

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

LENVIMA 4 mg tvrdé kapsuly  
LENVIMA 10 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### LENVIMA 4 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg lenvatinibu (vo forme mesilátu).

### LENVIMA 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenvatinibu (vo forme mesilátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

### LENVIMA 4 mg tvrdé kapsuly

Kapsula so žltočerveným telom a žltočerveným viečkom, dlhá približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečku a „LENV 4 mg“ na tele.

### LENVIMA 10 mg tvrdé kapsuly

Kapsula so žltým telom a žltočerveným viečkom, dlhá približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečku a „LENV 10 mg“ na tele.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

LENVIMA ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s progresívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým, diferencovaným (papilárnym/folikulárnym/z Hürthleho buniek) karcinómom štítnej žľazy (DTC), refraktérnym na liečbu rádioaktívnym jódom (RAI).

#### Hepatoceleulárny karcinóm (HCC)

LENVIMA ako monoterapia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným hepatoceleulárnym karcinómom (HCC), ktorí predtým nedostávali žiadnu systematickú liečbu (pozri časť 5.1).

#### Endometriálny karcinóm (EC)

LENVIMA v kombinácii s pembrolizumabom je indikovaná na liečbu dospelých pacientok s pokročilým alebo rekurentným endometriálnym karcinómom (EC), ktoré majú progresiu ochorenia alebo sú po predchádzajúcej liečbe na báze platiny v akýchkoľvek podmienkach a nie sú kandidátkami na kuratívnu operáciu alebo ožarovanie.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba LENVIMOU sa má začať a prebiehať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s protinádorovou liečbou.

Pred akýmkoľvek prerušením liečby lenvatinibom alebo znížením dávky lenvatinibu má byť začatá optimálna lekárska starostlivosť (t.j. liečba alebo terapia) nauzey, vracania a hnačky; gastrointestinálnu toxicitu treba aktívne liečiť, aby sa znížilo riziko rozvoja poruchy funkcie obličiek alebo renálneho zlyhania (pozri časť 4.4).

### Dávkovanie

Ak pacient neužije dávku a následne ju nemôže užiť v priebehu 12 hodín, dávka sa má vynechať. Ďalšia dávka sa má užiť v zvyčajnom čase podania.

Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pozorovateľný klinický prínos alebo pokiaľ sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

### Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC)

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 24 mg (dve 10 mg kapsuly a jedna 4 mg kapsula) jedenkrát denne. Podľa potreby sa má denná dávka modifikovať podľa plánu pre riadenie pomeru dávky a toxicity.

### *Úprava dávkovania a vysadenie pri DTC*

Zvládnutie niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie, úpravu alebo ukončenie liečby lenvatinibom (pozri časť 4.4). Mierne až stredne závažné nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) obyčajne oprávňujú k prerušeniu liečby lenvatinibom, iba pokiaľ sú pre pacienta netolerovateľné napriek optimálnemu nastaveniu liečby. Závažné (napr. stupeň 3) alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie vyžadujú prerušenie liečby lenvatinibom do zmiernenia reakcie na stupeň 0 až 1 alebo na úroveň pred začatím liečby.

V prípade toxicity spojenej s lenvatinibom (pozri tabuľku 4) sa má po odznení/zmiernení reakcie na stupeň 0 až 1 alebo úroveň pred začatím liečby pokračovať s redukovanou dávkou lenvatinibu podľa tabuľky 1.

<b>Tabuľka 1 Úprava dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientov s DTC<sup>a</sup></b>		
<b>Úroveň dávky</b>	<b>Denná dávka</b>	<b>Počet kapsúl</b>
Odporúčaná denná dávka	24 mg perorálne jedenkrát denne	Dve 10 mg kapsuly plus jedna 4 mg kapsula
Prvá redukcia dávky	20 mg perorálne jedenkrát denne	Dve 10 mg kapsuly
Druhá redukcia dávky	14 mg perorálne jedenkrát denne	Jedna 10 mg kapsula plus jedna 4 mg kapsula
Tretia redukcia dávky	10 mg perorálne jedenkrát denne <sup>a</sup>	Jedna 10 mg kapsula
<sup>a</sup> : Ďalšie redukcie dávky sa majú zvážiť u každého pacienta jednotlivo, pretože pre nižšiu dávku ako 10 mg nie je dostatok údajov.		

Pri život ohrozujúcich nežiaducich reakciách (napr. stupeň 4) sa má liečba ukončiť s výnimkou laboratórnych abnormalít, ktoré sa nepovažujú za život ohrozujúce a pri nich sa má postupovať ako pri závažných reakciách (napr. stupeň 3).

## Hepatoocelulárny karcinóm (Hepathocellular Carcinoma)

Odporúčaná denná dávka lenvatinibu je 8 mg (dve 4 mg kapsuly) raz denne u pacientov s telesnou hmotnosťou <60 kg a 12 mg (tri 4 mg kapsuly) raz denne u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥60 kg. Úprava dávkovania vychádza len z pozorovanej toxicity a nie zo zmien telesnej hmotnosti počas liečby. Denná dávka sa upravuje podľa potreby, v závislosti od plánu riadenia dávok/toxicity.

### *Úprava dávkovania a vysadenie pri HCC*

Zvládnutie niektorých nežiaducich účinkov si môže vyžadovať prerušenie dávok, úpravu alebo ukončenie liečby lenvatinibom. Mierne až stredne ťažké nežiaduce reakcie (napr. stupeň 1 alebo 2) si vo všeobecnosti nevyžadujú prerušenie užívania lenvatinibu, pokiaľ nie sú účinky pre pacienta netolerovateľné napriek optimálnemu nastaveniu liečby. Toxicity súvisiace s lenvatinibom sú uvedené v tabuľke 4. Podrobnosti o monitorovaní, úprave dávkovania a vysadení sú uvedené v tabuľke 2.

<b>Tabuľka 2 Úprava dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientov s HCC</b>			
<b>Úvodná dávka</b>		<b>≥60 kg hm 12 mg (tri 4 mg kapsuly perorálne raz denne)</b>	<b>&lt;60 kg hm 8 mg (dve 4 mg kapsuly perorálne raz denne)</b>
<b>Pretrvávajúce a neznesiteľné toxicity stupňa 2 alebo stupňa 3<sup>a</sup></b>			
<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Modifikácia</b>	<b>Upravená dávka<sup>b</sup> (≥60 kg hm)</b>	<b>Upravená dávka<sup>b</sup> (&lt;60 kg hm)</b>
Prvý výskyt <sup>c</sup>	Prerušiť až do zmiernenia na stupeň 0-1 alebo na úroveň pred začatím <sup>d</sup>	8 mg (dve 4 mg kapsuly) perorálne raz denne	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne raz denne
Druhý výskyt (rovnaká alebo nová reakcia)	Prerušiť až do zmiernenia na stupeň 0-1 alebo na úroveň pred začatím <sup>d</sup>	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne raz denne	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne každý druhý deň
Tretí výskyt (rovnaká alebo nová reakcia)	Prerušiť až do zmiernenia na stupeň 0-1 alebo na úroveň pred začatím <sup>d</sup>	4 mg (jedna 4 mg kapsula) perorálne každý druhý deň	Vysadiť
<b>Život ohrozujúce toxicity (stupeň 4): Vysadiť<sup>e</sup></b>			
a. Skôr ako prerušíte alebo znížite dávku, naordinujte medikamentóznou liečbu nevoľnosti, zvracania alebo hnačky.			
b. Znížte dávku postupne podľa predchádzajúcej dávky (12 mg, 8 mg, 4 mg alebo 4 mg každý druhý deň).			
c. Hematologická toxicita alebo proteinúria: pri prvom výskyte nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.			
d. Pri hematologickej toxicite sa môže znovu začať s pôvodným dávkovaním, keď reakcie odznejú na stupeň 2; pri proteinúrii sa vráťte k dávkovaniu, keď prejdete na menej ako 2 g/24 hodín.			
e. Okrem laboratórnych abnormalít, ktoré sa určia ako život neohrozujúce a riadia sa ako stupeň 3.			

Stupne nežiaducich účinkov sú stanovené na základe spoločných kritérií pre terminológiu vedľajších účinkov (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) podľa Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute*, NCI).

### Endometriálny karcinóm (Endometrial Carcinoma, EC)

Odporúčané dávkovanie lieku LENVIMA je 20 mg perorálne raz denne v kombinácii s pembrolizumabom buď v dávke 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov, podávané ako intravenózne infúzie počas 30 minút až do neprijateľnej toxicity alebo progresie ochorenia (pozri časť 5.1).

Ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) pre pembrolizumab.

#### *Úpravy dávky a ukončenie liečby z dôvodu EC*

Toxicity súvisiace s lenvatinibom sú uvedené v tabuľke 4. Pri podávaní lieku LENVIMA v kombinácii s pembrolizumabom podľa potreby prerušte podávanie lieku, znížte dávku alebo vysaďte liek LENVIMA (pozri tabuľku 3). Prerušte podávanie pembrolizumabu alebo ho vysaďte v súlade s pokynmi uvedenými v SPC pre pembrolizumab. Pre pembrolizumab sa neodporúča zníženie dávky.

<b>Tabuľka 3 Úpravy dávky oproti odporúčanej dennej dávke lenvatinibu u pacientok s EC<sup>a</sup></b>		
<b>Začiatková dávka V kombinácii s pembrolizumabom</b>		20 mg perorálne raz denne (dve 10 mg kapsuly)
<b>Pretrvávajúce a neznesiteľné toxicity stupňa 2 alebo stupňa 3</b>		
<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Úprava</b>	<b>Upravená dávka</b>
Prvý výskyt	Prerušiť až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím	14 mg perorálne raz denne (jedna 10 mg kapsula + jedna 4 mg kapsula)
Druhý výskyt (rovnaká reakcia alebo nová reakcia)	Prerušiť až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím	10 mg perorálne raz denne (jedna 10 mg kapsula)
Tretí výskyt (rovnaká reakcia alebo nová reakcia)	Prerušiť až do zmiernenia na stupeň 0 – 1 alebo na úroveň pred začatím	8 mg perorálne raz denne (dve 4 mg kapsuly)
<b>Život ohrozujúce toxicity (stupeň 4): Vysadiť<sup>b</sup></b>		
a. Pre dávky nižšie ako 8 mg sú k dispozícii obmedzené údaje.		
b. V prípade život ohrozujúcich reakcií (napr. stupeň 4) je potrebné liečbu vysadiť s výnimkou laboratórnych abnormalít posúdených ako neohrozujúce život a v tomto prípade je potrebné ich liečiť ako závažné reakcie (napr. stupeň 3).		

<b>Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie vyžadujúce úpravu dávky lenvatinibu</b>			
<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Závažnosť</b>	<b>Akcia</b>	<b>Redukcia dávky a obnovenie lenvatinibu</b>
Hypertenzia	Stupeň 3 (napriek optimálnej antihypertenznej liečbe)	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0, 1 alebo 2. Pozri detailný návod v tabuľke 5 v časti 4.4.
	Stupeň 4	Vysadenie	Nenasadzovať znova.

<b>Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie vyžadujúce úpravu dávky lenvatinibu</b>			
<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Závažnosť</b>	<b>Akcia</b>	<b>Redukcia dávky a obnovenie lenvatinibu</b>
Proteinúria	≥ 2 g/24 hodín	Prerušenie	Odznenie na menej ako 2 g/24 hodín.
Nefrotický syndróm	-----	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Porucha funkcie obličiek alebo renálne zlyhanie	Stupeň 3	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 až 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4*	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Porucha srdca a srdcovej činnosti	Stupeň 3	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 až 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES)/posteriórny reverzibilný leukoencefalopatický syndróm (RPLS)	Akýkoľvek stupeň	Prerušenie	Zváženie opätovného nasadenia pri zníženej dávke, ak sa zmierni na stupeň 0 – 1.
Hepatotoxicita	Stupeň 3	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 – 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4*	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Artérová tromboembolizácia	Akýkoľvek stupeň	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Krvácanie	Stupeň 3	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 – 1.
	Stupeň 4	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Gastrointestinálna perforácia alebo fistula	Stupeň 3	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 – 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Non-gastrointestinálna fistula	Stupeň 4	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
Predĺženie QT intervalu	> 500 ms	Prerušenie	Odznenie na < 480 ms alebo na stav pred začatím liečby.
Hnačka	Stupeň 3	Prerušenie	Odznenie na stupeň 0 – 1 alebo na stav pred začatím liečby.
	Stupeň 4 (napriek liečbe)	Vysadenie	Nenasadzovať znova.
*Stupeň 4 laboratórnych abnormalít, ktoré sa nepovažujú za život ohrozujúce, sa môže liečiť ako závažné reakcie (napr. stupeň 3).			

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *DTC*

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov, ázijskej rasy, so sprievodnými ochoreniami (ako je hypertenzia a porucha funkcie pečene alebo obličiek), alebo s telesnou hmotnosťou pod 60 kg sa pozoruje nižšia

tolerancia lenvatinibu (pozri časť 4.8). Všetci pacienti okrem tých s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri nižšie) majú začať liečbu s odporúčanou dávkou 24 mg a tá sa má následne upravovať podľa individuálnej znášanlivosti.

### *HCC*

U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov, bielej rasy alebo ženského pohlavia, prípadne u tých, ktorí mali na začiatku liečby výraznejšie poškodenie funkcie pečene (skóre Child-Pugh A 6 v porovnaní so skóre 5) sa pozoruje nižšia tolerancia lenvatinibu.

Pacienti s HCC, okrem tých s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene by mali začať liečbu na odporúčanej úvodnej dávke 8 mg (dve 4 mg kapsuly) pri telesnej hmotnosti  $< 60$  kg a 12 mg (tri 4 mg kapsuly) pri telesnej hmotnosti  $\geq 60$  kg. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti.

### *Pacienti s hypertenziou*

Pred liečbou lenvatinibom má byť krvný tlak dostatočne kontrolovaný a počas liečby sa má pravidelne sledovať (pozri časti 4.4 a 4.8).

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

#### *DTC*

U pacientov s miernou poruchou (Child-Pugh A) alebo stredne ťažkou poruchou (Child-Pugh B) funkcie pečene nie je úprava úvodnej dávky potrebná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa odporúča úvodná dávka 14 mg jedenkrát denne. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. Pozri tiež časť 4.8.

#### *HCC*

U pacientov zaradených do štúdie HCC neboli potrebné žiadne úpravy dávkovania u tých pacientov, ktorí mali miernu poruchu funkcie pečene (Child-Pugh A). Dostupné veľmi obmedzené údaje nie sú dostatočné na vypracovanie odporúčania na dávkovanie u pacientov HCC s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B). U týchto pacientov sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 5.2). Lenvatinib nebol skúšaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) a u týchto pacientov sa užívanie neodporúča.

#### *EC*

Pre kombináciu lenvatinibu s pembrolizumabom u pacientok s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje. U pacientok s miernou (Child-Pugh A) alebo so stredne ťažkou (Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky kombinácie na základe funkcie pečene. U pacientok so závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene je odporúčaná začiatková dávka lenvatinibu 10 mg užívaná raz denne. Dávkovanie u pacientok s poruchou funkcie pečene je uvedené v SPC pre pembrolizumab. Ďalšie úpravy dávky môžu byť potrebné na základe individuálnej znášanlivosti.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

#### *DTC*

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je úprava úvodnej dávky potrebná. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 14 mg jedenkrát denne. Môže byť potrebná aj ďalšia úprava dávky podľa individuálnej znášanlivosti. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek sa klinické štúdie s lenvatinibom nerobila preto sa podávanie lenvatinibu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.8).

## *HCC*

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Dostupné údaje nie sú dostatočné na vypracovanie odporúčania na dávkovanie u pacientov s HCC a ťažkou poruchou funkcie obličiek.

## *EC*

U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky na základe renálnej funkcie. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek je odporúčaná začiatková dávka 10 mg lenvatinibu užívaná raz denne. Dávkovanie u pacientok s poruchou funkcie obličiek je uvedené v SPC pre pembrolizumab. Môžu byť potrebné ďalšie úpravy dávky na základe individuálnej znášanlivosti. Pacientky s ochorením obličiek v konečnom štádiu sa neskúmali, preto sa použitie lenvatinibu u týchto pacientok neodporúča.

## Starší pacienti

V súvislosti s vekom nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. O použití lenvatinibu u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sú obmedzené údaje (pozri časť 4.8).

## Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lenvatinibu u detí vo veku 2 až < 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale nemožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Lenvatinib sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky kvôli možným bezpečnostným rizikám, ktoré sa zistili v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

## Rasa

V súvislosti s rasou nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky (pozri časť 5.2). O použití lenvatinibu u pacientov iných rás ako kaukazskej alebo ázijskej sú obmedzené údaje (pozri časť 4.8).

## Spôsob podávania

Lenvatinib je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú užívať každý deň v rovnaký čas, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Opatrovatelia by nemali kapsuly otvárať, aby nedošlo k opakovanej expozícii obsahom kapsuly.

Kapsuly Lenvatinibu možno prehltnúť celé a zapíť vodou alebo podať ako suspenziu pripravenú rozpustením celých kapsúl vo vode, jablkovom džúse alebo mlieku. Suspenzia sa môže podať perorálne alebo prostredníctvom výživovej sondy. V prípade podania prostredníctvom výživovej sondy sa má suspenzia pripraviť s použitím vody (pozri časť 6.6 pre prípravu a podanie suspenzie).

Ak sa suspenzia lenvatinibu nepoužije v čase prípravy, možno ju uchovávať v uzatvorenej nádobe v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne počas 24 hodín. Po vybratí z chladničky treba suspenziu pred použitím pretrepávať približne 30 sekúnd. Ak sa suspenzia nepodá v priebehu 24 hodín, je nutné ju zlikvidovať.

Použitie v kombinácii s pembrolizumabom je uvedené v SPC pre pembrolizumab.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Laktácia (pozri časť 4.6).



## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Hypertenzia

U pacientov liečených lenvatinibom sa zvyčajne krátko po začatí liečby pozorovala hypertenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak (TK) by mal byť pred začatím liečby lenvatinibom dostatočne kontrolovaný a pacienti so známou hypertenziou by mali užívať stabilnú dávku antihypertenzív najmenej 1 týždeň pred začatím liečby lenvatinibom. Boli hlásené závažné komplikácie zle liečenej hypertenzie vrátane disekcie aorty. Včasnú zistenie a účinné zvládnutie hypertenzie je dôležité na predchádzanie potreby prerušiť alebo redukovať dávku lenvatinibu. Liečba antihypertenzívami sa má začať hneď, ako sa potvrdí zvýšený TK. TK sa má sledovať po jednom týždni liečby lenvatinibom, potom každé dva týždne prvých 2 mesiace a následne v mesačnom intervale. Výber antihypertenzívnej liečby by mal zohľadniť klinický stav každého pacienta a mal by byť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi. U pacientov s normálnym tlakom krvi by sa pred liečbou lenvatinibom malo po zistení zvýšeného tlaku krvi začať s monoterapiou liekom z jednej z tried antihypertenzív. U pacientov užívajúcich antihypertenzívum sa môže, ak je to vhodné, pristúpiť k zvýšeniu dávky aktuálnej medikácie alebo sa môže k liečbe pridať jedno alebo viac antihypertenzív z rozdielnej triedy. V prípade potreby hypertenziu liečte podľa odporúčenia v tabuľke 5.

