniba u bolesnika s DTC-om<sup>a</sup></b>		
<b>Razina doze</b>	<b>Dnevna doza</b>	<b>Broj kapsula</b>
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 <sup>a</sup>	Jedna kapsula od 10 mg
<sup>a</sup> :	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 nuspojave (npr. 4. stupnja), uz iznimku laboratorijskih abnormalnosti za koje se prosudi da nisu životno ugrožavajuće i koje se u tom slučaju trebaju zbrinjivati kao teške nuspojave (npr. 3. stupnja).

## Hepatoćelularni 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.

<b>Tablica 2 Prilagodbe doze u odnosu na preporučenu dnevnu dozu lenvatiniba u bolesnika s HCC-om</b>			
<b>Početna doza</b>		<b>≥60 kg tjelesne težine 12 mg (tri kapsule od 4 mg peroralno jedanput dnevno)</b>	<b>&lt;60 kg tjelesne težine 8 mg (dvije kapsule od 4 mg peroralno jedanput dnevno)</b>
<b>Ustrajne i nepodnošljive toksičnosti stupnja 2 ili 3<sup>a</sup></b>			
<b>Nuspojava</b>	<b>Prilagodba</b>	<b>Prilagođena doza<sup>b</sup> (≥60 kg tjelesne težine)</b>	<b>Prilagođena doza<sup>b</sup> (&lt;60 kg tjelesne težine)</b>
Prva pojava <sup>c</sup>	Privremeni prekid doziranja do povlačenja na stupanj 0-1 ili na početne vrijednosti <sup>d</sup>	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 <sup>d</sup>	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 <sup>d</sup>	4 mg (jedna kapsula od 4 mg) peroralno svaki drugi dan	Trajno prekinuti liječenje
<b>Po život opasne toksičnosti (stupanj 4): Trajni prekid<sup>e</sup></b>			
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).

### Karcinom endometrija (EC)

Preporučena doza lijeka LENVIMA 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 LENVIMA u kombinaciji s pembrolizumabom, privremeno prekinite primjenu, smanjite dozu ili prekinite primjenu lijeka LENVIMA 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.

<b>Tablica 3 Prilagodbe doze u odnosu na preporučenu dnevnu dozu lenvatiniba u bolesnika s EC-om<sup>a</sup></b>		
<b>Početna doza u kombinaciji s pembrolizumabom</b>		20 mg peroralno jedanput dnevno (dvije kapsule od 10 mg)
<b>Ustrajne i nepodnošljive toksičnosti 2. ili 3. stupnja</b>		
<b>Nuspojava</b>	<b>Prilagodba</b>	<b>Prilagođena doza</b>
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)
<b>Po život opasne toksičnosti (4. stupanj): Trajni prekid<sup>b</sup></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).		

<b>Tablica 4 Nuspojave koje zahtijevaju prilagodbu doze lenvatiniba</b>			
<b>Nuspojava</b>	<b>Težina</b>	<b>Što poduzeti</b>	<b>Sniženje doze i nastavak primjene lenvatiniba</b>
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.
Gastrointestinalna 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)			

## Posebne populacije

### *DTC*

Čini se da bolesnici u dobi od  $\geq 75$  godina, azijske 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  $\geq 75$  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  $\geq 60$  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.

### 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  $\geq 75$  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 azijski (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 ili primijeniti kao suspenzija pripremljena disperzijom cijele kapsule ili više njih u vodi, soku od jabuke ili mlijeku. Suspenzija se može primijeniti peroralno ili putem cjevčice za hranjenje. Ako se primjenjuje putem cjevčice za hranjenje, suspenziju valja pripremiti uz uporabu vode (za pripremu i primjenu suspenzije vidjeti dio 6.6).

Ako se ne upotrijebi neposredno nakon pripreme, suspenzija lenvatiniba može se čuvati maksimalno 24 sata u pokrivenom spremniku koji se mora čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon vađenja iz hladnjaka i prije primjene suspenziju treba tresti u trajanju od približno 30 sekundi. Ako se ne primijeni u roku od 24 sata, suspenziju treba baciti.



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).

### 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.

<b>Razina krvnog tlaka</b>	<b>Preporučeni postupak</b>
Sistolički krvni tlak $\geq 140$ mmHg do $< 160$ mmHg ili dijastolički krvni tlak $\geq 90$ mmHg do $< 100$ mmHg	Nastavite s lenvatinibom i uvedite antihipertenzivnu terapiju, ako je bolesnik već ne uzima <b>ILI</b> Nastavite s lenvatinibom i povisite dozu antihipertenzivne terapije koju bolesnik već uzima ili uvedite dodatnu antihipertenzivnu terapiju
Sistolički krvni tlak $\geq 160$ mmHg ili dijastolički krvni tlak $\geq 100$ mmHg usprkos optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji	1. Nemojte davati lenvatinib 2. Kada je sistolički krvni tlak $\leq 150$ mmHg, dijastolički krvni tlak $\leq 95$ 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.

## 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  $\geq 2+$ , 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 veći 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).

## 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 e젝cijska 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. traheozofagealne 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.

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 a 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.

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.).

### Posebne populacije

Za bolesnike koji po etničkom porijeklu nisu bijelci ili azijati, i za bolesnike u dobi  $\geq 75$  godina, dostupni su ograničeni podaci. U takvih bolesnika lenvatinib treba primjenjivati s oprezom, s obzirom na smanjenu podnošljivost lenvatiniba u bolesnika azijskog 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  $\geq 2$  isključeni su iz kliničkih ispitivanja (osim u slučaju raka štitnjače).

## **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.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

#### DTC

Najčešće zabilježene nuspojave (pojavile su se u  $\geq 30\%$  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 eritrodizestezijske (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  $\geq 5\%$  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  $\geq 30\%$  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 nuspojave 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  $\geq 5\%$  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  $\geq 20\%$  bolesnika) bile su hipertenzija (63%), proljev (57%), hipotireoza (56%), mučnina (51%), smanjeni apetit (47%), povraćanje (39%), umor (38%), smanjena tjelesna težina (35%), artralgijska (33%), proteinurija (29%), konstipacija (27%), glavobolja (27%), infekcija urinarnog trakta (27%), disfonija (25%), bol u abdomenu (23%), astenija (23%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (23%), stomatitis (23%), anemija (22%) i hipomagnezija (20%).

Najučestalije (prisutne u  $\geq 5\%$  bolesnika) teške nuspojave ( $\geq 3$ . 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 nuspojave. Najučestalije nuspojave (koje su se pojavljivale u  $\geq 1\%$  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 nuspojave došlo je u 63,2% bolesnika. Do privremenog istodobnog prekida primjene lenvatiniba i pembrolizumaba zbog nuspojave došlo je u 34,3% bolesnika. Najučestalije nuspojave (koje su se pojavljivale u  $\geq 5\%$  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  $\geq 5\%$  bolesnika) koje su dovele do smanjenja doze lenvatiniba bile su hipertenzija (16,2%), proljev (12,5%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (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 ( $\geq 1/10$ )
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  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.

<b>Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom<sup>§</sup></b>		
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Monoterapija lenvatinibom</b>	<b>Kombinacija s pembrolizumabom</b>
(MedDRA terminologija)		
<b>Infekcije i infestacije</b>		
Vrlo često	infekcija mokraćnog sustava	infekcija mokraćnog sustava
Manje često	perinealni apsces	perinealni apsces
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		
Vrlo često	trombocitopenija <sup>a,‡</sup> limfopenija <sup>a,‡</sup> leukopenija <sup>a,‡</sup> neutropenija <sup>a,‡</sup>	trombocitopenija <sup>a,‡</sup> limfopenija <sup>a,‡</sup> leukopenija <sup>a,‡</sup> neutropenija <sup>a,‡</sup> anemija
Manje često	infarkt slezene	



<b>Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom §</b>		
<b>Klasifikacija organskih sustava</b> (MedDRA terminologija)	<b>Monoterapija lenvatinibom</b>	<b>Kombinacija s pembrolizumabom</b>
<b>Endokrini poremećaji</b>		
Vrlo često	hipotireoza	hipotireoza
	povišen tireotropin (TSH) u krvi <sup>*,‡</sup>	povišen tireotropin (TSH) u krvi* hipertireoza
Često		Adrenalna insuficijencija
Manje često	Adrenalna insuficijencija	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		
Vrlo često	hipokalcemija <sup>*,‡</sup>	hipokalcemija <sup>*,‡</sup> hipokalijemija <sup>‡</sup>
	hipokalijemija <sup>‡</sup> hiperkolesterolemija <sup>b,‡</sup> hipomagnezemija <sup>b,‡</sup>	hiperkolesterolemija <sup>b,‡</sup>
	smanjena tjelesna težina	hipomagnezemija <sup>b,‡</sup>
	smanjen apetit	smanjena tjelesna težina smanjen apetit
Često	dehidracija	dehidracija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		
Vrlo često	nesanica	
Često		nesanica
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
Vrlo često	omaglica	omaglica
	glavobolja	glavobolja
	disgeuzija	disgeuzija
Često	cerebrovaskularni inzult <sup>†</sup>	
Manje često	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
	monopareza	cerebrovaskularni inzult <sup>†</sup>
	tranzitorna ishemijska ataka	monopareza
		tranzitorna ishemijska ataka
<b>Srčani poremećaji</b>		
Često	infarkt miokarda <sup>c,†</sup>	produljen QT interval na elektrokardiogramu
	zatajenje srca	
	produljen QT interval na elektrokardiogramu	
	smanjena ejeckijska frakcija	
Manje često		infarkt miokarda <sup>c,†</sup>
		zatajenje srca
		smanjena ejeckijska frakcija
<b>Krvožilni poremećaji</b>		
Vrlo često	krvarenje <sup>d,*,†</sup>	krvarenje <sup>d,*,†</sup>
	hipertenzija <sup>e,*</sup> hipotenzija	hipertenzija <sup>e,*</sup>

<b>Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom <sup>§</sup></b>		
<b>Klasifikacija organskih sustava</b> (MedDRA terminologija)	<b>Monoterapija lenvatinibom</b>	<b>Kombinacija s pembrolizumabom</b>
Često		hipotenzija
Nepoznato	aneurizme i disekcije arterije	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		
Vrlo često	disfonija	disfonija
Često	plućna embolija <sup>†</sup>	plućna embolija <sup>†</sup>
Manje često	pneumotoraks	pneumotoraks
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
Vrlo često	proljevi	proljevi
	gastrointestinalni i abdominalni bolovi <sup>f</sup>	gastrointestinalni i abdominalni bolovi <sup>f</sup>
	povraćanje	povraćanje
	mučnina	mučnina
	upala usne šupljine <sup>g</sup>	upala usne šupljine <sup>g</sup>
	oralna bol <sup>h</sup>	oralna bol <sup>h</sup>
	konstipacija	konstipacija
	dispepsija	suha usta
Često	suha usta povišene vrijednosti lipaze <sup>‡</sup> povišene vrijednosti amilaze <sup>‡</sup>	povišene vrijednosti lipaze povišene vrijednosti amilaze <sup>‡</sup>
	analna fistula	pankreatitis <sup>i</sup>
	flatulencija	flatulencija
	gastrointestinalna perforacija	dispepsija
		kolitis
Manje često		gastrointestinalna perforacija
	pankreatitis <sup>i</sup> kolitis	analna fistula
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		
Vrlo često	povišena vrijednost bilirubina u krvi <sup>j,*‡</sup> hipoalbuminemija <sup>j,*‡</sup> povišena vrijednost alanin aminotransferaze <sup>*‡</sup>	povišen vrijednost bilirubina u krvi <sup>j,*‡</sup> hipoalbuminemija <sup>j,*‡</sup> povišena vrijednost alanin aminotransferaze <sup>*‡</sup>
	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze <sup>*‡</sup> povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi <sup>‡</sup> povišena vrijednost gama-glutamil transferaze <sup>‡</sup>	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze <sup>*‡</sup> povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi <sup>‡</sup>
Često	zatajenje jetre <sup>k,*‡</sup>	kolecistitis
	hepatička encefalopatija <sup>l,*‡</sup>	abnormalna funkcija jetre
	abnormalna funkcija jetre povišena gama-glutamil transferaza	povišena gama-glutamil transferaza
	kolecistitis	

<b>Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lenvatinibom §</b>		
<b>Klasifikacija organskih sustava</b> (MedDRA terminologija)	<b>Monoterapija lenvatinibom</b>	<b>Kombinacija s pembrolizumabom</b>
Manje često	hepatocelularno oštećenje/hepatitis <sup>m</sup>	zatajenje jetre <sup>k,*,†</sup> hepatička encefalopatija <sup>l,†</sup>
		hepatocelularno oštećenje/hepatitis <sup>m</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
Vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
	osip	osip
	alopecija	
Često	hiperkeratoza	alopecija
Manje često		hiperkeratoza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		
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	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		
Vrlo često	proteinurija <sup>*</sup>	proteinurija <sup>*</sup>
	povišen kreatinin u krvi <sup>‡</sup>	povišen kreatinin u krvi <sup>‡</sup>
Često	zatajenje bubrega <sup>n,*,†</sup>	zatajenje bubrega <sup>n,*,†</sup>
	oštećenje funkcije bubrega <sup>*</sup>	
	povišena ureja u krvi	
Manje često	nefrotski sindrom	oštećenje funkcije bubrega <sup>*</sup> povišena ureja u krvi
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		
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 <sup>o</sup>	

§: 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: Hipomagnezija uključuje hipomagneziju 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, hematoma 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.

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, traheozofagealna, 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 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . stupnja). U skupini koja je primala placebo, zatajenje ili oštećenje funkcije bubrega razvilo je 0,8% bolesnika (0,8% bilo je  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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 ejakcijska frakcija/zatajenje srca zabilježeno je u 6,5% bolesnika (1,5% bilo je  $\geq 3$ . stupnja) u skupini liječenoj lenvatinibom i 2,3% u skupini liječenoj placebom (nijedan slučaj nije bio  $\geq 3$ . 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  $\geq$  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  $\geq$ 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)*

## *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-glutamilttransferaze (7,8%) i porast alkalne fosfataze u krvi (6,7%). Medijan vremena do pojave nuspojava hepatotoksičnosti bio je 6,4 tjedana. Nuspojave hepatotoksičnosti  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . stupnja). Hepatička encefalopatija (uključujući fatalne slučajeve u 4 bolesnika) javila se u 8,4% bolesnika (5,5% bili su  $\geq 3$ . 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%.