<b>Tabuľka 5 Odporúčané postupy pre zvládnutie hypertenzie</b>	
<b>Hodnota tlaku krvi (TK)</b>	<b>Odporúčený postup</b>
Systolický TK od $\geq 140$ mmHg do $< 160$ mmHg alebo diastolický TK od $\geq 90$ mmHg do $< 100$ mmHg	Pokračovať s lenvatinibom a začať antihypertenzívnu liečbu, ak ešte nebola začatá <b>ALEBO</b> Pokračovať s lenvatinibom a zvýšiť dávku súčasnej antihypertenzívnej liečby alebo pridať ďalšie antihypertenzíva
Systolický TK od $\geq 160$ mmHg alebo diastolický TK od $\geq 100$ mmHg napriek optimálnej antihypertenzívnej liečbe	1. Nepodať lenvatinib 2. Keď systolický TK klesne $\leq 150$ mmHg, diastolický TK $\leq 95$ mmHg a pacient je nastavený na stabilnú dávku antihypertenzív najmenej 48 hodín, opäť podať lenvatinib v redukovanej dávke (pozri časť 4.2)
Život ohrozujúce následky (malígna hypertenzia, neurologické poruchy alebo hypertenzná kríza)	Je nutná urgentná intervencia. Vysadiť lenvatinib a začať patričnú liečbu.

### Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby lenvatinibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

### Proteinúria

U pacientov liečených lenvatinibom sa zvyčajne krátko po začatí liečby pozorovala proteinúria (pozri časť 4.8). Bielkoviny v moči je treba pravidelne sledovať. Ak je proteinúria papierikovým testom  $\geq 2+$ , môže byť potrebné prerušiť podávanie, upraviť dávku alebo liečbu ukončiť (pozri

časť 4.2). Prípady nefrotického syndrómu boli hlásené u pacientov užívajúcich lenvatinib. V prípade nefrotického syndrómu sa má liečba lenvatinibom ukončiť.

### Hepatotoxicita

Pri DTC, hlavne u pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené nežiaduce reakciespojené s poruchami pečeňových funkcií so zvýšením alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a sérového bilirubínu. U pacientov s DTC užívajúcich lenvatinib bolo hlásené hepatálne zlyhanie a akútna hepatitída (<1 %; pozri časť 4.8). Prípady hepatálneho zlyhania boli hlásené u pacientov s progresívnymi pečeňovými metastázami.

U pacientov s HCC liečených lenvatinibom v rámci skúšania REFLECT, boli s vyššou frekvenciou hlásené nežiaduce reakcie spojené s pečeňou, vrátane hepatálnej encefalopatie a hepatálneho zlyhania (vrátane fatálnych reakcií) (pozri časť 4.8) v porovnaní s pacientmi liečenými sorafenibom. Pacienti s ťažším poškodením funkcie pečene a/alebo silnejšou záťažou tumorov pečene na začiatku liečby mali vyššie riziko rozvoja hepatálnej encefalopatie a hepatálneho zlyhania. Hepatálna encefalopatia sa tak isto objavovala častejšie u pacientov vo veku nad 75 rokov. Približne polovica prípadov hepatálneho zlyhania a jedna tretina prípadov hepatálnej encefalopatie bola hlásená u pacientov s progresívnym ochorením.

Údaje pacientov s HCC so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) sú veľmi obmedzené a v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C). Keďže lenvatinib sa eliminuje najmä hepatálnym metabolizmom, očakáva sa nárast vystavenia pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene.

Pri EC nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou, ktoré boli hlásené najčastejšie u pacientok liečených lenvatinibom a pembrolizumabom, zahŕňali zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). U pacientok s EC liečených lenvatinibom a pembrolizumabom boli hlásené zlyhanie pečene a hepatitída (< 1 %; pozri časť 4.8).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri časti 4.2 a 5.2). Testy hepatálnych funkcií sa majú vyšetriť pred začatím liečby, potom každé dva týždne prvé 2 mesiace a počas liečby v mesačnom intervale. Pacienti s HCC by sa mali monitorovať vo vzťahu k zhoršovaniu funkcie pečene, vrátane hepatálnej encefalopatie. V prípade hepatotoxicity môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

### Renálne zlyhanie alebo porucha funkcie obličiek

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovali prípady poruchy funkcie obličiek a renálne zlyhanie (pozri časť 4.8). Primárnym rizikovým faktorom bola dehydratácia a/alebo hypovolémia v dôsledku gastrointestinálnej toxicity. Gastrointestinálnu toxicitu treba aktívne liečiť, aby sa znížilo riziko rozvoja poruchy funkcie obličiek alebo renálneho zlyhania. Ďalej môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť úvodnú dávku lenvatinibu (pozri časti 4.2. a 5.2).

### Hnačka

U pacientov liečených lenvatinibom bola často hlásená hnačka, zvyčajne sa vyskytovala včasne v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Aby sa predišlo dehydratácii, je potrebné začať okamžitú liečbu hnačky. Lenvatinib sa má vysadiť v prípade perzistencie hnačky stupňa 4 napriek poskytnutej liečbe.

### Srdcová dysfunkcia

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovali srdcové zlyhanie (< 1 %) a znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.8). U pacientov treba sledovať klinické príznaky alebo známky kardiálnej dekompenzácie. V takom prípade môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

### Reverzibilný posteriórny encefalopatický syndróm (PRES) / Reverzibilný posteriórny leukoencefalopatický syndróm (RPLS)

U pacientov liečených lenvatinibom sa pozoroval PRES, tiež známy ako RPLS, (< 1 %; pozri časť 4.8). PRES je neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať bolesťami hlavy, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou, zmenenými mentálnymi funkciami, slepotou a inými zrakovými alebo neurologickými poruchami. Môže byť prítomná aj mierna alebo závažná hypertenzia. Na potvrdenie diagnózy PRES je potrebná magnetická rezonancia. Na kontrolu tlaku krvi sa majú prijať primerané opatrenia (pozri časť 4.4). U pacientov so znakmi alebo symptómami PRES môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

### Artérová tromboembolizácia

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené prípady artériovej tromboembolizácie (náhle cievne mozgové príhody, tranzitné ischemické ataky a infarkt myokardu) (pozri časť 4.8). Používanie lenvatinibu sa netestovalo u pacientov s anamnézou artériovej tromboembolizácie v predchádzajúcich 6 mesiacoch. Preto sa má lenvatinib používať u týchto pacientov s opatrnosťou. Rozhodnutie o liečbe má byť na základe pomeru prínosu/rizika u jednotlivého pacienta. V prípade artériovej trombotickej príhody sa má liečba lenvatinibom ukončiť.

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby lenvatinibom a mesiac po skončení liečby používať vysokoúčinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Zatiaľ nie je známe, či lenvatinib zvyšuje riziko tromboembolických príhod pri kombinácii s perorálnou antikoncepciou.

### Krvácanie

V klinických skúšaní sa vyskytli a po uvedení na trh boli hlásené závažné krvácania spojené s nádormi, vrátane fatálnych prípadov krvácania (pozri časť 4.8). Počas sledovania po uvedení na trh sa u pacientov s anaplastickým karcinómom štítnej žľazy (*anaplastic thyroid cancer*- ATC) pozorovali závažné a fatálne krvácania z karotídy častejšie ako u pacientov s DTC alebo s inými typmi nádorov. Kvôli potenciálnemu riziku závažného krvácania spojeného so zmenšovaním nádoru/nekrózou nasledujúcou po liečbe lenvatinibom sa má zohľadniť stupeň invázie/infiltrácie nádoru do veľkých ciev (napr. karotídy). Niektoré prípady krvácania sa vyskytli sekundárne po zmenšení nádoru a formácii fistuly, napr. tracheo-ezofageálnej fistuly. Boli hlásené prípady fatálneho intrakraniálneho krvácania u niektorých pacientov s alebo bez metastáz do mozgu. Boli tiež hlásené krvácania na iných miestach ako je mozog (napr. trachea, brucho, pľúca). Bol hlásený jeden fatálny prípad krvácania spojeného s nádorom u pacienta s HCC.

V rámci štandardnej starostlivosti pred nasadením liečby lenvatinibom by sa mal vykonať skrining a následná liečba ezofagiálnych varixov u pacientov s cirhózou pečene.

V prípade krvácania môže byť potrebné prerušenie, úprava alebo vysadenie liečby (pozri časť 4.2, tabuľka 3).

### Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl

U pacientov liečených lenvatinibom boli hlásené prípady gastrointestinálnych perforácií alebo fistúl (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov sa gastrointestinálne perforácie a fistuly vyskytli u rizikových

pacientov ako napríklad po chirurgických zákrokoch alebo rádioterapii. V prípade gastrointestinálnej perforácie alebo fistuly môže byť potrebné prerušenie podávania, úprava dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

#### Non-gastrointestinálna fistula

U pacientov liečených lenvatinibom môže byť zvýšené riziko vzniku fistuly. V klinických skúšaníach a po uvedení na trh sa pozorovali prípady tvorby fistuly alebo zväčšenia fistuly, ktoré postihujú oblasti iné ako žalúdok alebo črevá (napr. tracheálna, tracheo-ezofageálna, ezofageálna, kožná, fistula ženského pohlavného traktu). Okrem toho bol pneumotorax hlásený tak s jasnými znakmi bronchopleurálnej fistuly, ako aj bez nich. Niektoré prípady fistuly a pneumotoraxu boli spojené s regresiou tumoru alebo nekrózou. Podieľajúcimi sa faktormi môžu byť predchádzajúci chirurgický výkon alebo rádioterapia. Pľúcne metastázy môžu tiež zvýšiť riziko pneumotoraxu. Liečba lenvatinibom sa nemá začať u pacientov s fistulou, aby sa vyhlo zhoršeniu a lenvatinib sa má vysadiť u pacientov s ezofageálnym alebo tracheobronchiálnym postihnutím alebo s akoukoľvek fistulou stupňa 4 (pozri časť 4.2). K dispozícii sú iba obmedzené informácie ohľadom použitia prerušenia liečby alebo zníženia dávky pri riešení iných príhod, ale v niektorých prípadoch sa pozorovalo zhoršenie a odporúča sa opatrnosť. Lenvatinib môže nepriaznivo ovplyvňovať proces hojenia rán, tak ako ďalšie lieky rovnakej skupiny.

#### Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT/QTc intervalu bolo hlásené vo vyššej miere u pacientov liečených lenvatinibom než u pacientov na placebe (pozri časť 4.8). Elektrokardiogram sa má sledovať pri nasadení liečby a pravidelne počas liečby u všetkých pacientov a mimoriadnu pozornosť treba venovať pacientom s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiami a tých, čo užívajú lieky predlžujúce QT interval (vrátane antiarytmík triedy Ia a III). Lenvatinib sa má vysadiť v prípade rozvoja predĺženia QT intervalu > 500 ms. Lenvatinib sa má nasadiť v zníženej dávke, ak QTc predĺženie odznie na < 480 ms alebo na hladinu rovnakú ako pred začiatkom liečby.

Poruchy elektrolytov ako hypokaliémia, hypokalciémia a hypomagneziémia zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu. Abnormality elektrolytov je preto potrebné sledovať a upraviť u všetkých pacientov pred začatím liečby. Počas liečby treba pravidelne monitorovať elektrolyty (magnézia, kália a kalcia). V priebehu liečby lenvatinibom sa má hladina kalcia v krvi monitorovať najmenej jedenkrát mesačne a ak je to potrebné, kalcium sa má dopĺňovať. Dávka lenvatinibu sa má upraviť alebo prerušiť ako je potrebné, v závislosti na závažnosti, prítomnosti zmien na EKG a pretrvávajúcej hypokalciémii.

#### Porucha supresie tyreotropného hormónu (TSH)/ Dysfunkcia štítnej žľazy

U pacientov liečených lenvatinibom bol hlásený hypotyroidizmus (pozri časť 4.8). Funkcia štítnej žľazy sa má monitorovať pred liečbou a pravidelne v priebehu liečby lenvatinibom. Hypotyroidizmus má byť liečený v súlade so štandardnými postupmi na udržanie eutyroidného stavu.

Lenvatinib narušuje exogénnu tyreoidnú supresiu (pozri časť 4.8). Hodnoty tyreotropného hormónu sa majú pravidelne sledovať a dávkovanie hormónov štítnej žľazy sa má upraviť tak, aby sa dosiahla taká hladina TSH, ktorá je v súlade s terapeutickým cieľom u jednotlivého pacienta.

#### Komplikácie pri hojení rán

Nevykonalí sa žiadne formálne štúdie účinku lenvatinibu na hojenie rán. U pacientov dostávajúcich lenvatinib bolo hlásené zhoršené hojenie rán. U pacientov podstupujúcich veľké chirurgické zákroky sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby lenvatinibom. Klinické skúsenosti týkajúce sa načasovania obnovenia podávania lenvatinibu po veľkom chirurgickom zákroku sú obmedzené. Preto sa má rozhodnutie o opätovnom začatí podávania lenvatinibu po veľkom chirurgickom zákroku zakladať na klinickom posúdení adekvátneho zahojenia rany.

## Osteonekróza čeľuste (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

U pacientov liečených lenvatinibom sa hlásili prípady ONJ. Niektoré prípady sa hlásili u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu alebo súbežnú antiresorpčnú liečbu kostí alebo liečbu inými inhibítormi angiogenézy, ako je napríklad bevacizumab, TKI alebo inhibítory mTOR. Preto treba postupovať opatrne, keď sa lenvatinib používa buď súbežne, alebo sekvenčne s antiresorpčnou liečbou alebo inými inhibítormi angiogenézy.

Zisteným rizikovým faktorom sú invazívne stomatologické zákroky. Pred liečbou lenvatinibom sa má zväziť stomatologické vyšetrenie a vhodný preventívny stomatologický zákrok. U pacientov, ktorí v minulosti užívali alebo v súčasnosti užívajú intravenózne podávané bisfosfonáty, je potrebné, ak to bude možné, vyhnúť sa invazívnym stomatologickým zákrokom (pozri časť 4.8).

## Osobitné skupiny pacientov

U pacientov iného ako kaukazského a ázijského etnického pôvodu a u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Preto sa má u týchto pacientov lenvatinib používať s opatrnosťou, s ohľadom na zníženú znášanlivosť lenvatinibu u ázijských a starších pacientov (pozri časť 4.8).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lenvatinibu hneď po liečbe sorafenibom alebo inou protinádorovou terapiou. V prípade nedostatočnej vymývacej periódy medzi terapiami existuje potenciálne riziko prídavnej toxicity. Minimálna dĺžka vymývacej periódy v klinických skúšaníach bola 4 týždne.

Pacienti s PS ECOG  $\geq 2$  boli vylúčení z klinických štúdií (s výnimkou karcinómu štítnej žľazy).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinok iných liekov na lenvatinib

#### Chemoterapeutiká

Súčasné podávanie lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemalo signifikantný vplyv na farmakokinetiku ktoréhokoľvek z týchto 3 liekov.

### Účinok lenvatinibu na iné liečivá

Klinická štúdia liekových interakcií (drug-drug interaction, DDI) u pacientov s rakovinou preukázala, že plazmatické koncentrácie midazolamu (citlivého na substrát CYP3A a Pgp) sa prítomnosťou lenvatinibu nezmenili. Medzi lenvatinibom a ostatnými CYP3A4/Pgp substrátmi sa preto neočakáva žiadna významná lieková interakcia.

#### Perorálna antikoncepcia

Zatiaľ nie je známe, či môže lenvatinib znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto by mali ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu pridať aj bariérovú metódu (pozri časť 4.6).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Počas liečby lenvatinibom a aspoň 1 mesiac po ukončení liečby sa majú ženy vo fertilnom veku vyhýbať otehotneniu a používať vysokoúčinnú antikoncepciu. Zatiaľ nie je známe, či môže lenvatinib znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto by mali ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu pridať aj bariérovú metódu.

## Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lenvatinibu u gravidných žien. Pri podaní potkanom a králikom bol lenvatinib embryotoxický a teratogénny (pozri časť 5.3).

Lenvatinib sa má používať počas gravidity iba pokiaľ to je jednoznačne nevyhnutné a až po dôkladnom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa lenvatinib vylučuje do ľudského mlieka. Lenvatinib a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené, a preto je použitie lenvatinibu počas dojčenia kontraindikované (pozri časť 4.3).

## Fertilita

Vplyv u ľudí nie je známy. Avšak u potkanov, psov a opíc sa pozorovala testikulárna a ovariálna toxicita (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lenvatinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom na nežiaduce účinky ako sú únava a závraty. Pacienti, u ktorých sa vyskytli tieto symptómy by mali dbať na zvýšenú opatnosť pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

#### DTC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (s výskytom u  $\geq 30$  % pacientov) sú hypertenzia (68,6 %), hnačka (62,8 %), zníženie chuti do jedla (51,5 %), hmotnostný úbytok (49,1 %), únava (45,8 %), nauzea (44,5 %), proteinúria (36,9 %), stomatitída (35,8 %), vracanie (34,5 %), dysfónia (34,1 %), bolesť hlavy (34,1 %) a syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie (PPE) (32,7 %). Hypertenzia a proteinúria sa zvyčajne vyskytujú včasne po začatí liečby lenvatinibom (pozri časti 4.4 a 4.8). Väčšina nežiaducich reakcií stupňa 3 a 4 sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby, ale hnačka sa vyskytovala v priebehu celej liečby a hmotnostný úbytok sa kumuloval s trvaním liečby.

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli renálne zlyhanie a porucha funkcie obličiek (2,4 %), artérová tromboembolizácia (3,9 %), zlyhanie srdca (0,7 %), krvácanie intrakraniálnych tumorov (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), hepatálne zlyhanie (0,2 %) a artérové tromboembolizácie (náhla cievna mozgová príhoda (1,1 %), prechodné ischemické príhody (0,7 %), a infarkt myokardu (0,9 %).

U 452 pacientov s RAI-refraktérnym DTC bola kvôli nežiaducim reakciám znížená dávka u 63,1 % pacientov a u 19,5 % pacientov došlo k vysadeniu dávky. Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k redukcii dávky (u  $\geq 5$  % pacientov) boli najčastejšie hypertenzia, proteinúria, hnačka, únava, PPE, hmotnostný úbytok a zníženie chuti do jedla. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom boli proteinúria, asténia, hypertenzia, náhla cievna mozgová príhoda, hnačka a pľúcna embolizácia.

#### HCC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie (s výskytom u  $\geq 30$  % pacientov) sú hypertenzia (44,0 %), hnačka (38,1 %), zníženie chuti do jedla (34,9 %), únava (30,6 %) a hmotnostný úbytok (30,4 %).

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli zlyhanie pečene (2,8 %), hepatálna encefalopatia (4,6 %), krvácanie z varixov pažeráka (1,4 %), krvácanie do mozgu (0,6 %), arteriálne tromboembolické príhody (2,0 %) vrátane infarktov myokardu (0,8 %), mozgový infarkt (0,4 %) a náhla cievna príhoda (0,4 %) a renálne zlyhanie/poruchy (1,4 %). U pacientov s HCC bol zaznamenaný vyšší výskyt zníženého počtu neutrofilov (8,7 % na lenvatinibeoproti iným typom tumoru než HCC (1,4 %)), ktorý nebol spojený s infekciou, sepsou alebo bakteriálnym zápalom pobrušnice.

U 496 pacientov s HCC bola kvôli nežiaducim reakciám upravená dávka (prerušenie alebo zníženie) u 62,3 % pacientov a u 20,2 % pacientov došlo k vysadeniu dávky. Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k redukcii dávky (u  $\geq 5$  % pacientov) boli najčastejšie zníženie chuti do jedla, hnačka, proteinúria, hypertenzia, únava, PPE a znížený počet krvných doštičiek. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k ukončeniu liečby lenvatinibom boli hepatálna encefalopatia, únava, zvýšenie bilirubínu v krvi, proteinúria, a zlyhanie pečene.