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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . stupnja) naspram 18,3% bolesnika koji su

primali placebo (3,1% bilo je  $\geq 3$ . stupnja). Nuspojave čija je incidencija nastanka bila  $\geq 0,75\%$  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%), hematoma (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 SZS-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%), nuspojave koje su dovele do preuranjenog prestanka liječenja (1,1% naspram 1,5%) ili nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene (3,4% naspram 3,8%) ili sniženja doze (0,4% naspram 0).

### *HCC*

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), krvarenje je zabilježeno u 24,6% bolesnika, a 5,0% bilo je  $\geq 3$ . 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 lenvatinibom u indikacijama osim HCC-a, krvarenje  $\geq 3$ . 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, hematomezu, 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  $\geq 3$ . 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 lenvatinibom 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 nuspojave povukla nakon potpunog 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 lenvatinibom 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  $\geq 3$ . 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.

## 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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.

##### *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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . stupnja) i u 16,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo (nijedan slučaj  $\geq 3$ . stupnja).

##### *HCC*

U ispitivanju REFLECT faze 3 (vidjeti dio 5.1), proljev je zabilježen u 38,7% bolesnika liječenih lenvatinibom (4,2% bilo je  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . 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 12 bolesnika (11 bolesnika [28,2%] liječenih lenvatinibom uz ifosfamid i etopozid te 1 bolesnik [2,6%] liječen 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 7 bolesnika (5,5%) sa sarkomom vretenastih stanica, nediferenciranim sarkomom, RMS-om, malignim tumorom ovojnice perifernih živaca, sinovijalnim sarkomom, karcinomom vretenastih stanica i malignim fibromiksoidnim osificirajućim tumorom; svih 7 bolesnika imalo je metastaze na plućima ili primarnu bolest u stijenci prsnog koša ili pleuralnoj šupljini na početku liječenja. U ispitivanjima 216, 230 i 231 nijedan bolesnik nije 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 ( $\geq 40\%$ ) 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 ( $\geq 40\%$ ) zabilježene nuspojave lijeka bile su smanjen apetit, glavobolja, povraćanje, hipotireoza i proteinurija.

U kohorti ispitivanja 207 s kombiniranim liječenjem za određivanje doze najčešće ( $\geq 50\%$ ) zabilježene nuspojave lijeka bile su povraćanje, anemija, mučnina, proljev, hipotireoza, bol u abdomenu, artralgiya, epistaksa, neutropenija, konstipacija, glavobolja i bol u udovima, a u proširenoj kohorti s kombiniranim liječenjem najčešće ( $\geq 50\%$ ) 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 ( $\geq 40\%$ ) prijavljene nuspojave bile su hipertenzija, hipotireoza, hipertrigliceridemija, bolovi u trbuhu i proljev; a u fazi 2 (kohorta za proširenje kombinacije) najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 35\%$ ) 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 ( $\geq 35\%$ ) 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 ( $\geq 15\%$ ) bile su hipotireoza, hipertenzija, proteinurija, smanjen apetit, proljev i smanjeni broj trombocita.

### Druge posebne populacije

#### Stariji

##### *DTC*

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

##### *HCC*

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

## *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 ejakcijske 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, azijski bolesnici imali su višu incidenciju (razlika  $\geq 10\%$ ) 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 stanica 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  $\geq 10\%$ ), 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 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 potpurnu njegu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **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) PDGFR $\alpha$ , KIT i RET.

Osim toga, lenvatinib je pokazao selektivnu, direktnu antiproliferativnu aktivnost u hepatocelularnim staničnim linijama ovisno 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 uključivanja. 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 ( $\leq 65$  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 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 placeboom 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.

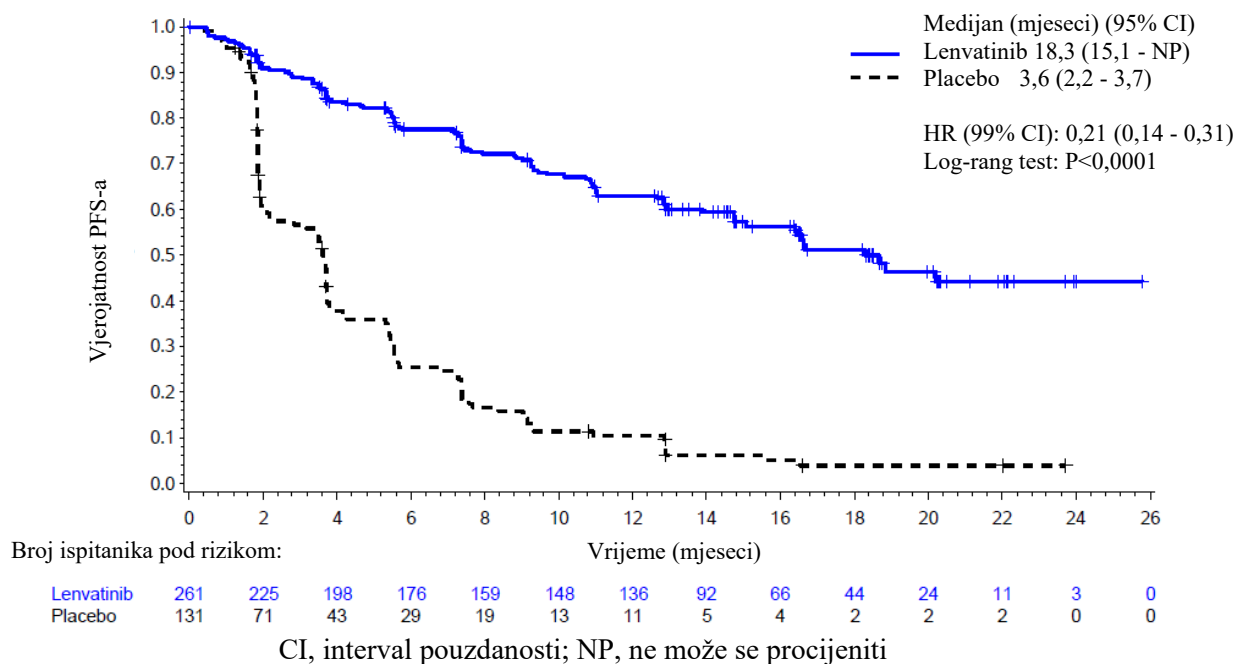
Na analizu ukupnog preživljenja utjecao je jedan zbunjujući čimbenik, a taj je činjenica da su ispitanici s potvrđenom progresijom bolesti koji su primali placebo imali mogućnost prijeći na otvoreno liječenje lenvatinibom. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju između liječenih 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 placeboa na lenvatinib.

<b>Tablica 7 Rezultati djelotvornosti u bolesnika s DTC-om</b>		
	<b>Lenvatinib N=261</b>	<b>Placebo N=131</b>
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)<sup>a</sup></b>		
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) <sup>b,c</sup>	0,21 (0,14; 0,31)	
P vrijednost <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Bolesnici koji su prethodno primili 0 terapija usmjerenih na VEGF/VEGFR (%)</b>		
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) <sup>b,c</sup>	0,20 (0,14; 0,27)	

<b>Tablica 7 Rezultati djelotvornosti u bolesnika s DTC-om</b>		
	<b>Lenvatinib N=261</b>	<b>Placebo N=131</b>
<b>Bolesnici koji su prethodno primili 1 terapiju usmjerenu na VEGF/VEGFR (%)</b>	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) <sup>b,c</sup>	0,22 (0,12; 0,41)	
<b>Stopa objektivnog odgovora<sup>a</sup></b>		
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 <sup>d</sup> , mjeseci (95% CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Trajanje odgovora <sup>d</sup> , mjeseci, medijan (95% CI)	NP (16,8; NP)	NP (NP; NP)
<b>Ukupno preživljenje</b>		
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) <sup>b,c</sup>	0,73 (0,50; 1,07)	
P vrijednost <sup>b,e</sup>	0,1032	
<p>CI, interval pouzdanosti; NP, ne može se procijeniti; OS, ukupno preživljenje; PFS, preživljenje bez progresije bolesti; RPSFT model (engl. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>); VEGF/VEGFR, vaskularni endotelni čimbenik rasta / receptor za vaskularni endotelni čimbenik rasta.</p> <p>a: Neovisni radiološki pregled.</p> <p>b: Stratificirano prema regiji (Europa naspram Sjeverne Amerike naspram ostalih), dobnoj skupini (≤65 godina naspram &gt;65 godina) i prethodnoj terapiji usmjerenoj na VEGF/VEGFR (0 naspram 1).</p> <p>c: Procijenjeno pomoću Coxovog modela proporcionalnih hazarda.</p> <p>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.</p> <p>e: Bez prilagodbe za utjecaj prelaska s placeba na lenvatinib.</p>		



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



### 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  $\geq 60$  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  $\geq 50\%$ , 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%)

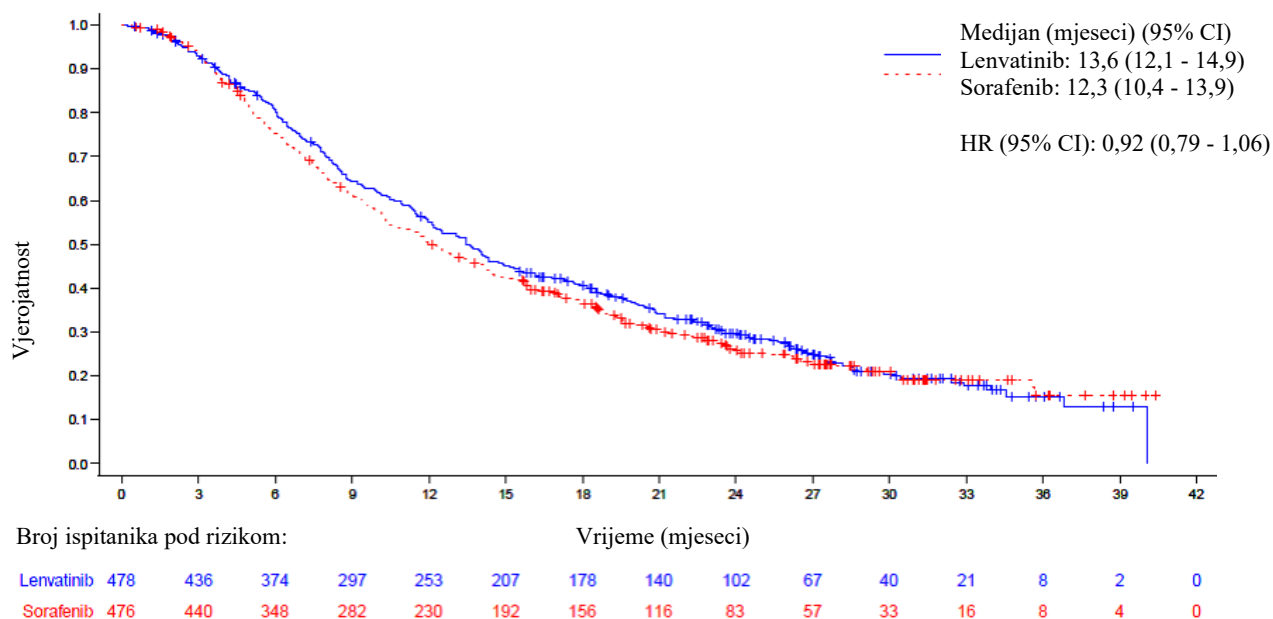
Primarna mjera ishoda bila je ukupno preživljenje (OS) Ukupno preživljenje uz lenvatinib bilo je neinferiorno sorafenibu sa HR = 0,92 [95% CI od (0,79; 1,06)] i s medijanom ukupnog preživljenja od 13,6 mjeseci u usporedbi sa 12,3 mjeseci (vidjeti Tablicu 8 i Sliku 2). Rezultati za surogatne mjere ishoda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

<b>Tablica 8 Rezultati djelotvornosti kod HCC-a u ispitivanju REFLECT</b>				
<b>Parametar djelotvornosti</b>	<b>Omjer hazarda<sup>a, b</sup> (95% CI)</b>	<b>P vrijednost<sup>d</sup></b>	<b>Medijan (95% CI)<sup>e</sup></b>	
			<b>Lenvatinib (N= 478)</b>	<b>Sorafenib (N= 476)</b>
<b>OS</b>	0,92 (0,79; 1,06)	NP	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS <sup>g</sup> (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			<b>Postoci (95% CI)</b>	
ORR <sup>c, f, g</sup> (mRECIST)	NP	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

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. 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 istraživana 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<sup>2</sup> svaka 3 tjedna ili paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> 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 zaslijepjenoj 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]) 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.

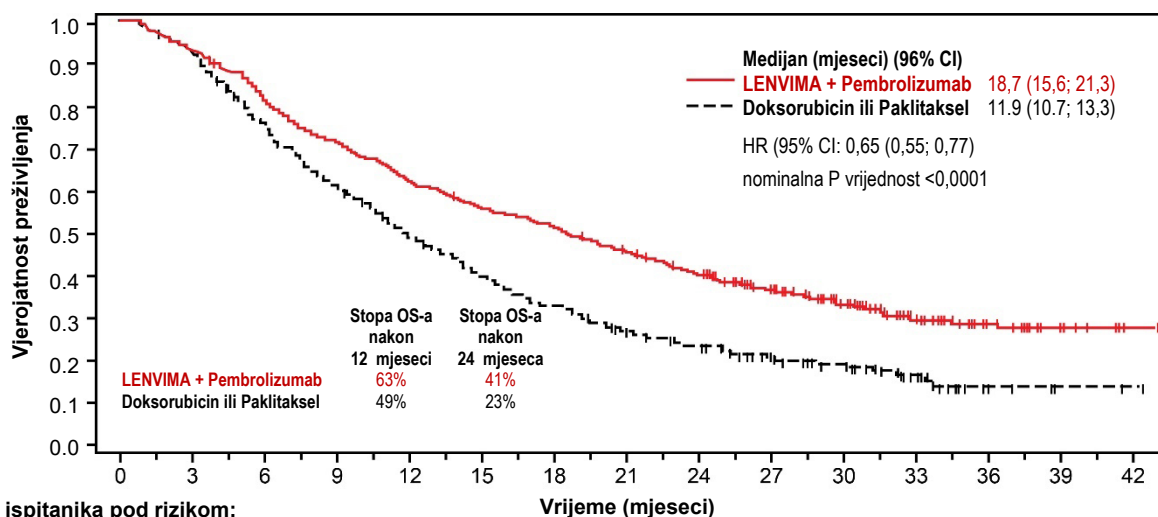
<b>Tablica 9 Rezultati djelotvornosti u liječenju karcinoma endometrija u ispitivanju 309</b>		
<b>Mjera ishoda</b>	<b>LENVIMA s pembrolizumabom N=411</b>	<b>doksorubicin ili paklitaksel N=416</b>
<b>OS</b>		
Broj (%) bolesnika s događajem	276 (67%)	329 (79%)
Medijan u mjesecima (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)