### EC

Bezpečnosť lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom sa hodnotila u 530 pacientok s pokročilým EC užívajúcich 20 mg lenvatinibu raz denne a 200 mg pembrolizumabu každé 3 týždne. Najčastejšie (vyskytujúce sa u  $\geq 20$  % pacientok) nežiaduce reakcie boli hypertenzia (63 %), hnačka (57 %), hypotyreóza (56 %), nauzea (51 %), znížená chuť do jedla (47 %), vracanie (39 %), únava (38 %), znížená hmotnosť (35 %), artralgia (33 %), proteinúria (29 %), zápcha (27 %), bolesť hlavy (27 %), infekcia močových ciest (27 %), dysfónia (25 %), bolesť brucha (23 %), asténia (23 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie (23 %), stomatitída (23 %), anémia (22 %) a hypomagneziémia (20 %).

Najčastejšie (vyskytujúce sa u  $\geq 5$  % pacientok) závažné (stupeň  $\geq 3$ ) nežiaduce reakcie boli hypertenzia (37,2 %), znížená hmotnosť (9,1 %), hnačka (8,1 %), zvýšená hladina lipázy (7,7 %), znížená chuť do jedla (6,4 %), asténia (6 %), únava (6 %), hypokaliémia (5,7 %), anémia (5,3 %) a proteinúria (5,1 %).

K vysadeniu lenvatinibu došlo u 30,6 % pacientok a k vysadeniu lenvatinibu aj pembrolizumabu došlo u 15,3 % pacientok v dôsledku nežiaducej reakcie. Najčastejšie (vyskytujúce sa u  $\geq 1$  % pacientok) nežiaduce reakcie vedúce k vysadeniu lenvatinibu boli hypertenzia (1,9 %), hnačka (1,3 %), asténia (1,3 %), znížená chuť do jedla (1,3 %), proteinúria (1,3 %) a znížená hmotnosť (1,1 %).

K prerušeniu podávania lenvatinibu v dôsledku nežiaducej reakcie došlo u 63,2 % pacientok. K prerušeniu podávania lenvatinibu a pembrolizumabu v dôsledku nežiaducej reakcie došlo u 34,3 % pacientok. Najčastejšie (vyskytujúce sa u  $\geq 5$  % pacientok) nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu podávania lenvatinibu boli hypertenzia (12,6 %), hnačka (11,5 %), proteinúria (7,2 %), vracanie (7 %), únava (5,7 %) a znížená chuť do jedla (5,7 %).

K zníženiu dávky lenvatinibu v dôsledku nežiaducich reakcií došlo u 67,0 % pacientok. Najčastejšie (vyskytujúce sa u  $\geq 5$  % pacientok) nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky lenvatinibu boli hypertenzia (16,2 %), hnačka (12,5 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie (9,1 %), únava (8,7 %), proteinúria (7,7 %), znížená chuť do jedla (6,6 %), nauzea (5,5 %), asténia (5,1 %) a znížená hmotnosť (5,1 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil lenvatinibu ako monoterapie je založený na údajoch od 452 pacientov s DTC a 496 pacientov s HCC, čo umožnilo charakterizáciu len častých nežiaducich reakcií na liek u pacientov s DTC a HCC. Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti sú založené na údajoch o bezpečnosti pacientov s DTC aj s HCC (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil lenvatinibu ako kombinovanej liečby je založený na údajoch od 530 pacientok s EC liečených lenvatinibom v kombinácii s pembrolizumabom (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní pri DTC, HCC a EC, a ktoré boli hlásené z používania lenvatinibu po uvedení na trh, sú uvedené v tabuľke 6. Kategória frekvencie výskytu nežiaducich reakcií predstavuje tie najkonzervatívnejšie odhady frekvencie samostatných skupín pacientov. Počas liečby týmito liekmi v kombinácii sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri lenvatinibe alebo zložkách kombinovanej liečby podávaných samostatne, dokonca aj keď tieto reakcie neboli hlásené v klinických štúdiách s kombinovanou liečbou.

Ďalšie bezpečnostné informácie, keď sa lenvatinib podáva v kombinácii, sú uvedené v SPC pre príslušnú zložku kombinovanej liečby (pembrolizumab).

Frekvencia je definovaná nasledovne:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- neznáme (z dostupných údajov)

V každej kategórii frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom<sup>§</sup></b>		
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Lenvatinib v monoterapii</b>	<b>Kombinácia s pembrolizumabom</b>
(terminológia MedDRA)		
<b>Infekcie a nákazy</b>		
Veľmi časté	Infekcia močového traktu	Infekcia močového traktu
Menej časté	Perineálny absces	Perineálny absces
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		
Veľmi časté	Trombocytopenia <sup>a, ‡</sup> Lymfopenia <sup>a, ‡</sup> Leukopenia <sup>a, ‡</sup> Neutropenia <sup>a, ‡</sup>	Trombocytopenia <sup>a, ‡</sup> Lymfopenia <sup>a, ‡</sup> Leukopenia <sup>a, ‡</sup> Neutropenia <sup>a, ‡</sup>
Menej časté	Infarkt sleziny	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>		
Veľmi časté	Hypotyreóza Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi <sup>*, ‡</sup>	Hypotyreóza Zvýšenie tyreotropného hormónu v krvi <sup>*</sup> Hypertyreóza
Časté		Adrenálna insuficiencia
Menej časté	Adrenálna insuficiencia	



<b>Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom<sup>§</sup></b>		
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Lenvatinib v monoterapii</b>	<b>Kombinácia s pembrolizumabom</b>
(terminológia MedDRA)		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		
Veľmi časté	Hypokalcémia <sup>*,‡</sup>	Hypokalcémia <sup>*,‡</sup> Hypokaliémia <sup>‡</sup>
	Hypokaliémia <sup>‡</sup> Hypercholesterolémia <sup>b,‡</sup> Hypomagneziémia <sup>b,‡</sup>	Hypercholesterolémia <sup>b,‡</sup>
	Hmotnostný úbytok	Hypomagneziémia <sup>b,‡</sup>
	Znížená chuť do jedla	Hmotnostný úbytok Znížená chuť do jedla
Časté	Dehydratácia	Dehydratácia
<b>Psychické poruchy</b>		
Veľmi časté	Nespavosť	
Časté		Nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Veľmi časté	Závraty	Závraty
	Bolesti hlavy	Bolesti hlavy
	Dysgeúzia	Dysgeúzia
Časté	Cievna mozgová príhoda <sup>†</sup>	
Menej časté	Reverzibilný posteriórny encefalopatický syndróm	Reverzibilný posteriórny encefalopatický syndróm
	Monoparéza	Cievna mozgová príhoda <sup>†</sup>
	Tranzientný ischemický atak	Monoparéza
		Tranzientný ischemický atak
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		
Časté	Infarkt myokardu <sup>e,†</sup>	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
	Srdcové zlyhanie	
	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	
	Zníženie ejekčnej frakcie	
Menej časté		Infarkt myokardu <sup>e,†</sup>
		Srdcové zlyhanie
		Zníženie ejekčnej frakcie
<b>Poruchy ciev</b>		
Veľmi časté	Krvácanie <sup>d,*,†</sup>	Krvácanie <sup>d,*,†</sup>
	Hypertenzia <sup>e,*</sup> Hypotenzia	Hypertenzia <sup>e,*</sup>
		Hypotenzia
Časté		Hypotenzia
Neznáme	Aneurizmy a arteriálne disekcie	

<b>Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom<sup>§</sup></b>		
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Lenvatinib v monoterapii</b>	<b>Kombinácia s pembrolizumabom</b>
(terminológia MedDRA)		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		
Veľmi časté	Dysfónia	Dysfónia
Časté	Pľúcna embólia <sup>†</sup>	Pľúcna embólia <sup>†</sup>
Menej časté	Pneumotorax	Pneumotorax
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
Veľmi časté	Hnačka	Hnačka
	Bolesti gastrointestinálneho traktu a brucha <sup>f</sup>	Bolesti gastrointestinálneho traktu a brucha <sup>f</sup>
	Vracanie	Vracanie
	Nauzea	Nauzea
	Zápal ústnej dutiny <sup>g</sup>	Zápal ústnej dutiny <sup>g</sup>
	Boleť v ústnej dutine <sup>h</sup>	Boleť v ústnej dutine <sup>h</sup>
	Konstipácia	Konstipácia
	Dyspepsia	Sucho v ústach
Časté	Sucho v ústach Zvýšenie lipázy <sup>‡</sup> Zvýšenie amylázy <sup>‡</sup>	Zvýšenie lipázy Zvýšenie amylázy <sup>‡</sup>
	Análna fistula	Pankreatitída <sup>i</sup>
	Flatulencia	Flatulencia
	Gastrointestinálna perforácia	Dyspepsia
		Kolitída
Menej časté		Gastrointestinálna perforácia
	Pankreatitída <sup>i</sup> Kolitída	Análna fistula
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		
Veľmi časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi <sup>j,*‡</sup> Hypoalbuminémia <sup>i,*‡</sup> Zvýšenie alanínaminotransferázy <sup>*‡</sup>	Zvýšenie bilirubínu v krvi <sup>j,*‡</sup> Hypoalbuminémia <sup>i,*‡</sup> Zvýšenie alanínaminotransferázy <sup>*‡</sup>
	Zvýšenie aspartátaminotransferázy <sup>*‡</sup> Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi <sup>‡</sup> Zvýšenie gamaglutamyltransferázy <sup>‡</sup>	Zvýšenie aspartátaminotransferázy <sup>*‡</sup> Zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi <sup>‡</sup>
Časté	Zlyhanie pečene <sup>k,*‡</sup>	Cholecystitída
	Hepatálna encefalopatia <sup>l,*‡</sup>	Abnormálna hepatálna funkcia
	Abnormálna hepatálna funkcia	
	Cholecystitída	Zvýšenie gamaglutamyltransferázy
Menej časté	Hepatoceleulárne poškodenie/hepatitída <sup>m</sup>	Zlyhanie pečene <sup>k,*‡</sup> Hepatálna encefalopatia <sup>l,‡</sup>
		Hepatoceleulárne poškodenie/hepatitída <sup>m</sup>

<b>Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených lenvatinibom<sup>§</sup></b>		
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Lenvatinib v monoterapii</b>	<b>Kombinácia s pembrolizumabom</b>
(terminológia MedDRA)		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie
	Vyrážka	Vyrážka
	Alopécia	
Časté	Hyperkeratóza	Alopécia
Menej časté		Hyperkeratóza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		
Veľmi časté	Bolesť chrbta	Bolesť chrbta
	Artralgia	Artralgia
	Myalgia	Myalgia
	Bolesť v končatine	Bolesť v končatine
	Muskuloskeletálna bolesť	
Časté		Muskuloskeletálna bolesť
Menej časté	Osteonekróza čeľuste	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		
Veľmi časté	Proteinúria*	Proteinúria*
	Zvýšenie kreatinínu v krvi <sup>‡</sup>	Zvýšenie kreatinínu v krvi <sup>‡</sup>
Časté	Renálne zlyhanie <sup>n,*,†</sup>	Renálne zlyhanie <sup>n,*,†</sup>
	Porucha renálnych funkcií*	
	Zvýšenie urey v krvi	
Menej časté	Nefrotický syndróm	Porucha renálnych funkcií* Zvýšenie urey v krvi
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Veľmi časté	Únava	Únava
	Asténia	Asténia
	Periférny edém	Periférny edém
Časté	Nevoľnosť	Nevoľnosť
Menej časté	Zhoršené hojenie rán	Zhoršené hojenie rán
Neznáme	Non-gastrointestinálna fistula <sup>o</sup>	

<sup>§</sup>: Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 6 sa nemusia úplne pripisovať lenvatinibu samotnému, ale môžu byť spôsobené základným ochorením alebo inými liekmi používanými v kombinácii.

\*: Pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií na ďalšiu charakterizáciu.

†: Zahŕňa prípady s fatálnym následkom.

‡: Frekvencia je založená na laboratórnych údajoch.

Následné pojmy boli zlučené:

- a: Trombocytopenia zahŕňa trombocytopeniu a znížený počet krvných doštičiek. Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov. Leukopénia zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek. Lymfocytopenia zahŕňa lymfocytopeniu a pokles počtu lymfocytov.
- b: Hypomagneziémia zahŕňa hypomagneziémiu a zníženie horčičku v krvi. Hypercholesterolémia zahŕňa hypercholesteolémiu a zvýšenie cholesterolu v krvi.
- c: Infarkt myokardu zahŕňa infarkt myokardu a akútny infarkt myokardu.
- d: Zahŕňa všetky prípady krvácania.  
Krvácanie, ktoré sa vyskytlo u 5 alebo viacerých pacientov s DTC bolo: epistaxa, hemoptýza, hematória, kontúzia, hematochézia, krvácanie z ďasien, petéchia, pľúcne krvácanie, rektálne krvácanie, prítomnosť krvi v moči, hematómy a vaginálne krvácanie.

Krvácanie, ktoré sa vyskytlo u 5 alebo viacerých pacientov s HCC bolo: epistaxa, hematória, krvácanie z ďasien, hemoptýza, krvácanie z varixov pažeráka, krvácanie z hemoroidov, krvácanie z ústnej dutiny, rektálne krvácanie a krvácanie z horného tráviaceho traktu.

Krvácanie, ktoré sa vyskytlo u 5 alebo viacerých účastníčok s EC, bolo: vaginálne krvácanie.

- e: Hypertenzia zahŕňa: hypertenziu, hypertenznú krízu, zvýšenie diastolického krvného tlaku, ortostatickú hypertenziu a zvýšenie krvného tlaku.
- f: Bolesť gastrointestinálneho traktu a bolesť brucha zahŕňajú: abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť dolnej časti brucha, bolesť hornej časti brucha, citlivosť brucha, diskomfort v epigastriu a bolesti gastrointestinálneho traktu.
- g: Zápal v ústnej dutine zahŕňa: aftóznou stomatitídu, aftózny vred, gingiválnu eróziu, gingiválne vredy, pľuzgiere ústnej sliznice, stomatitídu, glositídu, ulceráciu v ústnej dutine a zápal slizníc.
- h: Bolesť v ústnej dutine zahŕňa: bolesť v ústnej dutine, gingiválnu bolesť, orofaryngálne ťažkosti, bolesť jazyka, bolesť v ústnej dutine a faryngu.
- i: Pankreatitída zahŕňa: pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.
- j: Hyperbilirubinémia zahŕňa: hyperbilirubinémiu, zvýšenie bilirubínu v krvi, žltacku a zvýšenie konjugovaného bilirubínu. Hypoalbuminémia zahŕňa hypoalbuminémiu a zníženie albumínu v krvi.
- k: Zlyhanie pečene zahŕňa: zlyhanie pečene, akútne zlyhanie pečene a chronické zlyhanie pečene.
- l: Hepatálna encefalopatia zahŕňa: hepatálnu encefalopatiu, pečeneňovú kómu, metabolickú encefalopatiu a encefalopatiu.
- m: Hepatoceulárne poškodenie a hepatitída zahŕňajú: liekmi-indukované hepatálne poškodenie, steatózu pečene a cholestatické poškodenie pečene.
- n: Prípady renálneho zlyhania zahŕňajú: akútne pre-renálne zlyhanie, renálne zlyhanie, akútne renálne zlyhanie, akútne poranenie obličiek a renálnu tubulonekrózu.
- o: Non-gastrointestinálna fistula zahŕňa prípady fistuly vyskytujúcej sa mimo oblasť žalúdka a čriev ako je tracheálna, tracheo-ezofageálna, ezofageálna, fistula ženského pohlavného traktu a kožná fistula.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Hypertenzia (pozri časť 4.4)

##### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) sa zaznamenala hypertenzia (vrátane hypertenzie, hypertenznej krízy, zvýšenia diastolického krvného tlaku a zvýšenia krvného tlaku) u 72,8 % pacientov liečených lenvatinibom a 16,0 % pacientov liečených placebom. Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 16 dní. Reakcie stupňa 3 alebo vyššieho (vrátane 1 reakcie stupňa 4) sa vyskytli u 44,4 % pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní s 3 % pacientov liečených placebom. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu (u 13 % pacientov) alebo zlepšeniu (u 13,4 % pacientov) po prerušení alebo znížení dávky. V dôsledku hypertenzie došlo k trvalému prerušeniu liečby u 1,1 % pacientov.

##### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) sa zaznamenala hypertenzia (vrátane hypertenzie, zvýšenia krvného tlaku, zvýšenia diastolického krvného tlaku a ortostatickej hypertenzie) u 44,5 % pacientov liečených lenvatinibom a u 23,5 % pacientov sa zaznamenala hypertenzia 3. stupňa. Medián času do nástupu bol 26 dní. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu po prerušení (3,6 %) alebo znížení dávky (3,4 %). V dôsledku hypertenzie došlo k prerušeniu liečby lenvatinibom u jedného pacienta (0,2 %).

##### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hypertenzia u 65 % pacientok v skupine s lenvatinibom plus pembrolizumab. Reakcie 3. stupňa alebo vyššieho sa vyskytli u 38,4 % pacientok v skupine s lenvatinibom plus pembrolizumab. Medián času do nástupu v skupine s lenvatinibom plus pembrolizumab bol 15 dní. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a vysadeniu lenvatinibu došlo u 11,6 %, 17,7 %, respektíve 2,0 % pacientok.

#### Proteinúria (pozri časť 4.4)

##### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) sa proteinúria zaznamenala u 33,7 % pacientov liečených lenvatinibom a u 3,1 % pacientov na placebe. Medián času do nástupu bol 6,7 týždňa. Reakcie 3. stupňa sa vyskytli u 10,7 % pacientov liečených lenvatinibom a nevyskytli sa u žiadneho pacienta na placebe. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu alebo zlepšeniu po prerušení (16,9 %) alebo znížení (10,7 %) dávky. Kvôli proteinúrii došlo k trvalému prerušeniu liečby u 0,8 % pacientov.

##### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) sa proteinúria zaznamenala u 26,3 % pacientov liečených lenvatinibom a reakcie 3. stupňa sa zaznamenali u 5,9 %. Medián času do nástupu bol 6,1 týždňa. Vo väčšine prípadov došlo k uzdraveniu po prerušení (6,9 %) alebo znížení (2,5 %) dávky. Kvôli proteinúrii došlo k trvalému prerušeniu liečby u 0,6 % pacientov.

##### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená proteinúria u 29,6 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 5,4 % pacientok. Medián času do nástupu bol 34,5 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a vysadeniu lenvatinibu došlo u 6,2 %, 7,9 %, respektíve 1,2 % pacientok.

#### Renálne zlyhanie alebo porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

##### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) sa u 5,0 % pacientov vyvinulo zlyhanie obličiek a u 1,9 % porucha funkcie obličiek (3,1 % pacientov malo stupeň  $\geq 3$  renálneho zlyhania alebo poruchy funkcie obličiek). V skupine s placebom sa vyvinulo renálne zlyhanie alebo porucha funkcie obličiek u 0,8 % pacientov (0,8 % malo stupeň  $\geq 3$ ).

##### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1), sa u 7,1 % pacientov liečených lenvatinibom vyvinulo zlyhanie/porucha funkcie obličiek. Reakcie 3. alebo vyššieho stupňa sa zaznamenali u 1,9 % pacientov liečených lenvatinibom.

##### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bolo u 18,2 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab hlásené renálne zlyhanie/udalosť poruchy funkcie. Reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 4,2 % pacientok. Medián času do nástupu bol 86,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a vysadeniu lenvatinibu došlo u 3,0 %, 1,7 %, respektíve 1,2 % pacientok.

#### Kardiálna dysfunkcia (pozri časť 4.4)

##### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1), klesla ejekčná frakcia/bolo hlásené zlyhanie srdca u 6,5 % pacientov (1,5 % mali stupeň  $\geq 3$ ) v skupine s lenvatinibom a 2,3 % v skupine s placebom (nikto nemal stupeň  $\geq 3$ ).

## HCC

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1), bola v skupine liečenej lenvatinibom hlásená kardiálna dysfunkcia (vrátane kongestívneho srdcového zlyhania, kardiogénneho šoku a kardiopulmonárneho zlyhania) u 0,6 % pacientov (0,4 % boli stupeň  $\geq 3$ ).

## EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená kardiálna dysfunkcia u 1,0 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 0,5 % pacientok. Medián času do nástupu bol 112,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a vysadeniu lenvatinibu došlo u 0,2 % pacientok.

Reverzibilný posteriorný encefalopatický syndróm (PRES) / Reverzibilný posteriorný leukoencefalopatický syndróm (RPLS) (pozri časť 4.4)

## DTC

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) bol 1 prípad PRES (stupeň 2) v skupine s lenvatinibom a žiaden prípad v skupine s placebom.

## HCC

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) bol 1 prípad PRES (stupeň 2) v skupine s lenvatinibom.

Medzi 1 823 pacientmi liečenými lenvatinibom v rámci monoterapie v klinických skúšaní bolo 5 prípadov (0,3 %) PRES (0,2 % boli stupeň 3 alebo 4), všetky odzneli po liečbe a/alebo prerušení dávky alebo po jej trvalom vysadení.

## EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) došlo k jednej udalosti PRES (stupeň 1) v skupine liečenej lenvatinibom plus pembrolizumab, v ktorej bolo podávanie lenvatinibu prerušené.

Hepatotoxicita (pozri časť 4.4)

## DTC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie spojené s pečeňou v pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) boli hypoalbuminémia (9,6 % pri lenvatinibe vs. 1,5 % pri placebe) a elevácia hepatálnych enzýmov, vrátane vzostupu hladiny alanínaminotransferázy (7,7 % pri lenvatinibe vs. 0 pri placebe), aspartátaminotransferázy (6,9 % pri lenvatinibe vs. 1,5 % pri placebe) a bilirubínu v krvi (1,9 % pri lenvatinibe vs. 0 pri placebe). Medián času do nástupu pečeňových reakcií u pacientov liečených lenvatinibom bol 12,1 týždňa. Nežiaduce reakcie spojené s pečeňou 3. stupňa alebo vyššie (vrátane jedného prípadu hepatálneho zlyhania – stupeň 5) sa vyskytli v 5,4 % pacientov liečených lenvatinibom oproti 0,8 % pacientov na placebe. Nežiaduce reakcie spojené s pečeňou viedli k prerušeniu alebo zníženiu dávky v 4,6 % a 2,7 %, v tomto poradí a k trvalému prerušeniu v 0,4 %.

Medzi 1 166 pacientmi liečenými lenvatinibom boli 3 prípady (0,3 %) hepatálneho zlyhania, ktoré viedli k úmrtiu. Jeden prípad bol u pacienta bez hepatálnych metastáz. Taktiež sa vyskytol prípad akútnej hepatitídy u pacienta bez hepatálnych metastáz.

## HCC

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie spojené s hepatotoxicitou vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) boli zvýšenie bilirubínu v krvi (14,9 %), zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (13,7 %), zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (11,1 %), hypoalbuminémia (9,2 %), hepatálna

encefalopatia (8,0 %), zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy (7,8 %) a zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi (6,7 %). Medián času do nástupnežiaducich reakcií hepatotoxicity bol 6,4 týždňa. Reakcie hepatotoxicity  $\geq 3$ . stupňa sa objavili u 26,1 % pacientov liečených lenvatinibom. Zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov u 12 pacientov) sa objavilo u 3,6 % pacientov (všetci mali  $\geq 3$ . stupeň). Hepatálna encefalopatia (vrátane fatálnych prípadov u 4 pacientov) sa objavila u 8,4 % pacientov (5,5 % bolo  $\geq 3$ . stupeň). Vyskytlo sa 17 úmrtí (3,6 %) v dôsledku prípadov hepatotoxicity v skupine pacientov liečených lenvatinibom a 4 úmrtia (0,8 %) v skupine liečenej sorafenibom. Nežiaduce reakcie spojené s hepatotoxicitou viedli k prerušeniu dávky u 12,2 % alebo zníženiu dávky u 7,4 % pacientov liečených lenvatinibom a v 5,5 % k trvalému vysadeniu.

V rámci klinických skúšaní, pri ktorých sa 1 327 pacientom podávala monoterapia lenvatinibom na iné indikácie ako HCC, bolo hlásené zlyhanie pečene (vrátane fatálnych prípadov) u 4 pacientov (0,3 %), poškodenie pečene u 2 pacientov (0,2 %), akútna hepatitída u 2 pacientov (0,2 %) a hepatocelulárne poškodenie u 1 pacienta (0,1 %).

### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hepatotoxicita u 33,7 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 12,1 % pacientok. Medián času do nástupu bol 56,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a vysadeniu lenvatinibu došlo u 5,2 %, 3,0 %, respektíve 1,2 % pacientok.

### Artérová tromboembolizácia (pozri časť 4.4)

### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady artériovej tromboembolizácie u 5,4 % pacientov liečených lenvatinibom a u 2,3 % pacientov v skupine s placebom.

### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady artériovej tromboembolizácie u 2,3 % pacientov liečených lenvatinibom.

Medzi 1 823 pacientmi liečenými lenvatinibom v rámci monoterapie v klinických skúšaniach bolo 10 prípadov (0,5 %) artériovej tromboembolizácie (5 prípadov infarktu myokardu a 5 prípadov cerebravaskulárnej príhody) s fatálnym výsledkom.

### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená artérová tromboembolizácia u 3,7 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 2,2 % pacientok. Medián času do nástupu bol 59,0 dňa. K prerušeniu podávania a vysadeniu lenvatinibu došlo u 0,2 %, respektíve 2,0 % pacientok.

### Krvácanie (pozri časť 4.4)

### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) sa krvácanie zaznamenalo u 34,9 % (1,9 % mali stupeň  $\geq 3$ ) pacientov liečených lenvatinibom oproti 18,3 % (3,1 % mali stupeň  $\geq 3$ ) pacientov na placebo. Reakcie, ktoré sa vyskytli s incidenciou  $\geq 0,75$  % oproti placebo boli: epistaxa (11,9 %), hematória (6,5 %), kontúzia (4,6 %), krvácanie z ďasien (2,3 %), hematochézia (2,3 %), rektálne krvácanie (1,5 %), hematóm (1,1 %), krvácanie z hemoroidov (1,1 %), laryngeálne krvácanie (1,1 %), petéchie (1,1 %) a krvácanie z intrakraniálneho nádoru (0,8 %). V tejto štúdiu bol 1 prípad fatálneho

intrakraniálneho krvácania zo 16 pacientov, ktorí užívali lenvatinib a mali metastázy do CNS na začiatku liečby.

Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 10,1 týždňa. Medzi pacientmi na lenvatinibe a pacientmi na placebe sa nepozorovali žiadne rozdiely vo výskyte závažných reakcií (3,4 % vs. 3,8 %), reakcií vedúcich k predčasnému ukončeniu liečby (1,1 % vs. 1,5 %) alebo reakcií vedúcich k prerušeniu podávania (3,4 % vs. 3,8 %) alebo redukcii dávky (0,4 % vs. 0).

### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) sa krvácanie zaznamenalo u 24,6 % pacientov (5,0 % mali  $\geq 3$ . stupeň). Reakcie stupňa 3 sa objavili u 3,4 %, reakcie stupňa 4 u 0,2 % a 7 pacientov (1,5 %) malo reakciu stupňa 5 vrátane krvácania do mozgu, krvácania horného tráviaceho traktu, krvácania v črevách a krvácania z nádoru. Medián času do prvého nástupu bol 11,9 týždňa. Krvácanie viedlo k prerušeniu dávky u 3,2 % a k zníženiu dávky u 0,8 % pacientov, pričom liečba bola ukončená u 1,7 % pacientov.

V rámci klinických skúšaní, pri ktorých bolo monoterapiou lenvatinibom liečených 1 327 pacientov s inou indikáciou ako HCC, boli u 2 % pacientov hlásené krvácanie stupňa 3 alebo väčšie. U 3 pacientov (0,2 %) sa vyskytlo krvácanie stupňa 4 a u 8 pacientov (0,6 %) sa vyskytlo krvácanie stupňa 5, zahŕňajúce arteriálne krvácanie, hemoragickú mozgovú príhodu, intrakraniálne krvácanie, krvácanie intrakraniálneho nádoru, hematému, melénu, hemoptýzu a krvácanie z nádoru.

### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bolo hlásené krvácanie u 24,4 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 3,0 % pacientok. Medián času do nástupu bol 65,0 dňa. K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a vysadeniu lenvatinibu došlo u 1,7 %, 1,2 %, respektíve 1,7 % pacientok.

### *Hypokalcémia (pozri časť 4.4)*

### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) sa hypokalcémia zaznamenala u 12,6 % pacientov liečených lenvatinibom a u žiadneho pacienta na placebe. Medián času do nástupu u pacientov liečených lenvatinibom bol 11,1 týždňa. Reakcie 3. alebo 4. stupňa závažnosti sa vyskytli u 5,0 % pacientov liečených lenvatinibom a u žiadneho pacienta na placebe. Väčšina prípadov sa zlepšila po podpornej liečbe, bez prerušenia alebo zníženia dávky, čo sa vyskytlo u 1,5 % a 1,1 % pacientov, v tomto poradí. K trvalému prerušeniu liečby došlo u jedného pacienta.

### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) sa hypokalcémia zaznamenala u 1,1 % pacientov, pričom reakcie stupňa 3 sa objavili v 0,4 %. Prerušenie dávok lenvatinibu v dôsledku hypokalcémie nastalo u jedného pacienta (0,2 %) a nevyskytli sa žiadne prípady zníženia alebo vysadenia dávok.

### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hypokalcémia u 3,9 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 1,0 % pacientok. Medián času do nástupu bol 148,0 dňa. Neboli hlásené úpravy dávky lenvatinibu.



#### Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl (pozri časť 4.4)

##### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie alebo fistuly u 1,9 % lenvatinibom liečených pacientov a u 0,8 % pacientov v skupine s placebom.

##### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie alebo fistuly u 1,9 % pacientov liečených lenvatinibom.

##### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) boli hlásené prípady vytvorenia fistuly u 2,5 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 2,5 % pacientok. Medián času do nástupu bol 117,0 dňa. K vysadeniu lenvatinibu došlo u 1,0 % pacientok. Prípady gastrointestinálnej perforácie boli hlásené u 3,9 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 3,0 % pacientok. Medián času do nástupu bol 42 dní. K prerušeniu podávania a vysadeniu lenvatinibu došlo u 0,5 %, respektíve 3,0 % pacientok.

#### Non-gastrointestinálne fistuly (pozri časť 4.4)

Používanie lenvatinibu bolo asociované s prípadmi fistúl vrátane reakcií končiacich smrťou. Prípady fistúl, ktoré postihujú oblasti tela iné ako žalúdok a črevá sa pozorovali pri rôznych indikáciách. Reakcie boli hlásené v rôznom čase v priebehu liečby, v rozmedzí od dvoch týždňov do viac ako 1 roka od začiatku užívania lenvatinibu, s mediánom latencie okolo 3 mesiacov.

#### Predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)

##### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) bolo hlásené predĺženie QT/QTc intervalu u 8,8 % pacientov liečených lenvatinibom a u 1,5 % pacientov v skupine s placebom. Incidencia predĺženia QT intervalu viac ako 500 ms bola 2 % u pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní so žiadnym prípadom v skupine s placebom.

##### *HCC*

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) bolo hlásené predĺženie QT/QTc intervalu u 6,9 % pacientov liečených lenvatinibom. Incidencia predĺženia intervalu QTcF viac ako 500 ms bola 2,4 %.

##### *EC*

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bolo hlásené predĺženie QT intervalu u 3,9 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 0,5 % pacientok. Medián času do nástupu bol 115,5 dňa. K prerušeniu podávania a zníženiu dávky lenvatinibu došlo u 0,2 %, respektíve 0,5 % pacientok.

#### Zvýšenie hladiny tyreotropného hormónu v krvi (pozri časť 4.4)

##### *DTC*

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1), malo 88 % všetkých pacientov hodnotu TSH pri vstupe do štúdie menej ako alebo rovné 0,5 mU/l. U pacientov s normálnou hodnotou TSH pri vstupe do štúdie sa pozorovalo zvýšenie TSH hodnoty nad 0,5 mU/l v priebehu štúdie u 57 % pacientov liečených lenvatinibom v porovnaní so 14 % pacientov na placebe.

## HCC

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) malo 89,6 % pacientov hodnotu TSH pri vstupe do štúdie menej ako alebo rovné hornému limitu normy. Zvýšenie hladiny TSH nad horný limit normy bolo pozorované po vstupe do štúdie u 69,6 % pacientov liečených lenvatinibom.

## EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hypotyreóza u 68,2 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab a reakcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli u 1,2 % pacientok. Medián času do nástupu bol 62,0 dňa. K prerušeniu podávania a zníženiu dávky lenvatinibu došlo u 2,2 %, respektíve 0,7 % pacientok.

Zvýšenie hladiny TSH v krvi bolo hlásené u 12,8 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumabom a u žiadnej pacientky neboli hlásené reakcie  $\geq 3$ . stupňa. K prerušeniu podávania došlo u 0,2 % pacientok.

## Hnačka (pozri časť 4.4)

### DTC

V pivotnej fáze 3 skúšania SELECT (pozri časť 5.1) bola hnačka hlásená u 67,4 % pacientov liečených lenvatinibom (9,2 % malo stupeň  $\geq 3$ ) a u 16,8 % pacientov v skupine s placebom (nikto nemal stupeň  $\geq 3$ ).

### HCC

Vo fáze 3 skúšania REFLECT (pozri časť 5.1) bola hnačka hlásená u 38,7 % pacientov liečených lenvatinibom (4,2 % malo  $\geq 3$ . stupeň).

### EC

V štúdiu 309 v 3. fáze (pozri časť 5.1) bola hlásená hnačka u 54,2 % pacientok liečených lenvatinibom plus pembrolizumab (7,6 % bolo  $\geq 3$ . stupeň). K prerušeniu podávania, zníženiu dávky a vysadeniu lenvatinibu došlo u 10,6 %, 11,1 %, respektíve 1,2 % pacientok.

## Pediatrická populácia

V štúdiách 207, 216, 230 a 231 s pediatrickými pacientmi (pozri časť 5.1) bol celkový bezpečnostný profil lenvatinibu v monoterapii alebo v kombinácii buď s ifosfamidom a etopozidom, alebo everolimom konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých liečených lenvatinibom.

U pacientov s relapsujúcim/refraktérnym osteosarkómom bol hlásený pneumotorax s vyššou frekvenciou výskytu, než bola pozorovaná u dospelých s DTC, HCC, RCC (*Renal Cell Carcinoma*, karcinóm obličky) a EC. V štúdiu 207 sa pneumotorax vyskytol u 6 pacientov (10,9 %) liečených lenvatinibom v monoterapii a u 7 pacientov (16,7 %) liečených lenvatinibom v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom. Z dôvodu výskytu pneumotoraxu ukončili liečbu v rámci štúdie celkovo 2 pacienti. V štúdiu 230 bol pneumotorax hlásený u 12 pacientov (11 pacientov [28,2 %] liečených lenvatinibom s ifosfamidom a etopozidom a 1 pacient [2,6 %] liečený ifosfamidom a etopozidom). V štúdiu 216 bol pneumotorax hlásený u 3 pacientov (4,7 %) s Ewingovým sarkómom, rabdomyosarkómom (RMS) a Wilmsovým nádorom; všetci 3 pacienti mali vo východiskovom stave pľúcne metastázy. V štúdiu 231 bol pneumotorax hlásený u 7 pacientov (5,5 %) s vretenobunkovým sarkómom, nediferencovaným sarkómom, RMS, malígnym sarkómom obalu periférneho nervu, synoviálnym sarkómom, vretenobunkovým karcinómom a malígnym fibromyxoidným osifikujúcim nádorom; všetkých 7 pacientov malo vo východiskovom stave pľúcne metastázy alebo primárne

ochorenie v hrudnej stene alebo pleurálnej dutine. Pri štúdiách 216, 230 a 231 žiadny pacient neukončil liečbu v rámci štúdie z dôvodu výskytu pneumotoraxu. Výskyt pneumotoraxu sa javil ako spojený prevažne s metastázami na pľúcach a základným ochorením.

V štúdií 207 v kohorte na stanovenie dávky pre monoterapiu boli najčastejšie ( $\geq 40\%$ ) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek znížená chuť do jedla, hnačka, hypotyreoidizmus, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, hypertenzia a úbytok telesnej hmotnosti a v rozšírenej kohorte pacientov v monoterapii s relapsujúcim alebo refraktérnym osteosarkómom boli najčastejšie ( $\geq 40\%$ ) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, vracanie, hypotyreoidizmus a proteinúria.

V štúdií 207 v kohorte na stanovenie dávky kombinácie liečiv boli najčastejšie ( $\geq 50\%$ ) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek vracanie, anémia, nauzea, hnačka, hypotyreoidizmus, bolesť brucha, artralgia, epistaxa, neutropénia, zápcha, bolesť hlavy a bolesť končatín a v rozšírenej kohorte s kombináciou liečiv boli najčastejšie ( $\geq 50\%$ ) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek anémia, nauzea, znížený počet bielych krviniek, hnačka, vracanie a znížený počet krvných doštičiek.

Vo fáze 1 (skupina na zistenie dávkovania kombináciou liečiv) štúdie 216 boli najčastejšie ( $\geq 40\%$ ) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek hypertenzia, hypotyreóza, hypertriglyceridémia, bolesť brucha a hnačka a vo fáze 2 (rozšírená skupina pacientov liečených kombináciou liečiv) boli najčastejšie hlásenými ( $\geq 35\%$ ) nežiaducimi reakciami hypertriglyceridémia, proteinúria, hnačka, zníženie počtu lymfocytov, zníženie počtu bielych krviniek, zvýšenie cholesterolu v krvi, únava a zníženie počtu krvných doštičiek.

V štúdií OLIE (štúdia 230) boli najčastejšie ( $\geq 35\%$ ) hlásenými nežiaducimi reakciami na liek hypotyreoidizmus, anémia, nauzea, znížený počet krvných doštičiek, proteinúria, vracanie, bolesť chrbta, febrilná neutropénia, hypertenzia, zápcha, hnačka, znížený počet neutrofilov a pyrexia.

V štúdií 231 boli najčastejšie hlásenými ( $\geq 15\%$ ) nežiaducimi účinkami hypotyreóza, hypertenzia, proteinúria, znížená chuť do jedla, hnačka a znížený počet krvných doštičiek.

### Ostatné osobitné skupiny

#### Starší pacienti

##### *DTC*

Pacienti vo veku  $\geq 75$  rokov mali väčšiu pravdepodobnosť rozvoja hypertenzie stupňa 3 alebo 4, proteinúrie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie.

##### *HCC*

Pacienti vo veku  $\geq 75$  rokov mali vyššiu pravdepodobnosť rozvoja hypertenzie, proteinúrie, zníženej chuti do jedla, asténie, dehydratácie, závratu, malátnosti, periférneho edému, svrbenia a hepatálnej encefalopatie. Hepatálna encefalopatia sa objavila viac ako dvojnásobne u pacientov nad  $\geq 75$  rokov (17,2 %) oproti pacientom do  $< 75$  rokov (7,1 %). Hepatálna encefalopatia zvykla byť spojená s nežiaducou charakteristikou ochorenia pri vstupe do štúdie alebo pri použití sprievodných liekov. V tejto vekovej skupine sa tak isto objavili častejšie arteriálne tromboembolické príhody.

##### *EC*

U pacientok vo veku  $\geq 75$  rokov sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytovali infekcie močových ciest a hypertenzia  $\geq 3$ . stupňa ( $\geq 10\%$  zvýšenie v porovnaní s pacientkami vo veku  $< 65$  rokov).