**Tablica 9 Rezultati djelotvornosti u liječenju karcinoma endometrija u ispitivanju 309**

Mjera ishoda	LENVIMA s pembrolizumabom N=411	doksorubicin ili paklitaksel N=416
Omjer hazarda <sup>a</sup> (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
P vrijednost <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>PFS<sup>d</sup></b>		
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 <sup>a</sup> (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
P vrijednost <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>ORR<sup>d</sup></b>		
ORR <sup>e</sup> (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Potpun odgovor	7%	3%
Djelomičan odgovor	25%	12%
P vrijednost <sup>f</sup>	<0,0001	
<b>Trajanje odgovora<sup>d</sup></b>		
Medijan u mjesecima <sup>g</sup> (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

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

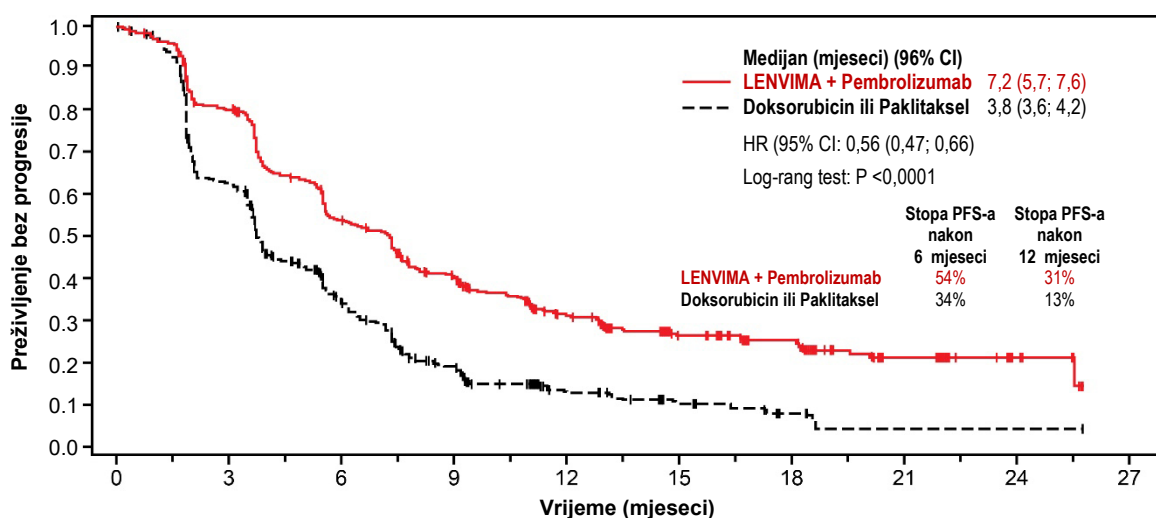


Broj ispitanika pod rizikom:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
<b>LENVIMA + Pembrolizumab</b>	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:

LENVIMA + 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. *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<sup>2</sup>). 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<sup>2</sup>). Preporučena doza lenvatiniba kao monoterapije i u kombinaciji s ifosfamidom i etopozidom određena je u dozi od 14 mg/m<sup>2</sup> 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  $\leq 21$  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<sup>2</sup> i everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>) i 18 s razinom doze 1 (lenvatinib 11 mg/m<sup>2</sup> i everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>) jednom dnevno. Preporučena doza (RD) kombinacije bila je lenvatinib 11 mg/m<sup>2</sup> i everolimus 3 mg/m<sup>2</sup> 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  $\leq 25$  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<sup>2</sup> u kombinaciji s ifosfamidom u dozi od 3000 mg/m<sup>2</sup> i etopozidom u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> (skupina A) ili ifosfamida u dozi od 3000 mg/m<sup>2</sup> i etopozida u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> (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 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  $\leq 21$  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<sup>2</sup>) 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 hemangioendotelomom [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 žučni 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, 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 bieksponecijalno nakon  $C_{max}$ . Srednja vrijednost terminalnog eksponecijalnog 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.

### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lenvatiniba nakon jedne doze od 10 mg bila je procijenjena u 6 ispitanika koji su imali blago odnosno umjereni 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 (umjereni 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  $\geq 3$  do <6 godina i 89 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do  $\leq 12$  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 ( $AUC_{ss}$ ) u pedijatrijskih bolesnika koji su primali  $14 \text{ mg/m}^2$  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).

## **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<sup>2</sup> 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 mladim 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 mladim štakora pri 10 mg/kg u usporedbi s odraslim štakorima kojima se primijenila ista razina doze. U mladim 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**

#### Sadržaj kapsule

kalcijev karbonat  
manitol  
celuloza, mikrokristalinična  
hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana  
talk

#### Ovojnica kapsule

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

#### Tinta za označavanje

šelak  
željezov oksid, crni (E172)  
kalijev hidroksid  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Poliamid/aluminij/PVC/aluminij blisteri koji sadrže 10 kapsula. Jedna kutija sadrži 30, 60 ili 90 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **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.

*Priprema i primjena suspenzije:*

- Suspenzija se može pripremiti s vodom, sokom od jabuke ili mlijekom. Ako se primjenjuje putem cjevčice za hranjenje, suspenziju valja pripremiti uz uporabu vode.
- Staviti broj kapsula koji odgovara propisanoj dozi (do 5 kapsula) u manju posudu (volumena približno 20 ml (4 čajne žličice)) ili štrcaljku za usta (20 ml) bez lomljenja ili drobljenja kapsula.
- Dodati 3 ml tekućine u posudu ili štrcaljku za usta. Pričekati 10 minuta da bi se ovojnica (vanjska površina) kapsule otopila, zatim vrtiti mješavinu kružnim pokretima ili tresti tijekom 3 minute do potpunog otapanja kapsula.
  - Ako se upotrebljava štrcaljka za usta, zatvoriti je kapicom, ukloniti klip te drugom štrcaljkom ili kalibriranom kapaljkom dodati tekućinu u prvu štrcaljku, zatim vratiti klip na mjesto prije miješanja.
- Primijeniti cjelokupan sadržaj posude ili štrcaljke za usta. Suspenzija se može primijeniti iz posude izravno u usta, iz štrcaljke za usta izravno u usta ili putem cjevčice za hranjenje.
- Potom dodati još 2 ml tekućine u posudu ili u štrcaljku za usta koristeći drugu štrcaljku ili kapaljku, vrtiti mješavinu kružnim pokretima ili protresti i primijeniti. Ponoviti taj postupak najmanje dvaput, odnosno onoliko puta koliko je potrebno za primjenu cjelokupne količine lijeka.

Napomena: kompatibilnost je potvrđena za polipropilenske štrcaljke te za cjevčice za hranjenje promjera najmanje 5 F (engl. *French diameter*) (cjevčice od polivinilklorida ili poliuretana), promjera najmanje 6 F (silikonske cjevčice) te za cjevčice od polivinilklorida, poliuretana i silikona promjera do 16 F.

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

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Njemačka  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

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

### Lenvima 4 mg tvrde kapsule

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

### Lenvima 10 mg tvrde kapsule

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. svibnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

LENVIMA 4 mg tvrde kapsule  
lenvatinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1002/001 (veličina pakiranja od 30 tvrdih kapsula)  
EU/1/15/1002/003 (veličina pakiranja od 60 tvrdih kapsula)  
EU/1/15/1002/004 (veličina pakiranja od 90 tvrdih kapsula)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

LENVIMA 4 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

LENVIMA 4 mg tvrde kapsule  
lenvatinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eisai

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

LENVIMA 10 mg tvrde kapsule  
lenvatinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1002/002 (veličina pakiranja od 30 tvrdih kapsula)  
EU/1/15/1002/005 (veličina pakiranja od 60 tvrdih kapsula)  
EU/1/15/1002/006 (veličina pakiranja od 90 tvrdih kapsula)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

LENVIMA 10 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

LENVIMA 10 mg tvrde kapsule  
lenvatinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eisai

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### LENVIMA 4 mg tvrde kapsule LENVIMA 10 mg tvrde kapsule lenvatinib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LENVIMA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati LENVIMU
3. Kako uzimati LENVIMU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LENVIMU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Lenvima i za što se koristi

#### Što je LENVIMA

LENVIMA je lijek koji sadrži djelatnu tvar lenvatinib. Primjenjuje se sama za liječenje progresivnog ili uznapredovalog raka štitnjače u odraslih kad liječenje radioaktivnim jodom nije pomoglo u zaustavljanju bolesti.

LENVIMA se može također primjenjivati sama za liječenje raka jetre (*hepatocelularni karcinom*) u odraslih koji nisu prethodno liječeni drugim lijekom protiv raka, koji se krvotokom raspođjeljuje po čitavom tijelu. Osobe će dobiti lijek LENVIMA kada se rak jetre proširio ili se ne može odstraniti kirurškim zahvatom.

LENVIMA se može također primjenjivati zajedno s drugim lijekom za liječenje raka pod nazivom pembrolizumab radi liječenja raka sluznice maternice (*karcinom endometrija*) u odraslih osoba kojima se rak proširio nakon prethodnog liječenja drugim lijekom protiv raka te koji se širi krvožilnim sustavom te se ne može kirurški izvaditi ni liječiti zračenjem.

#### Kako LENVIMA djeluje

LENVIMA blokira djelovanje proteina koji se zovu receptori tirozin kinaze i uključeni su u rast stanica i razvoj novih krvnih žila koje stanice opskrbljuju kisikom i hranjivim tvarima i pomažu njihov rast. Ti proteini mogu biti prisutni u velikim količinama u stanicama raka, pa blokiranjem njihovog rada LENVIMA može usporiti brzinu kojom se stanice raka umnažaju i tumor raste te pomoći da se prekine opskrba krvlju koja je raku potrebna.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati LENVIMU

#### Nemojte uzimati LENVIMU:

- ako ste alergični na lenvatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite (pogledajte niže dio o kontracepciji, trudnoći i dojenju).

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete LENVIMU ako:

- imate visok krvni tlak
- ste žena koja može zatrudnjeti (pogledajte niže dio o kontracepciji, trudnoći i dojenju)
- ste imali srčane tegobe ili moždani udar
- imate tegobe s jetrom ili bubrezima
- ste nedavno imali kirurški zahvat ili radioterapiju
- se morate podvrgnuti kirurškom zahvatu. Ako ćete se podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, vaš liječnik može razmotriti prekid davanja LENVIME jer taj lijek može utjecati na cijeljenje rana. LENVIMA se može nastaviti primati kada se utvrdi odgovarajuće cijeljenje rana.
- ste stariji od 75 godina
- ne pripadate bjelačkoj ili azijskoj etničkoj skupini
- imate tjelesnu težinu manju od 60 kg
- ste imali stvaranje neprirodnih spojeva (poznatih pod nazivom fistula) između različitih organa u tijelu ili između nekog organa i kože
- imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.
- imate ili ste imali bolove u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili rane u ustima, osjećaj utrnulosti ili težine u čeljusti ili klimave zube. Možda će vam savjetovati da obavite stomatološki pregled prije nego što počnete uzimati lijek LENVIMA jer je u bolesnika liječenih lijekom LENVIMA zabilježeno oštećenje kostiju u čeljusti (osteonekroza). Ako se trebate podvrgnuti invazivnom stomatološkom liječenju ili stomatološkom kirurškom zahvatu, recite stomatologu da se liječite lijekom LENVIMA, posebno ako primete ili ste primali injekcije bisfosfonata (lijekovi za liječenje ili sprečavanje poremećaja kostiju)
- uzimate ili ste uzimali lijekove za liječenje osteoporozе (antiresorptivni lijekovi) ili lijekove protiv raka koji mijenjaju stvaranje krvnih žila (tzv. inhibitori angiogeneze) jer može postojati povećani rizik oštećenja kostiju u čeljusti.

Prije nego što uzmete LENVIMU liječnik će Vam možda napraviti neke pretrage kako bi npr. provjerio krvni tlak i funkciju jetre ili bubrega i ustanovio imate li u krvi niske razine soli te visoku razinu hormona koji stimulira štitnjaču. Liječnik će Vam objasniti rezultate tih pretraga i odlučiti možete li uzimati lijek LENVIMA. Možda ćete trebati dodatno liječenje drugim lijekovima, uzimati nižu dozu LENVIME ili biti posebno oprezni zbog povećanog rizika od nuspojava.

Ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego što uzmete LENVIMU.

## **Djeca i adolescenti**

LENVIMA se trenutno ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

## **Drugi lijekovi i LENVIMA**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne pripravke i lijekove koje možete nabaviti bez recepta.

## **Kontracepcija, trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ako možete zatrudnjeti, koristite visokoučinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja ovog lijeka i još najmanje mjesec dana nakon što završite liječenje. Budući da se ne zna može li LENVIMA smanjiti učinak oralnih kontracepcijskih tableta, ako je to metoda kontracepcije koju uobičajeno koristite, morate obavezno dodati mehaničku metodu kontracepcije kao što su cervikalna kapa ili kondomi kada imate spolne odnose tijekom liječenja LENVIMOM.
- Nemojte uzeti LENVIMU ako planirate zatrudnjeti tijekom liječenja. To može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu.
- Ako zatrudnite dok se liječite LENVIMOM, odmah obavijestite svog liječnika. Liječnik će Vam pomoći da odlučite hoćete li nastaviti s liječenjem.

- Nemojte dobiti ako uzimate LENVIMU. To je zbog toga što lijek prelazi u mlijeko i može ozbiljno naštetiti Vašem dojenčetu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

LENVIMA može uzrokovati nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Izbjegavajte upravljati vozilima i strojevima ako osjećate omaglicu ili umor.