## Pohlavie

### *DTC*

Ženy mali vyšší výskyt hypertenzie (vrátane hypertenzie stupňa 3 až 4), proteinúrie a PPE, zatiaľ čo u mužov sa častejšie vyskytla znížená ejekčná frakcia, perforácia gastrointestinálneho traktu a tvorba fistúl.

### *HCC*

Ženy mali vyšší výskyt hypertenzie, únavy, predĺženia ECG QT a alopecie. U mužov bol vyšší výskyt (26,5 %) dysfónie ako u žien (12,3 %), úbytok telesnej hmotnosti a znížený počet krvných doštičiek. Zlyhanie funkcie pečene bolo pozorované výlučne u mužov.

## Etnický pôvod

### *DTC*

U ázijských pacientov bol oproti pacientom kaukazského pôvodu vyšší ( $\geq 10$  % rozdiel) výskyt periférneho edému, hypertenzie, únavy, PPE, proteinúrie, stomatitídy, trombocytopenie a myalgie, pričom u pacientov kaukazského pôvodu bol vyšší výskyt hnačky, úbytku na hmotnosti, nauzey, vracania, zápchy, asténie, bolesti brucha, bolesti končatín a sucha v ústach. U väčšieho podielu ázijských pacientov sa v porovnaní s pacientmi kaukazského pôvodu dávka lenvatinibu znížila. Medián času do prvého zníženia dávky a priemerná denná dávka boli u ázijských pacientov nižšie než u pacientov kaukazského pôvodu.

### *HCC*

U ázijských pacientov bol oproti pacientom kaukazského pôvodu vyšší výskyt proteinúrie, zníženého počtu neutrofilov, zníženého počtu krvných doštičiek, zníženého počtu bielych krviniek a PPE, pričom u pacientov kaukazského pôvodu bol vyšší výskyt únavy, hepatálnej encefalopatie, akútneho poškodenia obličiek, úzkosti, asténie, nevoľnosti, trombocytopenie a vracania.

### *EC*

U ázijských pacientok sa pozoroval vyšší ( $\geq 10$  % rozdiel) výskyt anémie, nevoľnosti, zníženia počtu neutrofilov, stomatitídy, zníženia počtu krvných doštičiek, proteinúrie a PPE ako u pacientok kaukazskej rasy, zatiaľ čo pacientky kaukazskej rasy mali vyšší výskyt zápalu slizníc, bolesti brucha, hnačky, infekcie močových ciest, zníženia hmotnosti, hypomagneziémie, závratov, asténie a únavy.

## Hypertenzia pri vstupe do štúdie

### *DTC*

Pacienti s hypertenziou pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie, proteinúrie, hnačky a dehydratácie stupňa 3 alebo 4 a tiež mali závažnejšie prípady dehydratácie, hypotenzie, pľúcnej embolizácie, malígneho pleurálneho výpotku, atriálnej fibrilácie a GI príznakov (bolesť brucha, hnačka, vracanie).

## Porucha funkcie pečene

### *DTC*

Pacienti s poruchou funkcie pečene pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie a PPE a vyšší výskyt hypertenzie, asténie, únavy a hypokalcémie stupňa 3 až 4, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

## HCC

Pacienti so skóre Child-Pugh (CP) 6 pri vstupe do štúdie (okolo 20 % pacientov v štúdiu REFLECT) mali vyšší výskyt zníženej chute do jedla, únavy, proteinúrie, hepálnej encefalopatie a zlyhania pečene v porovnaní s pacientmi, ktorí mali pri vstupe do štúdie skóre CP 5. Prípady hepatotoxicity a krvácania sa tak isto objavovali častejšie u pacientov so skóre CP 6 oproti pacientom so skóre CP 5.

### Porucha funkcie obličiek

#### DTC

Pacienti s poruchou funkcie obličiek pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt hypertenzie, proteinúrie, únavy, stomatitídy, periférneho edému, trombocytopenie, dehydratácie, predĺženého intervalu QT, hypotyreózy, hyponatriémie, zvýšenej hodnoty tyreotropného hormónu v krvi a pneumónie stupňa 3 alebo 4, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Títo pacienti mali tiež vyšší výskyt renálnych nežiaducich reakcií a sklon k vyššiemu výskytu hepatálnych nežiaducich reakcií.

## HCC

Pacienti s poruchou funkcie obličiek pri vstupe do štúdie mali vyšší výskyt únavy, hypotyreózy, dehydratácie, hnačky, zníženej chute do jedla, proteinúrie a hepátálnej encefalopatie. U týchto pacientov sa tak isto vo vyššej miere vyskytli renálne reakcie a arteriálne tromboembolické príhody.

### Pacienti s telesnou hmotnosťou < 60 kg

#### DTC

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg) mali vyšší výskyt PPE, proteinúrie, hypokalciémie a hyponatriémie stupňa 3 alebo 4 a mali tendenciu k zvýšenému výskytu zníženej chute do jedla stupňa 3 alebo 4.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Najvyššie dávky lenvatinibu, ktoré sa klinicky testovali, boli 32 mg a 40 mg denne.

V štúdiách sa vyskytli prípady náhodných medikačných chýb, čo viedlo k jednotlivým dávkam 40 až 48 mg. Najčastejšie pozorované nežiaduce liekové účinky pri týchto dávkach boli hypertenzia, nauzea, hnačka, únava, stomatitída, proteinúria, bolesť hlavy a zhoršenie PPE. Tiež boli hlásené prípady predávkovania lenvatinibom zahŕňajúce jednotlivé podania dávky 6-10 násobne vyššej ako je odporúčaná denná dávka. V týchto prípadoch sa vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré sú konzistentné so známym bezpečnostným profilom lenvatinibu (napr. renálne alebo kardiálne zlyhanie) alebo neboli prítomné žiadne nežiaduce reakcie.

### Symptómy a odporúčané postupy

Pri predávkovaní lenvatinibom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má lenvatinib vysadiť a má sa poskytnúť potrebná podporná starostlivosť.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX08

Lenvatinib je multikinázový inhibítor, u ktorého sa *in vitro* a *in vivo* preukázali najmä antiangiogénne vlastnosti a tiež sa pozorovala priama inhibícia rastu tumoru v *in vitro* modeloch.

#### Mechanizmus účinku

Lenvatinib je inhibítor receptora tyrozínkinázy, ktorý selektívne inhibuje aktivity kinázy receptorov cievného endoteliálneho rastového faktoru (VEGF) VEGF1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), spolu s ďalšími RTK súvisiacich s proangiogénnymi a onkogénnymi dráhami, vrátane receptorov rastového faktora fibroblastov (FGF) FGFR1, 2, 3 a 4, receptorov rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGF) PDGFR $\alpha$ , KIT a RET.

Okrem toho, lenvatinib pôsobí selektívne a priamoantiproliferatívne na hepatocelulárne bunkové línie v závislosti od aktivovanej signalizácie FGFR, čo sa pripisuje inhibícii signalizácie FGFR pôsobením lenvatinibu.

V modeloch syngénnych myších nádorov lenvatinib znižoval počet makrofágov súvisiacich s nádorom, zvyšoval počet aktivovaných cytotoxických T-buniek a vykazoval vyššiu protinádorovú aktivitu v kombinácii s monoklonálnou protilátkou anti-PD-1 v porovnaní s jednou z liečob samotnou.

Hoci sa nerealizovali štúdie priamo s lenvatinibom, predpokladá sa, že mechanizmus vzniku (*mechanism of action*, MOA) hypertenzie je sprostredkovaný inhibíciou VEGFR2 vo vaskulárnych endoteliálnych bunkách. Podobne, hoci neprebehla priama štúdia, sa predpokladá, že MOA proteinúrie je sprostredkovaný down reguláciou VEGFR1 a VEGFR2 v podocytoch glomerulov.

Mechanizmus vzniku hypotyreózy nie je úplne objasnený.

#### Klinická účinnosť

##### Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy refraktérny na rádiojódu

Štúdia SELECT bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia, ktorá sa uskutočnila u 392 pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy refraktérnym na rádiojódu, s nezávislým centrálnym hodnotením rádiologického nálezu progresie ochorenia počas 12 mesiacov (+1 mesiac) pred zaradením do štúdie. Refraktérnosť na rádiojódu bola definovaná ako nález jednej alebo viacerých merateľných lézií buď s nedostatočným vychytávaním rádiojódu alebo s progresiou napriek liečbe rádiojódom alebo s kumulatívnou aktivitou rádiojódu > 600 mCi alebo 22 GBq po poslednej dávke najmenej 6 mesiacov pred zaradením do štúdie. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografických oblastí (Európa, Severná Amerika a ostatné), podľa predchádzajúcej liečby cielenej na VEGF/VEGFR (pacienti nepodstúpili žiadnu alebo podstúpili 1 liečbu cieleňú na VEGF/VEGFR) a veku ( $\leq$  65 rokov alebo > 65 rokov). Hlavné kritérium miery účinnosti bol interval dĺžky prežitia bez progresie (PFS), určený zaslepeným nezávislým rádiologickým hodnotením s použitím kritérií na hodnotenie odpovede u solídnych tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* RECIST) 1.1. Druhotné kritérium miery účinnosti zahŕňalo celkovú mieru odpovede a celkové prežívanie. Pacienti v placebovom ramene mali možnosť si zvoliť liečbu lenvatinibom po potvrdení progresie ochorenia.

Vhodní pacienti s merateľným ochorením podľa RECIST 1.1 boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu lenvatinibom 24 mg jedenkrát denne (n=261) alebo placebom (n=131). Demografické údaje a charakteristiky ochorenia pri vstupe do štúdie boli vyhovujúco vyvážené medzi oboma skupinami. Z 392 randomizovaných pacientov 76,3 % nedostalo predchádzajúcu liečbu cieleňú na VEGF/VEGFR, 49,0 % boli ženy, 49,7 % boli Európania a medián veku bol 63 rokov. Histologicky

malo 66,1 % potvrdený nález papilárneho karcinómu štítnej žľazy a 33,9 % malo nález folikulárneho karcinómu štítnej žľazy, čo zahŕňalo variantu z Hürthleho buniek u 14,8 % a svetlobunkovú variantu u 3,8 %. Metastázy boli prítomné u 99 % pacientov: v pľúcach u 89,3 %, v lymfatických uzlinách u 51,5 %, v kostiach u 38,8 %, v pečeni u 18,1 %, v pleure u 16,3 %, a v mozgu u 4,1 %. Väčšina pacientov mala výsledok stavu výkonnosti hodnotený pomocou ECOG v hodnote 0; 42,1 % pacientov malo výsledok 1; 3,9 % malo výsledok viac ako 1. Medián kumulatívnej aktivity rádiojódu, ktorý bol podaný pred vstupom do štúdie bol 350 mCi (12,95 GBq).

Štatisticky významné predĺženie PFS sa preukázalo u pacientov liečených lenvatinibom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo ( $p < 0,0001$ ) (pozri schému 1). Bol pozorovaný pozitívny účinok na PFS vo všetkých podskupinách podľa veku (nad a pod 65 rokov), pohlavia, rasy, histologického subtypu, geografickej oblasti a u pacientov, ktorí nedostávali žiadnu alebo dostávali 1 terapiu cieleňú na VEGF/VEGFR (pozri tabuľku 4). Následne po potvrdení progresie ochorenia nezávislým hodnotením prešlo 109 (83,2 %) pacientov zaradených do ramena s placebom v čase primárnej analýzy účinnosti na otvorenú liečbu lenvatinibom.

Objektívna miera odpovede (kompletná odpoveď [CR] plus čiastočná odpoveď [PR]) na základe nezávislého rádiologického hodnotenia bola významne ( $p < 0,0001$ ) vyššia u skupiny liečenej lenvatinibom ako u skupiny placebo (1,5 %). Štyria (1,5 %) pacienti liečení lenvatinibom dosiahli kompletnú odpoveď a 165 pacientov (63,2 %) čiastočnú odpoveď. V skupine placebo nedosiahol kompletnú odpoveď žiaden pacient a 2 (1,5 %) pacienti dosiahli čiastočnú odpoveď.

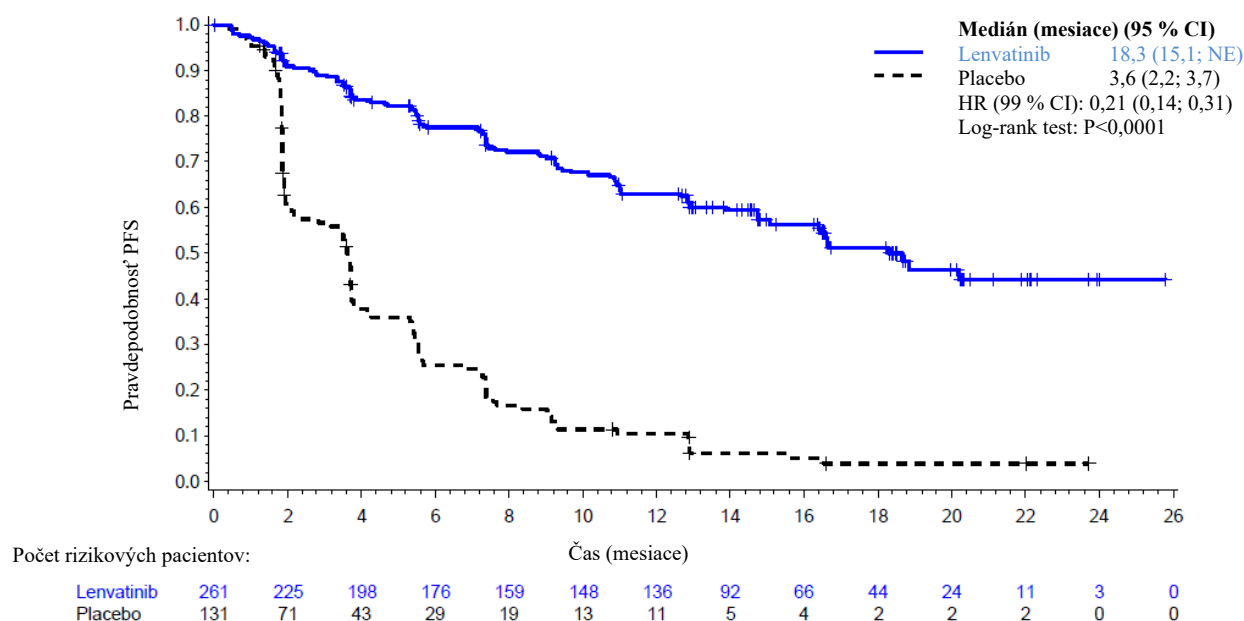
Medián času do prvej redukcie dávky bol 2,8 mesiaca. Medián doby do objektívnej odpovede bol 2,0 (95 % CI: 1,9, 3,5) mesiace, ale u pacientov, ktorí dosiahli kompletnú alebo čiastočnú odpoveď na lenvatinibe, sa u 70,4 % pozorovalo dosiahnutie odpovede v 30. deň alebo v priebehu 30 dní od začiatku užívania dávky 24 mg.

Fakt, že pacienti na placebe mohli po potvrdení progresie ochorenia prejsť na otvorenú liečbu lenvatinibom, neumožnil uskutočniť celkovú analýzu prežívania. V čase primárnej analýzy nebol žiaden štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi liečebnými skupinami (HR=0,73; 95 % CI: 0,50, 1,07;  $p=0,1032$ ). Medián celkového prežívania (OS) sa nedosiahol ani u skupiny na lenvatinibe, ani u prekríženej placebovej skupiny.

<b>Tabuľka 7 Výsledky účinnosti u pacientov s DTC</b>		
	<b>Lenvatinib N=261</b>	<b>Placebo N=131</b>
<b>Dĺžka prežitia bez progresie (PFS)<sup>a</sup></b>		
Počet prípadov progresie alebo úmrtia (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Miera rizika(99 % CI) <sup>b,c</sup>	0,21 (0,14; 0,31)	
p-hodnota <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Pacienti, ktorí nedostali žiadnu predchádzajúcu liečbu cieleňú na VEGF/VEGFR (%)</b>		
Počet prípadov progresie alebo úmrtia	195 (74,7)	104 (79,4)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Miera rizika (95 % CI) <sup>b,c</sup>	0,20 (0,14; 0,27)	
<b>Pacienti, ktorí dostali 1 predchádzajúcu liečbu cieleňú na VEGF/VEGFR (%)</b>		
Počet prípadov progresie alebo úmrtia	66 (25,3)	27 (20,6)
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Miera rizika (95 % CI) <sup>b,c</sup>	0,22 (0,12; 0,41)	

<b>Tabuľka 7 Výsledky účinnosti u pacientov s DTC</b>		
	<b>Lenvatinib N=261</b>	<b>Placebo N=131</b>
<b>Objektívna miera odpovede<sup>a</sup></b>		
Počet pacientov s objektívnou odpoveďou (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
p-hodnota <sup>b</sup>	<0,0001	
Počet pacientov s kompletnou odpoveďou	4	0
Počet pacientov s čiastočnou odpoveďou	165	2
Medián času do objektívnej odpovede, <sup>d</sup> v mesiacoch (95 % CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Trvanie odpovede, <sup>d</sup> v mesiacoch, medián (95 % CI)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
<b>Celkové prežítie</b>		
Počet prípadov úmrtia (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Miera rizika (95 % CI) <sup>b, c</sup>	0,73 (0,50; 1,07)	
p-hodnota <sup>b, e</sup>	0,1032	
CI, interval spoľahlivosti; NE, nevypočítané; OS, celkové prežítie; PFS, prežitie bez progresie; RPSFT, <i>rank preserving structural failure time model</i> ; VEGF/VEGFR, cievny endoteliálny rastový faktor / receptor cievneho endoteliálneho rastového faktora.		
a: Nezávislé rádiologické hodnotenie.		
b: Stratifikované podľa regiónov (Európa vs. Severná Amerika vs. Ostatné), vekové skupiny (≤65 rokov vs. >65 rokov), a predchádzajúca liečba proti VEGF/VEGFR (0 vs. 1).		
c: Odhadované pomocou Coxovho modelu proporcionálneho rizika.		
d: Odhadované použitím Kaplan-Meierovej metódy; 95 % CI bola vytvorená pomocou generalizovanej metódy Brookmeyer a Crowley u pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou kompletnej alebo čiastočnej odpovede.		
e: Bez zohľadnenia efektu prekríženia.		

**Schéma 1 Kaplan-Meierova krivka prežitia bez progresie – DTC**



CI, interval spoľahlivosti; NE, neodhadnutelné.



## Hepatoocelulárny karcinóm

Klinická účinnosť a bezpečnosť lenvatinibu sa vyhodnocovala v medzinárodnej, multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdií fázy 3 (REFLECT) u pacientov s neresekovateľným hepatocelulárnym karcinómom (HCC).

Celkovo bolo 954 pacientov randomizovaných 1:1 na podávanie buď lenvatinibu (12 mg [telesná hmotnosť pri vstupe  $\geq 60$  kg] alebo 8 mg [telesná hmotnosť pri vstupe  $< 60$  kg]), podávanom perorálne raz denne, alebo sorafenibu 400 mg podávaného perorálne dvakrát denne.

Pacienti boli spôsobilí na účasť, ak mali stav funkčnosti pečene Child-Pugh triedy A a status Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOG PS) 0 alebo 1. Boli vylúčení pacienti, ktorí predtým užívali systémovú protirakovinovú liečbu pokročilého/neresekovateľného HCC alebo akúkoľvek predchádzajúcu liečbu anti-VEGF. Cieľové lézie, ktoré sa predtým liečili rádioterapiou alebo lokoregionálnou terapiou, museli vykazovať rádiografický dôkaz o progresii ochorenia. Pacienti s obsadením pečene  $\geq 50$  %, jasnou inváziou do žlčovodu alebo hlavnej vetvy vrátnice (Vp4) pri zobrazení boli tak isto vylúčení.