### **3. Kako uzimati LENVIMU**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Koliko uzeti**

##### **Rak štitnjače**

- Preporučena doza LENVIME je obično 24 mg jedanput na dan (2 kapsule od 10 mg i 1 kapsula od 4 mg).
- Ako imate teške tegobe s jetrom ili bubrežima, preporučena doza je 14 mg jedanput na dan (1 kapsula od 10 mg i 1 kapsula od 4 mg).
- Liječnik Vam može sniziti dozu ako imate tegobe zbog nuspojava.

##### **Rak jetre**

- Preporučena doza lijeka LENVIMA ovisi o Vašoj tjelesnoj težini kada prvi put započnete liječenje. Doza je obično 12 mg jedanput dnevno (3 kapsule od 4 mg) ako težite 60 kg ili više i 8 mg jedanput dnevno (2 kapsule od 4 mg) ako težite manje od 60 kg.
- Vaš liječnik može smanjiti dozu ako imate problema s nuspojavama.

##### **Rak maternice**

- Preporučena doza lijeka LENVIMA je 20 mg jedanput na dan (2 kapsule od 10 mg) u kombinaciji s pembrolizumabom. Pembrolizumab primjenjuje Vaš liječnik u obliku injekcije u venu, 200 mg svaka 3 tjedna ili 400 mg svakih 6 tjedana.
- Vaš liječnik može Vam smanjiti dozu ako se pojave problemi s nuspojavama.

#### **Kako uzimati ovaj lijek**

- Kapsule možete uzeti s hranom ili bez nje.
- Ne otvarajte kapsule da biste izbjegli izlaganje sadržaju kapsula.
- Progutajte kapsule cijele, s vodom. Ako ne možete progutati cijele kapsule, može se pripremiti tekuća mješavina s vodom, sokom od jabuke ili mlijekom. Tekuća se mješavina može uzeti kroz usta ili putem cjevčice za hranjenje. Ako se daje putem cjevčice za hranjenje, tekuću mješavinu treba pripremiti s vodom. Ako se ne upotrijebi odmah nakon pripreme, tekuća se mješavina može čuvati u zatvorenom spremniku koji se mora čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, tijekom razdoblja od najviše 24 sata. Tresite tekuću mješavinu tijekom 30 sekundi nakon vađenja iz hladnjaka. Ako se tekuća mješavina ne upotrijebi u roku od 24 sata, treba je baciti. Priprema i primjena tekuće mješavine:
  - Stavite broj kapsula koji odgovara propisanoj dozi (do 5 kapsula) u manju posudu (volumena približno 20 ml (4 čajne žličice) ili štrcaljku za usta (20 ml)); nemojte lomiti ni drobiti kapsule.
  - Dodajte 3 ml tekućine u posudu ili štrcaljku za usta. Pričekajte 10 minuta da se ovojnica kapsule (vanjska površina) otopi, zatim vrtite mješavinu kružnim pokretima ili tresite tijekom 3 minute do potpunog otapanja kapsula.
    - Ako se tekuća mješavina priprema u štrcaljki za usta, zatvorite je kapicom, izvadite klip te drugom štrcaljkom ili kapaljkom za lijekove dodajte tekućinu u prvu štrcaljku, zatim vratite klip na mjesto prije miješanja.
  - Popijte tekuću mješavinu iz posude ili je štrcaljkom za usta ubrizgajte izravno u usta ili primijenite putem cjevčice za hranjenje.

- Zatim dodajte još 2 ml tekućine u posudu ili u štrcaljku za usta pomoću druge štrcaljke ili kapaljke, vrtite mješavinu kružnim pokretima ili protresite te popijte tekuću mješavinu. Ponovite taj korak najmanje dvaput, odnosno sve do nestanka i zadnjeg traga mješavine kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu lijeka..
- Uzimajte kapsule svakog dana u približno isto vrijeme.

### **Koliko dugo uzimati LENVIMU**

Obično ćete uzimati ovaj lijek sve dok od toga imate kliničku korist.

### **Ako uzmete više LENVIME nego što ste trebali**

Ako uzmete više LENVIME nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

### **Ako ste zaboravili uzeti LENVIMU**

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Što učiniti ako ste zaboravili uzeti dozu ovisi o tome koliko je vremena preostalo do Vaše sljedeće doze.

- Ako do sljedeće doze ima 12 ili više sati: uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati: preskočite propuštenu dozu. Potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava – može Vam trebati hitno medicinsko liječenje:**

- osjećaj utrnulosti ili slabosti na jednoj strani tijela, jaka glavobolja, napadaj, smetenost, otežan govor, promjene vida ili osjećaj omaglice – to mogu biti znakovi moždanog udara, krvarenja u mozak ili učinka jako povišenog krvnog tlaka na mozak
- bol ili pritisak u prsnom košu, bol u rukama, leđima, vratu ili čeljusti, nedostatak zraka, ubrzan ili nepravilan puls, kašalj, plavičasta boja usana ili prstiju, osjećaj velikog umora – to mogu biti znakovi tegoba sa srcem, krvnog ugruška u plućima ili prodiranja zraka iz plućnog krila u prsni koš, zbog čega se pluća ne mogu napuhati
- jaki bol u trbuhu (abdomenu) – to može biti zbog rupe u stijenci crijeva ili fistule (rupa u stijenci crijeva koja poput cjevastog prolaza spaja crijevo s nekim drugim dijelom Vašeg tijela ili kožom)
- crna, katranasta ili krvava stolica ili iskašljavanje krvi – to mogu biti znakovi krvarenja u tijelu
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica) ili omamljenost, smetenost, slaba koncentracija - to mogu biti znakovi problema s jetrom.
- proljev, mučnina i povraćanje – to su vrlo česte nuspojave koje mogu postati ozbiljne ako dovedu do dehidracije, koja može uzrokovati zatajenje bubrega. Liječnik Vam može dati lijek koji će ublažiti te nuspojave.
- bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili rane u ustima, osjećaj utrnulosti ili težine u čeljusti ili klimavi zubi – ove nuspojave mogle bi biti znakovi oštećenja kostiju u čeljusti (osteonekroza).

Ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava, odmah obavijestite liječnika.

### **Do sljedećih nuspojava može doći u slučaju primjene samo ovog lijeka:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- visok ili nizak krvni tlak

- gubitak apetita ili gubitak na tjelesnoj težini
- mučnina i povraćanje, konstipacija, proljev, bol u trbuhu, probavne tegobe
- osjećaj velikog umora ili slabosti
- hrapav glas
- oticanje nogu
- osip
- suha, bolna ili upaljena usta, promjena osjeta okusa
- bol u zglobovima ili mišićima
- osjećaj omaglice
- ispadanje kose
- krvarenja (najčešće iz nosa, ali može uključivati i druge vrste krvarenja, kao što je krv u mokraći, modrice, krvarenje desni ili iz stijenke crijeva)
- poteškoće sa spavanjem
- promjene u nalazu pretrage mokraće na bjelančevine (povišene) i mokraćne infekcije (povećana učestalost mokrenja i bolno mokrenje)
- glavobolja
- bol u leđima
- crvenilo, bolno na dodir i oticanje kože na šakama i stopalima (palmarno-plantarna eritrodisestezija)
- smanjena aktivnost štitnjače (umor, dobivanje na težini, konstipacija, osjećaj hladnoće, suha koža)
- promjene u nalazima krvnih pretraga u razini kalija (snižena) i kalcija (snižena)
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica
- promjene u nalazu krvnih pretraga za funkciju jetre
- sniženi broj krvnih pločica što može dovesti do nastanka modrica i otežanog cijeljenja rana
- promjene u nalazima krvnih pretraga za magnezij u krvi (sniženi), kolesterol (povišen) i hormon koji stimulira štitnjaču (povišen)
- promjene u rezultatima krvnih pretraga za funkciju bubrega i zatajenje bubrega
- povišena lipaza i amilaza (enzimi koji sudjeluju u probavi)