- Demografická a úvodná charakteristika ochorenia bola podobná medzi skupinami s lenvatinibom a sorafenibom a je uvedená nižšie pre všetkých 954 randomizovaných pacientov:
- Priemerný vek: 62 rokov
- Mužov: 84 %
- Bielych: 29 %, ázijských: 69 %, čiernych alebo afroameričanov: 1,4 %
- Telesná hmotnosť:  $< 60$  kg -31 %, 60-80 kg – 50 %,  $> 80$  kg– 19 %
- Status Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOG PS) 0: 63 %, ECOG PS 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- Etiológia: Hepatitída B (50 %), Hepatitída C (23 %), alkohol (6 %)
- Absencia makroskopického zasiahnutia vrátnice (MPVI): 79 %
- Absencia MPVI, rozšírenie tumoru mimo pečene (EHS) alebo obidvoje: 30 %
- Základná cirhóza (podľa nezávislého zobrazenia): 75 %
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stupňaB: 20 %; BCLCstupňaC: 80 %
- Predchádzajúca liečba: hepatektómia (28 %), rádioterapia (11 %), lokoregionálne terapie vrátane transarteriálnej (chemo)embolizácie (52 %), rádiovlnová ablácia (21 %) a perkutánna etanolinjekcia (4 %)

Primárnym koncovým bodom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). Lenvatinib nebol nižší vo vzťahu k OS oproti sorafenibu s HR = 0,92 [95 % CI z (0,79, 1,06)] a priemerným OS 13,6 mesiacov oproti 12,3 mesiacom (pozri tabuľku 8 a obrázok 2). Výsledky pre náhradné koncové body (PFS a ORR) sú uvedené v tabuľke 8 nižšie.

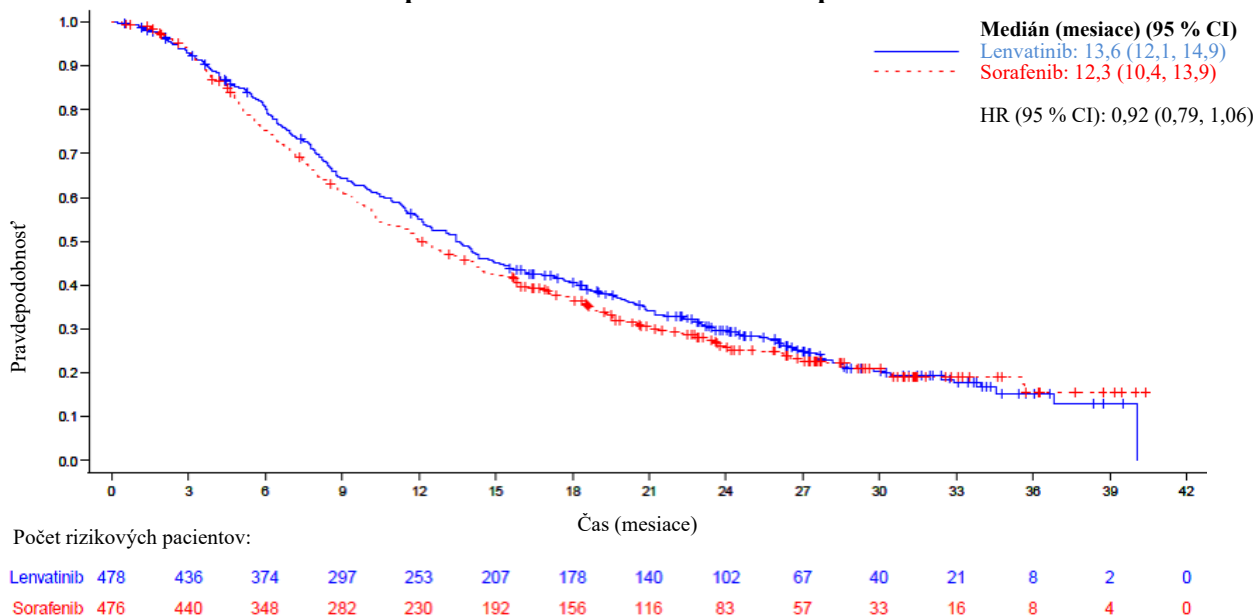
**Tabuľka 8 Výsledky účinnosti zo štúdie REFLECT u pacientov s HCC**

Parameter účinnosti	Miera rizika <sup>a, b</sup> (95 %CI)	P-hodnota <sup>d</sup>	Medián(95 %CI) <sup>e</sup>	
			Lenvatinib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
OS	0,92 (0,79,1,06)	Nedostupné	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
PFS <sup>f</sup> (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Percentá (95 % CI)	
ORR <sup>c, f, g</sup> (mRECIST)	Nedostupné	<0,00001	41 % (36 %, 45 %)	12 % (9 %, 15 %)

Dátum uzavretia údajov: 13. November 2016.

- a Miera rizika (*Hazard ratio*, HR) je pre lenvatinib vs. sorafenib, za základe modelu Cox vrátane liečebnej skupiny ako faktora.
- b Stratifikované podľa regiónov (Región 1: Ázia-Tichomorie; Región 2: Západný), makroskopické zasiahnutie vrátnice alebo rozšírenie mimo pečene alebo obidvoje (áno, nie), ECOG PS (0, 1) a telesná hmotnosť (<60 kg, ≥60 kg).
- c Výsledky sú založené na potvrdených aj nepotvrdených reakciách.
- d P-hodnota pre test superiority lenvatinibu versus sorafenibu.
- e Kvartily sa odhadujú použitím Kaplan-Meierovej metódy; 95 % CI bola vytvorená pomocou generalizovanej metódy Brookmeyer a Crowley
- f Miera reakcií (úplných alebo čiastočných reakcií)
- g Podľa nezávislej retrospektívnej rádiologickej analýzy. Medián trvania objektívnej reakcie bol 7,3 (95 %CI 5,6, 7,4) mesiaca pre skupinu lenvatinibu a 6,2 (95 %CI 3,7, 11,2) mesiaca pre skupinu sorafenibu.

**Schéma 2 Kaplan-Meierova krivka celkového prežitia – HCC**



- Dátum uzavretia údajov: 13. November 2016.
- Krajná hodnota pre nepodradenosť miery rizika (HR: lenvatinib vs sorafenib = 1,08).
- Medián bol odhadovaný použitím Kaplan-Meierovej metódy; 95 % CI bola vytvorená pomocou generalizovanej metódy Brookmeyer a Crowley

4. HR bol odhadovaný podľa Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečbou ako nezávislou premennou a stratifikované podľa stratifikačných faktorov IxRS. Na väzby bola použitá Efronova metóda.
5. + = cenzurované pozorovania.

V analýzach podskupín stratifikačnými faktormi (prítomnosť alebo absencia MPVI alebo EHS alebo obidvoch, ECOG PS 0 alebo 1, telesná hmotnosť <60 kg alebo ≥60 kg a región) HR výsledky súhlasne hovorili v prospech lenvatinibupred sorafenibom, s výnimkou západného regiónu [HR 1,08 (95 % CI 0,82, 1,42)], pacientov bez EHS [HR 1,01 (95 % CI 0,78, 1,30)] a pacientov bez MPVI, EHS alebo obidve [HR 1,05 (0,79, 1,40)]. Výsledky analýz podskupín by sa mali interpretovať opatrne.

Priemerné trvanie liečby bolo 5,7 mesiacov (Q1: 2,9, Q3: 11,1) pre časť lenvatinibu a 3,7 mesiacov (Q1: 1,8, Q3: 7,4) pre časť sorafenibu.

V obidvoch častiach štúdie REFLECT bolo priemerné OS približne o 9 mesiacov dlhšie u pacientov, ktorí dostávali následnú protirakovinovú terapiu oproti pacientom bez nej. V časti lenvatinibu bolo priemerné OS 19,5 mesiaca (95 % CI: 15,7, 23,0) u pacientov, ktorí dostávali následnú protirakovinovú terapiu (43 %) a 10,5 mesiaca (95 % CI: 8,6, 12,2) u pacientov bez nej. V časti sorafenib bolo priemerné OS 17,0 mesiaca (95 % CI: 14,2, 18,8) u pacientov, ktorí dostávali následnú protirakovinovú terapiu (51 %) a 7,9 mesiaca (95 % CI: 6,6, 9,7) u pacientov bez nej. Priemerné OS bolo dlhšie približne o 2,5 mesiaca v skupine lenvatinibu v porovnaní so sorafenibom u obidvoch podskupín pacientov (s následnou protirakovinovou terapiou alebo bez nej).

### Endometriálny karcinóm

Účinnosť lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom sa skúmala v štúdií 309, randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdií uskutočnenej u pacientok s pokročilým EC, ktoré boli predtým liečené aspoň jedným chemoterapeutickým režimom na báze platiny v akýchkoľvek podmienkach vrátane neoadjuvantných a adjuvantných podmienok. Účastníčky mohli dostať celkovo maximálne 2 liečby obsahujúce platinu, ak bola jedna liečba podaná v podmienkach neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby. Zo štúdie boli vylúčené pacientky s endometriálnym sarkómom (vrátane karcinosarkómu) alebo pacientky, ktoré mali aktívne autoimunitné ochorenie alebo stav vyžadujúci imunosupresiu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu opravy chýb (*mismatch repair*, MMR) (dMMR alebo pMMR [nie dMMR]) s použitím validovaného testu IHC. Vrstva pMMR bola ďalej stratifikovaná podľa stavu výkonnosti ECOG, geografickej oblasti a anamnézy ožarovania panvy. Pacientky boli randomizované (v pomere 1 : 1) do jednej z nasledujúcich liečebných skupín:

- lenvatinib 20 mg perorálne raz denne v kombinácii s pembrolizumabom 200 mg intravenózne každé 3 týždne,
- voľba skúšajúceho lekára pozostávajúca buď z doxorubicínu 60 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne, alebo z paklitaxelu 80 mg/m<sup>2</sup> podávaného týždenne, 3 týždne liečby/1 týždeň prestávky.

Liečba lenvatinibom a pembrolizumabom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej podľa RECIST v1.1 s verifikáciou zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (*Blinded Independent Central Review*, BICR), neprijateľnej toxicity alebo v prípade pembrolizumabu maximálne 24 mesiacov. Podávanie skúšanej liečby bolo povolené mimo progresie definovanej podľa RECIST, ak ošetrojúci skúšajúci lekár usúdil, že to bude pre pacientku klinickým prínosom, a ak bola liečba znášaná. Celkovo 121/411 (29 %) pacientok liečených lenvatinibom a pembrolizumabom naďalej dostávalo skúšanú liečbu po progresii ochorenia definovanej podľa RECIST. Medián trvania liečby po progresii bol 2,8 mesiaca. Posúdenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 8 týždňov.

Celkovo bolo zaradených 827 pacientok a boli randomizované na podávanie lenvatinibu v kombinácii s pembrolizumabom (n = 411) alebo doxorubicínu ako voľby skúšajúceho lekára (n = 306) alebo paklitaxelu (n = 110). Východiskové charakteristiky týchto pacientok boli: medián veku 65 rokov (rozsah 30 až 86), 50 % vo veku 65 rokov alebo starších; 61 % belošky, 21 % Ázijčanky a 4 % černošky; PS ECOG 0 (59 %) alebo 1 (41 %) a 84 % so stavom nádoru pMMR a 16 % so stavom nádoru dMMR. Histologickými podtypmi boli endometrioidný karcinóm (60 %), serózný karcinóm

(26 %), karcinóm z jasných buniek (6 %), zmiešaný (5 %) a iný (3 %). Všetkých 827 týchto pacientok predtým dostávalo systémovú liečbu na EC: 69 % absolvovalo jednu, 28 % absolvovalo dve a 3 % absolvovali tri alebo viac predchádzajúcich systémových terapií. Tridsaťsedem percent pacientok dostávalo len jednu predchádzajúcu neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu.

Medián trvania skúšanej liečby bol 7,6 mesiaca (rozsah 1 deň až 26,8 mesiaca). Medián trvania expozície lenvatinibu bol 6,9 mesiaca (rozsah 1 deň až 26,8 mesiaca).

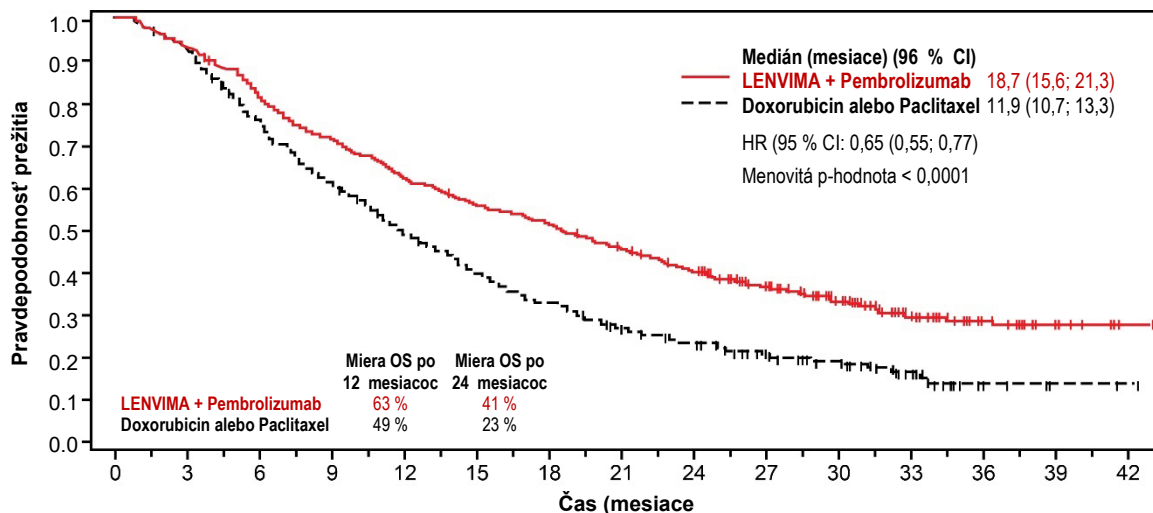
Primárnym meradlom výsledku účinnosti boli OS a PFS (na základe BICR s použitím RECIST 1.1). Sekundárnym meradlom výsledku účinnosti boli ORR na základe BICR s použitím RECIST 1.1. Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze s mediánom času sledovania 11,4 mesiaca (rozsah: 0,3 až 26,9 mesiaca) štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS a PFS v rámci populácie všetkých prichádzajúcich.

Výsledky účinnosti podľa podskupín MMR boli konzistentné s celkovými výsledkami štúdie.

Vopred špecifikovaná finálna analýza OS s ďalším sledovaním trvajúcim približne 16 mesiacov od priebežnej analýzy (celkový medián času sledovania 14,7 mesiaca [rozsah: 0,3 až 43,0 mesiaca]) sa uskutočnila bez úpravy multiplicity. Výsledky účinnosti v rámci populácie všetkých prichádzajúcich sú zhrnuté v tabuľke 9. Kaplanove-Meierove krivky pre finálnu analýzu OS a priebežnú analýzu PFS sú znázornené na obrázkoch 3 a 4.

<b>Tabuľka 9 Výsledky účinnosti pri endometriálnom karcinóme v štúdiu 309</b>		
<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>LENVIMA s pembrolizumabom N = 411</b>	<b>Doxorubicín alebo paklitaxel N = 416</b>
<b>OS</b>		
Počet (%) pacientok s udalosťou	276 (67 %)	329 (79 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Pomer pravdepodobnosti <sup>a</sup> (95 % IS)	0,65 (0,55, 0,77)	
P-hodnota <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>d</sup></b>		
Počet (%) pacientok s udalosťou	281 (68 %)	286 (69 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Pomer pravdepodobnosti <sup>a</sup> (95 % IS)	0,56 (0,47, 0,66)	
P-hodnota <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>ORR<sup>d</sup></b>		
ORR <sup>e</sup> (95 % IS)	32 % (27, 37)	15 % (11,18)
Kompletná odpoveď	7 %	3 %
Čiastočná odpoveď	25 %	12 %
P-hodnota <sup>f</sup>	< 0,0001	
<b>Trvanie odpovede<sup>d</sup></b>		
Medián v mesiacoch <sup>g</sup> (rozsah)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
<sup>a</sup>	Na základe stratifikovaného Cox regresného modelu	
<sup>b</sup>	Jednostranná menovitá p-hodnota na základe stratifikovaného log-rank testu (finálna analýza). Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze OS s mediánom času sledovania 11,4 mesiaca (rozsah: 0,3 až 26,9 mesiaca) sa dosiahla štatisticky významná superiorita OS pri porovnaní kombinácie lenvatinib a pembrolizumab s doxorubicínom alebo paklitaxelom (HR: 0,62 [95 % CI: 0,51; 0,75] p-hodnota < 0,0001).	
<sup>c</sup>	Jednostranná p-hodnota na základe stratifikovaného log-rank testu	
<sup>d</sup>	Pri vopred špecifikovanej priebežnej analýze	
<sup>e</sup>	Odpoveď: Najlepšia objektívna odpoveď ako potvrdená kompletná odpoveď alebo čiastočná odpoveď	
<sup>f</sup>	Na základe Miettinenovej a Nurminenovej metódy stratifikovanej podľa stavu výkonnosti ECOG, geografickej oblasti a anamnézy ožarovania panvy	
<sup>g</sup>	Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu.	

**Obrázok 3 Kaplanove-Meierove krivky pre celkové prežitie v štúdiu 309\***

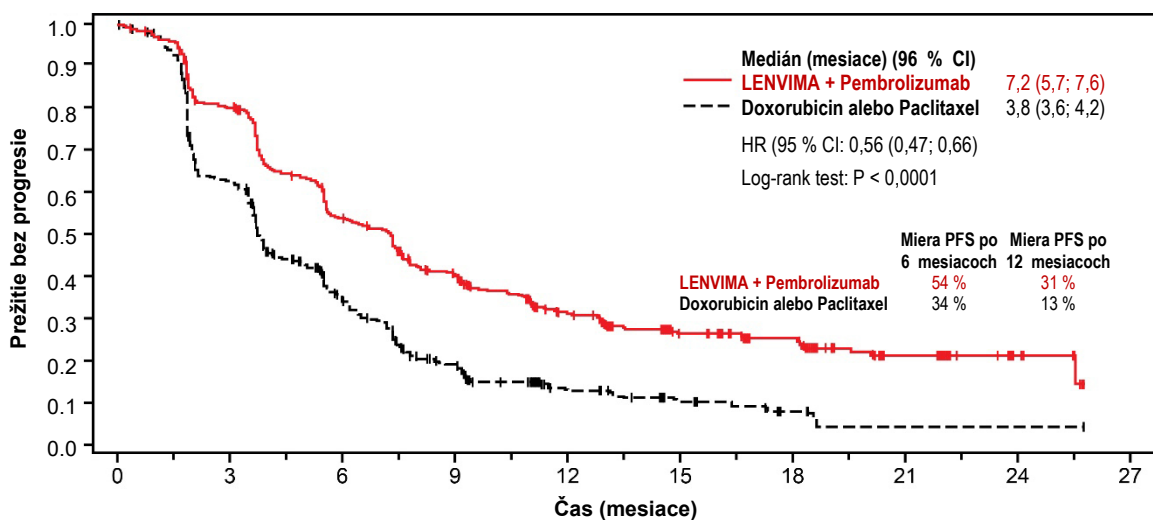


Počet účastníkov s rizikom:

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

\* Na základe protokolom špecifikovanej finálnej analýzy

**Obrázok 4 Kaplanove-Meierove krivky pre prežitie bez progresie v štúdiu 309**



Počet účastníkov s rizikom

<b>LENVIMA + Pembrolizumab</b>	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicin alebo Paclitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

### Predĺženie QT intervalu

Podľa výsledkov dôkladných QT štúdií u zdravých dobrovoľníkov jednotlivá dávka lenvatinibu 32 mg nepredlžovala QT/QTc interval. Avšak, u pacientov liečených lenvatinibom sa pozorovala zvýšená incidencia predĺženia QT/QTc intervalu oproti pacientom na placebe (pozri časti 4.4 a 4.8).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s lenvatinibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe hepatocelulárneho

karcinómu (HCC) a endometriálneho karcinómu (EC) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### Štúdie s pediatrickými pacientmi

Účinnosť lenvatinibu bola hodnotená, nebola však stanovená v štyroch otvorených štúdiách:

Štúdia 207 predstavovala otvorenú, multicentrickú štúdiu fázy 1/2 na zistenie dávky a odhadnutie aktivity lenvatinibu v monoterapii a v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom u pediatrických pacientov (vo veku 2 až < 18 rokov; vo veku 2 až ≤ 25 rokov v prípade osteosarkómu) s relapsujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi tumormi. Zaradených bolo celkovo 97 pacientov. Do kohorty na stanovenie dávky lenvatinibu v monoterapii bolo zaradených 23 pacientov, ktorí dostali lenvatinib perorálne jedenkrát denne na všetkých 3 úrovniach dávky (11, 14 alebo 17 mg/m<sup>2</sup>). Do kohorty na stanovenie dávky lenvatinibu v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom bolo zaradených celkom 22 pacientov, ktorí dostali lenvatinib na 2 úrovniach dávky (11 alebo 14 mg/m<sup>2</sup>). Odporúčaná dávka (*recommended dose*, RD) lenvatinibu v monoterapii a v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom sa stanovila na 14 mg/m<sup>2</sup> perorálne jedenkrát denne.

V rozšírenej kohorte lenvatinibu v monoterapii v prípade relapsujúceho alebo refraktérneho DTC bola výsledným kritériom primárnej účinnosti objektívna miera odpovede (*objective response rate*, ORR; úplná odpoveď (*complete response* [CR]) + čiastočná odpoveď (*partial response* [PR])). Zaradený bol jeden pacient, v prípade ktorého sa dosiahla PR. V oboch rozšírených kohortách lenvatinibu ako jednej látky a v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom v prípade relapsujúceho alebo refraktérneho osteosarkómu bola výsledným kritériom primárnej účinnosti miera prežívania bez progresie po 4 mesiacoch (*progression-free survival at 4 months*, PFS-4). PFS-4 podľa binomického odhadu zahŕňajúceho všetkých 31 pacientov liečených lenvatinibom ako jednou látkou predstavovalo 29 % (95 % CI: 14,2; 48,0). PFS-4 podľa binomického odhadu u všetkých 20 pacientov liečených v rozšírenej kohorte lenvatinibu v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom predstavovalo 50 % (95 % CI: 27,2; 72,8).

Štúdia 216 bola multicentrická, otvorená jednoramenná štúdia fázy 1/2 s dvomi skupinami k určeniu bezpečnosti, znášateľnosti a protinádorovej aktivity lenvatinibu podávaného v kombinácii s everolimom u pediatrických pacientov (a mladých dospelých vo veku ≤ 21 rokov) s relabujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane nádorov CNS. Celkovo bolo zaradených a liečených 64 pacientov. Vo fáze 1 (stanovenie dávkovania kombinácie liečiv) bolo zaradených a liečených 23 pacientov: 5 pacientov na úrovni dávky -1 (lenvatinib 8 mg/m<sup>2</sup> a everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>) a 18 pacientov na úrovni dávky 1 (lenvatinib 11 mg/m<sup>2</sup> a everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>). Odporúčaná dávka kombinácie bola lenvatinib 11 mg/m<sup>2</sup> a everolimus 3 mg/m<sup>2</sup>, užívaná raz denne. Vo fáze 2 (rozšírená kohorta pacientov liečená kombináciou liečiv) bolo zaradených 41 pacientov, ktorí boli liečení odporúčanou dávkou v nasledujúcich skupinách: Ewingov sarkóm (EWS, n = 10), rabdomyosarkóm (RMS, n = 20) a glióm vysokého stupňa (HGG, n = 11). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera objektívnej odpovede (ORR) v 16. týždni u hodnotiteľných pacientov na základe hodnotenia skúšajúceho lekára pomocou RECIST v1.1 alebo RANO (pre pacientov s HGG). V skupinách EWS a HGG sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede; v skupine RMS sa pozorovali 2 čiastočné odpovede (PR) pre ORR v 16. týždni 10 % (95 % CI: 1,2, 31,7).

Štúdia OLIE (štúdia 230) bolo otvorené, multicentrické, randomizované, kontrolované skúšanie fázy 2 u pacientov (vo veku 2 až ≤ 25 rokov) s relapsujúcim alebo refraktérnym osteosarkómom. Celkovo bolo randomizovaných 81 pacientov v pomere 1 : 1 (78 liečených; 39 v každom ramene) na liečbu lenvatinibom 14 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s ifosfamidom 3 000 mg/m<sup>2</sup> a etopozidom 100 mg/m<sup>2</sup> (rameno A) alebo ifosfamidom 3 000 mg/m<sup>2</sup> a etopozidom 100 mg/m<sup>2</sup> (rameno B). Ifosfamid a etopozid sa podávali intravenózne v deň 1 až 3 každého 21-dňového cyklu počas maximálne 5 cyklov. Liečba lenvatinibom bola povolená až do progresie ochorenia definovaného podľa RECIST v1.1 na základe overenia zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alebo do neprijateľnej toxicity. Výsledným kritériom primárnej účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) podľa RECIST 1.1 na základe BICR. Skúšanie nepreukázalo štatisticky významný rozdiel v mediáne PFS: 6,5 mesiaca (95 % CI:

5,7; 8,2) pre lenvatinib v kombinácii s ifosfamidom a etopozidom oproti 5,5 mesiaca (95 % CI: 2,9; 6,5) pre ifosfamid a etopozid (HR = 0,54 [95 % CI: 0,27; 1,08]).

Štúdia 231 je multicentrická, otvorená štúdia fázy 2 typu „basket“ na hodnotenie protinádorovej aktivity a bezpečnosti lenvatinibu u detí, dospievajúcich a mladých dospelých vo veku od 2 do  $\leq 21$  rokov s relabovanými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane EWS, RMS a HGG. Celkovo bolo zaradených 127 pacientov, ktorí boli liečení lenvatinibom odporúčanou dávkou ( $14 \text{ mg/m}^2$ ) v nasledujúcich skupinách: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) a iné solídne nádory (po n = 9 pre difúzny glióm strednej línie, meduloblastóm a ependymóm; všetky ostatné solídne nádory n = 66). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola ORR v 16. týždni u hodnotiteľných pacientov na základe hodnotenia skúšajúceho lekára pomocou RECIST v1.1 alebo RANO (pre pacientov s HGG). U pacientov s HGG, difúznym gliómom strednej línie, meduloblastómom alebo ependymómom neboli pozorované žiadne objektívne odpovede. V oboch skupinách EWS a RMS sa pozorovali dve PR pre ORR v 16. týždni 22,2 % (95 % CI: 2,8, 60,0) a 11,8 % (95 % CI: 1,5, 36,4) v uvedenom poradí. Päť PR (u pacientov so synoviálnym sarkómom [n = 2], kaposiformným hemangioendoteliómom [n = 1], Wilmsovým nefroblastómom [n = 1] a svetlobunkovým karcinómom [n = 1]) sa pozorovalo medzi všetkými ostatnými solídnymi nádormi pre ORR v 16. týždni 7,7 % (95 % CI: 2,5, 17,0).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre lenvatinibu sa skúmali u zdravých dospelých, dospelých s poruchou funkcie pečene, poruchou funkcie obličiek a solídnymi nádormi.

### Absorpcia

Lenvatinib sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní s typicky pozorovaným  $t_{\text{max}}$  od 1 do 4 hodín po podaní dávky. Jedlo neovplyvňovalo rozsah absorpcie, ale spomaľovalo rýchlosť absorpcie. Keď sa podal s jedlom zdravým osobám, maximálna plazmatická koncentrácia sa oneskorila o 2 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť sa u ľudí nehodnotila, ale údaje zo štúdie hmotnostnej bilancie naznačujú, že je to rádovo 85 %. Lenvatinib vykazoval dobrú perorálnu biologickú dostupnosť u psov (70,4 %) a opíc (78,4 %).

### Distribúcia

Väzba lenvatinibu na plazmatické bielkoviny *in vitro* je vysoká a pohybovala sa v rozmedzí od 98 % do 99 % (0,3 - 30  $\mu\text{g/ml}$ , mesilát). Viazal sa hlavne na albumín a v malej miere na kyslý  $\alpha 1$ - glykoproteín a  $\gamma$ -globulín.

V *in vitro* sledovaní sa pohyboval pomer koncentrácie v krvi a v plazme od 0,589 do 0,608 (0,1 - 10  $\mu\text{g/ml}$ , mesilát).

Lenvatinib je substrát pre P-gp a BCRP. Lenvatinib nie je substrát pre OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K alebo pre pumpu na export žlčovej soli (BSEP).

Medián zdanlivého distribučného objemu (Vz/F) po prvej dávke sa u pacientov pohyboval od 50,5 l do 92 l a spravidla bol stály v skupinách s dávkou od 3,2 mg do 32 mg. Analógový medián zdanlivého distribučného objemu v ustálenom stave (Vz/F<sub>ss</sub>) bol tiež spravidla stály a pohyboval sa od 43,2 l do 121 l.

### Biotransformácia

V *in vitro* sledovaní sa cytochróm P450 3A4 ukazoval ako prevládajúca (> 80 %) izoforma, ktorá je zapojená do P450-mediovaného metabolizmu lenvatinibu. Ale *in vivo* údaje naznačujú, že významný podiel metabolizmu lenvatinibu prebieha aj mimo P450-mediovanej cesty.

V dôsledku tohto mali indukory a inhibitory CYP 3A4 minimálny efekt na expozíciu lenvatinibu (pozri časť 4.5).

V ľudských hepatálnych mikrozómoch sa ako hlavný metabolit identifikovala demetylovaná forma lenvatinibu (M2). M2' a M3', ako hlavné metabolity prítomné v ľudských výkaloch, boli tvorené aldehydoxidázou z M2, resp. z lenvatinibu.

Vo vzorkách plazmy, ktoré sa zbierali počas 24 hodín po podaní, tvoril lenvatinib 97 % rádioaktivity v plazmatických rádiochromatografoch, zatiaľ čo metabolit M2 tvoril zvyšných 2,5 %. Na základe  $AUC_{(0-\infty)}$  sa lenvatinib podieľal na rádioaktivite v plazme a v krvi 60 %, resp. 64 %.

Údaje z humánnej štúdiehmotnostnej bilancie vylučovaní naznačujú, že lenvatinib sa u ľudí značne metabolizuje. Hlavná metabolická dráha je oxidácia aldehydoxidázou, demetylácia cez CYP 3A4, konjugácia glutatiómom s elimináciou O-arylovej skupiny (časť chlórphenylu) a kombináciou týchto metabolických dráh s ďalšou biotransformáciou (napr. glukuronidácia, hydrolýza glutationovej časti, degradácia cysteínovej časti a preusporiadanie cysteínglycínových a cysteínových konjugátov vnútri molekuly s následnou dimerizáciou). Tieto *in vivo* metabolické cesty sú v súlade s údajmi získanými v *in vitro* štúdiách s humánnymi biomateriálmi.

### Transportné in vitro štúdie

Na základe rozdelenia  $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{unbound}}$  sa vylúčila klinicky relevantná inhibícia nasledovných prenášačov, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 a BSEP.

Lenvatinib vykazoval minimálnu alebo žiadnu inhibičnú aktivitu voči transportným aktivitám mediovaným P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). Podobne sa nepozorovala žiadna indukcia P-gp mRNA.

Lenvatinib vykazoval minimálny alebo žiadny inhibičný účinok voči OATP1B3 a MATE2-K. Lenvatinib slabšie inhibuje MATE1. V cytozóle ľudských hepatálnych buniek neinhiboval lenvatinib aktivitu aldehydoxidázy.

### Eliminácia

Koncentrácia v plazme klesá bi-exponenciálne po  $C_{\max}$ . Priemerný terminálny exponenciálny polčas lenvatinibu je približne 28 hodín.

Po podaní rádioaktívne značeného lenvatinibu 6 pacientom so solídnymi nádormi, približne dve tretiny zo značenej látky boli eliminované do stolice a jedna štvrtina do moču. M3 metabolit bol prevládajúcim analytom v exkrétoch (~ 17 % dávky), nasledovaný M2' (~ 11 % dávky) a M2 (~ 4,4 % dávky).

### Linearita/nelinearita

#### Proporcionálna dávka a akumulácia

U pacientov so solídnymi nádormi, ktorým boli podávané jednorazové alebo opakované dávky lenvatinibu raz denne, sa expozícia lenvatinibu ( $C_{\max}$  a AUC) zvyšovala priamo úmerne k podanej dávke v rozsahu 3,2 až 32 mg, podávanom jedenkrát denne.

Lenvatinib vykazuje minimálnu akumuláciu v rovnovážnom stave. Mimo tento rozsah bol medián indexu kumulácie (Rac) v rozmedzí od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg). Rac u pacientov s HCC s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bol podobný ako sa pozoruje u iných solídnych tumorov.



## Osobitné skupiny

### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika lenvatinibu po podaní jednotlivej dávky 10 mg sa hodnotila u 6 jedincov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a Child-Pugh B, v tomto poradí). Dávka 5 mg sa hodnotila u 6 jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C).

Osem zdravých, demograficky porovnateľných jedincov, ktorí boli priradení ako kontrola, dostávalo dávku 10 mg. Expozícia lenvatinibu na základe údajov  $AUC_{0-inf}$  u jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek bola 101 %, 90 % a 122 % normálu, v tomto poradí. Bolo stanovené, že u pacientov s poruchou funkcie pečene bola väzba na plazmatické proteíny podobná ako u zdravých jedincov a nebola pozorovaná žiadna závislosť na koncentrácii. Pozri časť 4.2 o odporúčanom dávkovaní.

Neexistujú dostatočné údaje pre pacientov s HCC, ktorí majú Child-Pugh B (mierne poškodenie pečene, 3 pacienti liečení v pivotálnej štúdií lenvatinibom) a neexistujú žiadne údaje pre pacientov s Child-Pugh C s HCC (ťažké poškodenie funkcie pečene). Lenvatinib sa eliminuje najmä v pečeni a u týchto skupín pacientov sa expozičia môže zvyšovať.

Medián polčasu bol porovnateľný u jedincov s miernou, stredne ťažkou aj ťažkou poruchou funkcie pečene ako aj u jedincov s normálnou funkciou pečene. Pohyboval sa v rozmedzí 26 až 31 hodín. Percento dávky lenvatinibu vylúčenéj do moču bolo nízke vo všetkých kohortách (<2,16 % vo všetkých liečebných kohortách).

### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lenvatinibu po podaní jednotlivej dávky 24 mg sa hodnotila u 6 jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s 8 zdravými, demograficky porovnateľnými jedincami. Štúdia sa nerealizovala u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek.

Expozícia lenvatinibu na základe údajov  $AUC_{0-inf}$  u jedincov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek bola 101 %, 90 % a 122 % normálu, v tomto poradí. Bolo stanovené, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bola väzba na plazmatické proteíny podobná ako u zdravých jedincov a nebola pozorovaná žiadna závislosť na koncentrácii. Pozri časť 4.2 o odporúčanom dávkovaní.

### Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov s dávkou 24 mg lenvatinibu jedenkrát denne nemali vek, pohlavie, hmotnosť a rasa (Japonci vs. ostatní, kaukazská rasa vs. ostatní) žiaden klinicky relevantný vplyv na klírens (pozri časť 4.2).

### Pediatrická populácia

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky u pediatrických, pacientov vo veku 2 až 12 rokov, ktorá zahŕňala údaje od 3 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 3 roky, 28 pediatrických pacientov vo veku  $\geq 3$  až < 6 rokov a 89 pediatrických pacientov vo veku 6 až  $\leq 12$  rokov v rámci programu s lenvatinibom pre pediatrických pacientov, bol perorálny klírens lenvatinibu (CL/F) ovplyvnený telesnou hmotnosťou, ale nie vekom. Predpokladané úrovne expozičie z hľadiska plochy pod krivkou v rovnovážnom stave (*area under the curve at steady-state*,  $AUC_{ss}$ ) u pediatrických pacientov, ktorí dostávali 14 mg/m<sup>2</sup>, boli porovnateľné s úrovňami expozičie u dospelých pacientov, ktorí dostávali fixnú dávku 24 mg. V týchto štúdiách sa nevyskytli žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike účinnej látky lenvatinibu medzi deťmi (2 – 12 rokov), dospelievajúcimi a mladými dospelými pacientmi so študovanými typmi tumorov, ale údaje u detí sú relatívne obmedzené na vyvodenie definitívnych záverov (pozri časť 4.2).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s opakovanou dávkou (až 39 týždňov) spôsoboval lenvatinib toxické zmeny v rôznych orgánoch a tkanivách, ktoré súviseli s očakávanými farmakologickými účinkmi lenvatinibu. Tieto zahŕňali glomerulopatiu, testikulárnu hypocelularitu, folikulárnu atréziu ovárií, zmeny v gastrointestinálnom trakte, kostné zmeny, zmeny v nadobličkách (potkany a psy) a artériálne lézie (fibrinoidná nekróza artérií, degenerácie média alebo krvácanie) u potkanov, psov a makakov (*Macaca fascicularis*). U potkanov, psov a opíc sa tiež pozorovali zvýšené hodnoty transamináz s príznakmi hepatotoxicity. U všetkých testovaných zvieracích druhov sa na konci 4 týždňového zotavovacieho obdobia pozorovala reverzibilita toxikologických zmien.

#### Genotoxicita

Lenvatinib nebol genotoxický.

Štúdie karcinogenicity s lenvatinibom sa nerealizovali.

#### Reprodukčná a vývojová toxicita

U lenvatinibu sa nerealizovali žiadne špeciálne štúdie na zhodnotenie vplyvu na fertilitu u zvierat. Napriek tomu sa u zvierat pozorovali testikulárne (hypocelularita semenotvorného epitelu) a ovariálne (folikulárna atrézia) zmeny počas toxikologických štúdií s opakovanou dávkou u zvierat, pri expozíciách 11 až 15 násobku (u potkanov) alebo 0,6 až 7 násobku (u opíc) očakávanej klinickej expozície (na základe AUC) pri maximálnej tolerovanej dávke u ľudí. Tieto nálezy boli reverzibilné na konci 4 týždňového zotavovacieho obdobia.

Podanie lenvatinibu počas organogenézy spôsobilo úmrtia embryí a teratogenicitu u potkanov (vonkajšie a kostrové anomálie plodu) pri nižšej ako klinickej expozícii (na základe AUC), pri maximálnej tolerovanej dávke u ľudí a u králikov (vonkajšie, viscerálne a kostrové anomálie plodu) na základe plochy povrchu tela; mg/m<sup>2</sup> v maximálnej tolerovanej dávke u ľudí. Tieto nálezy poukazujú na to, že lenvatinib má teratogénny potenciál, pravdepodobne vzhľadom k farmakologickej aktivite ako anti-angiogénny činiteľ. Lenvatinib a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov.

#### Juvenilné toxikologické štúdie na zvieratách

Mortalita bola toxicitou limitujúcou dávkou u mladých potkanov, u ktorých sa začalo podávanie dávky na postnatálny deň (PND)7 alebo PND21. Pozorovala sa pri expozíciách, ktoré boli 125-krát alebo 12-krát nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s expozíciami, pri ktorých bola pozorovaná mortalita u dospelých potkanov. To naznačuje, že čím je nižší vek, tým je vyššia citlivosť na toxicitu. Z toho dôvodu sa mortalita prisudzuje komplikáciám súvisiacim s primárnymi duodenálnymi léziami a pôsobeniu možnej prídavnej toxicity na nezrelé cieľové orgány.