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- gubitak tjelesne tekućine (dehidracija)
- osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- suha koža, zadebljanje i svrbež kože
- osjećaj nadutosti ili prekomjerno stvaranje plinova u crijevima
- srčane tegobe i krvni ugrušci u plućima (otežano disanje, bol u prsištu) ili drugim organima
- zatajenje jetre
- omamljenost, smetenost, slaba koncentracija, gubitak svijesti koji mogu biti znakovi zatajenja jetre
- opće loše osjećanje
- upala žučnog mjehura
- moždani udar
- analna fistula (mali kanal koji se stvori između čmara i okolnog tkiva)
- puknuće (perforacija) želuca ili crijeva

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bolna infekcija ili nadraženost u blizini čmara
- mali moždani udar
- oštećenje jetre
- jaki bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), koji može biti praćen vrućicom, zimicom, mučninom i povraćanjem (infarkt slezene)
- upala gušterače
- problemi sa cijeljenjem rana
- oštećenje kostiju u čeljusti (osteonekroza)

- upala debelog crijeva (kolitis)
- smanjeno izlučivanje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde

**Nepoznato** (ove nuspojave zabilježene su otkako je lijek LENVIMA stavljen u promet, ali njihova učestalost nije poznata)

- druge vrste fistula (neprirodan spoj između različitih tjelesnih organa ili između kože i struktura koje ona prekriva, poput grla i dušnika). Simptomi ovise o mjestu na kojem se fistula nalazi. Obratite se liječniku ako osjetite bilo kakve nove ili neobične simptome kao što je kašalj pri gutanju.
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije).

**Do sljedećih nuspojava može doći u slučaju primjene ovog lijeka u kombinaciji s pembrolizumabom:**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- promjene u nalazu pretrage mokraće na bjelančevine (povišene) i mokraćne infekcije (povećana učestalost mokrenja i bolno mokrenje)
- sniženi broj krvnih pločica što može dovesti do nastanka modrica i otežanog cijeljenja rana
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica
- smanjena aktivnost štitnjače (umor, dobivanje na težini, konstipacija, osjećaj hladnoće, suha koža) i promjene u nalazima krvnih pretraga u razini hormona koji stimulira štitnjaču (povišen)
- povišena aktivnost štitnjače (simptomi mogu obuhvaćati ubrzan puls, znojenje i smanjenje tjelesne težine)
- promjene u nalazima krvnih pretraga za razinu kalcija (snižena)
- promjene u nalazima krvnih pretraga za razinu kalija (snižena)
- promjene u nalazima krvnih pretraga za razinu kolesterola (povišena)
- promjene u nalazima krvnih pretraga za razinu magnezija (snižena)
- gubitak apetita ili gubitak na tjelesnoj težini
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- bol u leđima
- suha, bolna ili upaljena usta, promjena osjeta okusa
- krvarenja (najčešće iz nosa, ali može uključivati i druge vrste krvarenja, kao što je krv u mokraći, modrice, krvarenje desni ili iz stijenke crijeva)
- visok krvni tlak
- hrapav glas
- mučnina i povraćanje, konstipacija, proljev, bol u truhu
- povišena amilaza (enzim koji sudjeluje u probavi)
- povišena lipaza (enzim koji sudjeluje u probavi)
- promjene u nalazu krvnih pretraga za funkciju jetre
- promjene u nalazu krvnih pretraga za funkciju bubrega
- crvenilo, bol na dodir i oticanje kože na šakama i stopalima (palmarno-plantarna eritrodisezija)
- osip
- bol u zglobovima ili mišićima
- osjećaj velikog umora ili slabosti
- oticanje nogu

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- gubitak tjelesne tekućine (dehidracija)
- poteškoće sa spavanjem
- osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- nizak krvni tlak

- krvni ugrušci u plućima (otežano disanje, bol u prsištu)
- upala gušterače
- osjećaj nadutosti ili prekomjerno stvaranje plinova u crijevima
- probavne tegobe
- upala žučnog mjehura
- ispadanje kose
- zatajenje bubrega
- opće loše osjećanje
- upala debelog crijeva (kolitis)
- smanjeno izlučivanje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde
- puknuće (perforacija) želuca ili crijeva

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- glavobolja, osjećaj zbunjenosti, napadaj i promjene vida
- znakovi moždanog udara, uključujući osjećaj utrnulosti ili slabosti na jednoj strani tijela, jaku glavobolju, napadaj, smetenost, otežan govor, promjene vida ili osjećaj omaglice
- mali moždani udar
- znakovi problema sa srcem, uključujući bol ili pritisak u prsnom košu, bol u rukama, leđima, vratu ili čeljusti, nedostatak zraka, ubrzan ili nepravilan puls, kašalj, plavičastu boju usana ili prstiju, osjećaj velikog umora
- vrlo teško disanje i bol u prsnom košu zbog prodiranja zraka iz plućnog krila u prsni koš, zbog čega se pluća ne mogu napuhati bolna infekcija ili nadraženosť u blizini čmara
- analna fistula (mali kanal koji se stvori između čmara i okolnog tkiva)
- zatajenje jetre ili znakovi oštećenja jetre, uključujući žutilo kože ili bjeloočnica (žutica) ili omamljenost, smetenost, slaba koncentracija
- suha koža, zadebljanje i svrbež kože
- problemi sa cijeljenjem rana

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati LENVIMU**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i svakom blisteru iza 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što LENVIMA sadrži**

- Djelatna tvar je lenvatinib.
  - LENVIMA 4 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata)
  - LENVIMA 10 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg lenvatiniba (u obliku lenvatinibmesilata)

- Drugi sastojci su kalcijev karbonat, manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, talk. Ovojnica kapsule sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172). Boja za označavanje sadrži šelak, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid, propilenglikol.

#### **Kako LENVIMA izgleda i sadržaj pakiranja**

- Kapsula od 4 mg ima žućkasto-crveno tijelo i žućkasto-crvenu kapicu, duljine je približno 14,3 mm, s oznakom “C” otisnutom crnom tintom na kapici, i “LENV 4 mg” na tijelu.
- Kapsula od 10 mg ima žuto tijelo i žućkasto-crvenu kapicu, duljine je približno 14,3 mm, s oznakom “C” otisnutom crnom tintom na kapici, a “LENV 10 mg” na tijelu.
- Kapsule dolaze u blisterima od poliamida/aluminija/PVC-a zatvorenima protisnom aluminijskom folijom u kutijama s 30, 60 ili 90 tvrdih kapsula.
- Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Njemačka  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

#### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Ewopharma AG atstovybė  
Tel: +370 5 2430444

#### **България**

Ewopharma AG  
Тел.: +359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270  
pharmacovigilance@cherubino.com.mt

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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



**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: +372 6015540

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Ewopharma AG Pārstāvniecība  
Tel:+371 67450497

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma AG  
Tel: +40 21 260 13 44

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji put revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.