Toxicita lenvatinibu bola významnejšia u mladších potkanov (začiatok dávkovania na PND7), ako u potkanov, u ktorých sa dávkovanie začalo na PND21 a mortalita a niektoré toxické účinky sa pozorovali skôr u juvenilných potkanov pri 10 mg/kg v porovnaní s dospelými potkanmi s tou istou dávkou. U juvenilných potkanov sa taktiež pozorovalo spomalenie rastu, sekundárne oneskorenie fyzického vývoja a lézie zodpovedajúce farmakologickému pôsobeniu (rezáky, femur [epifýzová rastová platnička], obličky, nadobličky a duodenum).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

Uhličitan vápenatý

Manitol

Mikrokryštalická celulóza  
Hydroxypropylcelulóza  
Nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza  
Mastenec

#### Puzdro kapsuly

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

#### Potlačová farba

Šelak  
Čierny oxid železitý (E172)  
Hydroxid draselný  
Propylénglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyamidové/hliníkové/PVC/hliníkové blistre obsahujúce 10 kapsúl. Každá škatuľa obsahuje 30, 60 alebo 90 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Opatrovatelia by nemali kapsuly otvárať, aby nedošlo k opakovanej expozícii obsahu kapsúl.

*Príprava a podanie suspenzie:*

- Suspenzia sa môže pripraviť s použitím vody, jablkového džúsu alebo mlieka. V prípade podania prostredníctvom výživovej sondy sa má suspenzia pripraviť pomocou vody.
- Kapsuly zodpovedajúce predpísanej dávke (max. 5 kapsúl) vložte do malej nádoby (s objemom približne 20 ml (4 čajové lyžičky)) alebo perorálnej injekčnej striekačky (20 ml). Kapsuly nelámate ani nedrvte.
- Do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky pridajte 3 ml tekutiny. Počkajte 10 minút, kým sa obal kapsuly (vonkajší povrch) nerozpustí, potom zmes 3 minúty zmiešavajte alebo pretrepávajte, kým sa kapsuly úplne nerozpustia.
  - V prípade použitia perorálnej injekčnej striekačky uzavrite injekčnú striekačku krytom, odstráňte piest a pomocou druhej injekčnej striekačky alebo kalibrovaného kvapkadla pridajte do prvej injekčnej striekačky tekutinu. Následne pred zmiešaním znova nasadíte piest.
- Podajte celý obsah nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky. Suspenziu môžete podať z nádoby priamo do úst alebo z perorálnej injekčnej striekačky priamo do úst či prostredníctvom výživovej sondy.

- Potom pridajte do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky s použitím druhej injekčnej striekačky alebo kvapkadla ďalšie 2 ml tekutiny, rozvrite alebo pretrepte a podajte. Tento krok opakujte minimálne dvakrát a dovedy, kým nebudete vidieť žiadne zvyšky, čím sa zaistí podanie celého lieku.

Poznámka: Kompatibilita bola overená pre polypropylénové injekčné striekačky a výživové sondy s priemerom najmenej 5 French (sonda z polyvinylchloridu alebo polyuretánu), s priemerom najmenej 6 French (sonda zo silikónu) a s priemerom max. 16 French v prípade sondy z polyvinylchloridu, polyuretánu alebo silikónu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

### Lenvima 4 mg tvrdé kapsuly

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

### Lenvima 10 mg tvrdé kapsuly

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. mája 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

LENVIMA 4 mg tvrdé kapsuly  
lenvatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg lenvatinibu (vo forme mesilátu).

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl  
60 tvrdých kapsúl  
90 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1002/001 (veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl)  
EU/1/15/1002/003 (veľkosť balenia: 60 tvrdých kapsúl)  
EU/1/15/1002/004 (veľkosť balenia: 90 tvrdých kapsúl)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

LENVIMA 4 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

LENVIMA 4 mg tvrdé kapsuly  
lenvatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Eisai

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

LENVIMA 10 mg tvrdé kapsuly  
lenvatinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenvatinibu (vo forme mesilátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl  
60 tvrdých kapsúl  
90 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1002/002 (veľkosť balenia: 30 tvrdých kapsúl)  
EU/1/15/1002/005 (veľkosť balenia: 60 tvrdých kapsúl)  
EU/1/15/1002/006 (veľkosť balenia: 90 tvrdých kapsúl)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

LENVIMA 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

LENVIMA 10 mg tvrdé kapsuly  
lenvatinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Eisai

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### LENVIMA 4 mg tvrdé kapsuly LENVIMA 10 mg tvrdé kapsuly lenvatinib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je LENVIMA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete LENVIMU
3. Ako užívať LENVIMU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LENVIMU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je LENVIMA a na čo sa používa

##### Čo je LENVIMA

LENVIMA je liek, ktorý obsahuje aktívnu látku lenvatinib. Používa sa samostatne na liečbu progresívneho alebo metastatického nádorového ochorenia štítnej žľazy u dospelých, keď liečba rádioaktívnym jódom nepomohla zastaviť ochorenie.

LENVIMA sa môže používať aj samostatne na liečbu rakoviny pečene (*hepatocellular carcinoma*) u dospelých pacientov, ktorí ešte nedostávali inú protirakovinovú liečbu, ktorá sa podáva cez krvný obeh. Keď sa rakovina pečene rozšíri, alebo sa nedá odstrániť chirurgicky, pacientom sa podáva LENVIMA.

LENVIMA sa môže použiť aj spolu s iným protirakovinovým liekom nazývaným pembrolizumab na liečbu pokročilej rakoviny výstelky maternice (*endometriálneho karcinómu*) u dospelých, ktorých rakovina sa rozšírila po predchádzajúcej liečbe iným protirakovinovým liekom, ktorý prúdi cez krvný obeh a nemôže byť prijatý chirurgickou alebo radiačnou liečbou.

##### Ako LENVIMA účinkuje

LENVIMA blokuje činnosť bielkovín, ktoré sa volajú receptorové tyrozínkinázy (RTK) a sú zapojené do vývoja nových krvných ciev, ktoré zásobujú bunky kyslíkom a živinami a pomáhajú im rásť. Tieto bielkoviny môžu byť vo vysokej miere prítomné v nádorových bunkách. Blokádou ich činnosti môže LENVIMA spomaliť rýchlosť množenia nádorových buniek a rastu nádoru a pomáhať prerušiť ich zásobovanie krvou, ktorú potrebujú.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete LENVIMU

##### Neužívajte LENVIMU

- ak ste alergický na lenvatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte (pozri časť Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie).



## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať LENVIMU, obráťte sa na svojho lekára ak:

- máte vysoký tlak krvi
- ste žena, ktorá môže otehotnieť (pozri nižšie v časti Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie)
- ste mali v minulosti problémy so srdcom alebo mozgové porážky
- máte problémy s pečeňou alebo obličkami
- ste nedávno prekonali operáciu alebo rádioterapiu
- potrebujete podstúpiť chirurgický zákrok. Váš lekár môže zvážiť ukončenie podávania lieku LENVIMA, ak budete podstupovať veľký chirurgický zákrok, pretože LENVIMA môže ovplyvniť hojenie rán. LENVIMA sa môže začať znova podávať po adekvátnom zahojení rán.
- máte viac ako 75 rokov
- ak patríte k inej etnickej skupine ako bielej a ázijskej
- vážite menej ako 60 kg.
- v minulosti sa u vás vyskytlo abnormálne spojenie (známe ako fistula) medzi rôznymi orgánmi v tele alebo z orgánu do kože
- máte alebo ste mali aneurizmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.
- máte alebo ste mali bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo rany v ústach, trpnutie alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu vám odporučiť, aby ste pred začiatkom užívania lieku LENVIMA absolvovali stomatologickú prehliadku, pretože u pacientov liečených liekom LENVIMA sa hlásilo poškodenie kosti v čeľusti (osteonekróza). Ak bude potrebné, aby ste podstúpili nejakú invazívnu stomatologickú liečbu alebo stomatologický chirurgický zákrok, informujte svojho zubného lekára, že sa liečite liekom LENVIMA, a to najmä v prípade, keď zároveň dostávate alebo ste dostávali injekcie bisfosfonátov (používaných na liečbu alebo prevenciu ochorení kostí)
- užívate alebo ste užívali niektoré lieky používané na liečbu osteoporózy (antiresorpčné lieky) alebo lieky proti nádorovým ochoreniam, ktoré ovplyvňujú tvorbu krvných ciev (takzvané inhibítory angiogenézy), pretože sa môže zvýšiť riziko poškodenia kosti v čeľusti.

Predtým ako začnete užívať LENVIMU, váš lekár vykoná niektoré testy, napríklad skontroluje krvný tlak a funkciu vašej pečene alebo obličiek a uvidí, či máte nízku hladinu solí a vysokú hladinu tyreotropného hormónu v krvi. Váš lekár sa s vami porozpráva o výsledkoch týchto testov a rozhodne, či môžete dostať LENVIMU. Je možné, že budete potrebovať ďalšiu liečbu inými liekmi, nižšiu dávku LENVIMY alebo zvýšenú starostlivosť kvôli zvýšenému riziku vedľajších účinkov.

Ak si nie ste niečím istý, oznámte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať LENVIMU.

## Deti a dospelávajúci

LENVIMU sa v súčasnosti neodporúča užívať deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

## Iné lieky a LENVIMA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Toto zahŕňa aj rastlinné prípravky a liečivá, ktoré nie sú na lekárske predpis.

## Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Ak by ste mohli otehotnieť, používajte počas užívania tohto lieku a aspoň jeden mesiac po ukončení liečby vysokoúčinnú antikoncepciu. Keďže nie je známe, či LENVIMA znižuje účinnosť perorálnej antikoncepcie a je to váš bežný spôsob ochrany pred otehotnením, mali by ste začať používať aj bariérovú metódu, ako je klobúčik, či kondóm, pokiaľ ste sexuálne aktívni počas liečby LENVIMOU
- Ak plánujete počas liečby otehotnieť, neužívajte LENVIMU. To preto, že to môže vážne poškodiť vaše dieťa.

- Ak ste počas liečby LENVIMOU otehotneli, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či sa má v liečbe pokračovať.
- Ak užívate LENVIMU, nedojčíte. Užívanie LENVIMY môže vážne poškodiť vaše dojčené dieťa, pretože prestupuje do materského mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

LENVIMA môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov, ak máte závraty alebo sa cítite unavený.

### **3. Ako užívať LENVIMU**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Akú dávku užívať**

Rakovina štítnej žľazy

- Odporúčaná dávka LENVIMY je zvyčajne 24 mg jedenkrát denne (perorálne použitie – ústami) 2 kapsuly po 10 mg a 1 kapsula po 4 mg).
- Ak máte závažné problémy s pečeňou alebo obličkami, odporúčaná dávka je 14 mg jedenkrát denne (1 kapsula po 10 mg a 1 kapsula po 4 mg).
- Ak máte problémy s vedľajšími účinkami, váš lekár vám môže dávku znížiť.

Rakovina pečene

- Keď začínate s liečbou, odporúčaná dávka LENVIMY závisí od vašej telesnej hmotnosti. Dávka je zvyčajne 12 mg jedenkrát denne (3 kapsuly po 4 mg) ak vážite nad 60 kga 8 mg jedenkrát denne (2 kapsuly po 4 mg) ak vážite menej ako 60 kg.
- Ak máte problémy s vedľajšími účinkami, váš lekár vám môže dávku znížiť.

Rakovina maternice

- Odporúčaná dávka lieku LENVIMA je 20 mg raz denne (dve 10 mg kapsuly) v kombinácii s pembrolizumabom. Pembrolizumab vám podá váš lekár vo forme injekcie do žily, buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov.
- Ak máte problémy s vedľajšími účinkami, váš lekár vám môže znížiť dávku.

#### **Ako liek užívať**

- Kapsuly môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Neotvárajte kapsuly, aby ste sa vyhli expozícii obsahu kapsuly.
- Prehltnite kapsuly vcelku a zapite vodou. Ak nedokážete kapsuly prehltnúť vcelku, môžete si pripraviť tekutú zmes s vodou, jablkovým džúsom alebo mliekom. Tekutá zmes sa môže podať ústami alebo prostredníctvom výživovej sondy. V prípade podania prostredníctvom výživovej sondy sa má tekutá zmes pripraviť s použitím vody. Ak sa tekutá zmes nepoužije v čase prípravy, možno ju uchovávať v zatvorenej nádobe v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne počas 24 hodín. Po vybratí z chladničky treba tekutú zmes približne 30 sekúnd pretrepávať. Ak sa tekutá zmes nepodá v priebehu 24 hodín od prípravy, je nutné ju zlikvidovať. Príprava a podanie tekutej zmesi:
  - Celé kapsuly zodpovedajúce predpísanej dávke (max. 5 kapsúl) vložte do malej nádoby (s objemom približne 20 ml (4 čajové lyžičky)) alebo perorálnej injekčnej striekačky (20 ml). Kapsuly nelámate ani nedrvte.
  - Do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky pridajte 3 ml tekutiny. Počakajte 10 minút, kým sa obal kapsuly (vonkajší povrch) nerozpustí, potom zmes 3 minúty zmiešavajte alebo pretrepávajte, kým sa kapsuly úplne nerozpustia.
    - V prípade prípravy tekutej zmesi v perorálnej injekčnej striekačke uzavrite injekčnú striekačku krytom, odstráňte piest a pomocou druhej injekčnej striekačky alebo lekárskeho kvapkadla pridajte do prvej injekčnej striekačky tekutinu. Následne pred zmiešaním znova nasadte piest.

- Vypite tekutú zmes z nádoby alebo použite perorálnu injekčnú striekačku a podajte tekutú zmes priamo do úst alebo prostredníctvom výživovej sondy.
- Potom pridajte do nádoby alebo perorálnej injekčnej striekačky s použitím druhej injekčnej striekačky alebo kvapkadla ďalšie 2 ml tekutiny, rozvirkte alebo pretrepte a podajte tekutú zmes. Tento krok opakujte minimálne dvakrát a dovedy, kým nebudete vidieť žiadne zvyšky zmesi, čím sa zaisť podanie celého lieku.
- Kapsuly užívajte vždy v približne rovnakom čase.

#### **Ako dlho LENVIMU užívať**

Tento liek budete užívať tak dlho, kým to bude mať pre vás prínos.

#### **Ak užijete viac LENVIMY, ako máte**

Ak ste užili viac LENVIMY ako ste mali, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik. Zoberte si zo sebou aj balenie lieku.

#### **Ak zabudnete užiť LENVIMU**

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v rovnakom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Čo máte robiť, ak ste zabudli užiť dávku, závisí od toho, aký dlhý čas je do užívania ďalšej dávky.

- Ak je do užívania ďalšej dávky viac ako 12 hodín: užite zabudnutú dávku hneď, ako si na to spomeniete. Potom užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.
- Ak je do užívania ďalšej dávky menej ako 12 hodín: vynechajte zabudnutú dávku. Potom užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

**V prípade, že si všimnete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára. Môže sa stať, že budete potrebovať rýchle lekárske ošetrovanie.**

- Pocit zníženej citlivosti alebo slabosti jednej strany tela, silná bolesť hlavy, záchvat, zmätenosť, sťažná reč, zmeny videnia alebo pocit závratu – toto môžu byť príznaky mŕtvice, krvácania do mozgu alebo dôsledok závažne zvýšeného krvného tlaku na mozog.
- Bolesť na hrudníku alebo tlak, bolesť v ramenách, chrbte, krku alebo čeľusti, dýchavičnosť, rýchly alebo nepravidelný tep, kašeľ, modrasté pery alebo prsty, pocit veľkej únavy – toto môžu byť príznaky problému so srdcom, krvnej zrazeniny v pľúcach alebo úniku vzduchu z pľúc do hrudníka, čím sa znemožní ich nafúknutie.
- Silná bolesť brucha – môže to spôsobiť prederavenie čreva alebo fistula (prederavenie čreva, ktoré je spojené kanálkom s inou časťou tela alebo s kožou).
- Čierne, dechtové alebo krvavé stolice alebo vykašliavanie krvi – toto môžu byť príznaky krvácania vnútri tela.
- Žltá pokožka alebo zožltnutie očných bielok (žltacka) alebo ospalosť, zmätenosť, slabá koncentrácia – to všetko môžu byť prejavy problémov s pečeňou.
- Hnačka, pocit na vracanie (nauzea) a vracanie – toto sú veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu stať vážnymi, ak u vás spôsobia to, že budete dehydratovaní, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek. Váš lekár vám môže predpísať lieky, ktoré zmierňujú tieto vedľajšie účinky.
- Bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo rany v ústach, trpnutie alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba – môžu to byť prejavy poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy).

Ak si všimnete akýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára.

## **Pri podávaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:**

### **Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- vysoký alebo nízky krvný tlak
- strata chuti do jedla alebo úbytok hmotnosti
- pocit na vracanie (nauzea) a vracanie, zápcha, hnačka, bolesti brucha, zlé trávenie
- pocit veľkej únavy alebo slabosti
- zachrípnutý hlas
- opuchy nôh
- vyrážka
- suchosť, bolesť alebo zápal v ústach, zlá chuť v ústach
- bolesť kĺbov alebo svalov
- pocit závratu
- vypadávanie vlasov
- krvácanie (najčastejšie krvácanie z nosa, ale môžu sa vyskytnúť aj iné krvácania, ako krv v moči, tvorba podliatin, krvácanie z ďasien alebo črevnej steny)
- zhoršený spánok
- zmeny v testoch na prítomnosť bielkovín v moči (vysoké) a močové infekcie (zvýšená častota močenia a bolestivé močenie)
- bolesť hlavy
- bolesť chrbta
- začervenanie, bolestivosť alebo opuch kože na rukách a nohách (palmárno-plantárna erytrodysestézia)
- znížená činnosť štítnej žľazy (únava, priberanie na váhe, zápcha, pocit chladu, suchá pokožka)
- zmeny v krvnom teste v hodnotách draslíka (nízke) a vápnika (vysoké)
- zníženie počtu bielych krviniek
- zmeny vo výsledkoch pečeňových testov
- nízky počet krvných doštičiek v krvi, ktorý môže viesť k tvorbe podliatin a zhoršenému hojeniu rán
- zmeny výsledkov krvných testov horčíka v krvi (nízke), cholesterol (vysoké) a tyreotropného hormónu (vysoké)
- zmeny výsledkov krvných testov funkcie obličiek a pri obličkovom zlyhaní
- zvýšené hodnoty lipáz a amyláz (enzymov zapojených do trávenia)

### **Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- strata telesných tekutín (dehydratácia)
- búšenie srdca
- suchá koža, zhrubnutie a svrbenie kože
- pocit nafúknutia alebo nadmerná plynatosť
- problémy so srdcom alebo krvné zrazeniny v pľúcach (sťažené dýchanie, bolesť na hrudníku) alebo v iných orgánoch
- zlyhanie pečene
- ospalosť, zmätenosť, slabá koncentrácia, strata vedomia, ktoré môžu byť prejavmi zlyhania pečene
- pocit choroby
- zápal žlčníka
- mŕtvica
- análna fistula (malý kanálik medzi konečníkom a okolitou kožou)
- prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev

### **Menej časté** (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolestivá infekcia alebo podráždenie v okolí konečníka
- malá mozgová príhoda
- poškodenie pečene

- prudké bolesti v ľavej hornej časti brucha, ktoré môžu byť spojené s horúčkou, zimnicou, pocitom na vracanie a vracaním (infarkt sleziny)
- zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy)
- problémy s hojením rán
- poškodenie kosti v čeľusti (osteonekróza)
- zápal hrubého čreva (kolitída)
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami

**Neznáme** (nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené od uvedenia LENVIMY na trh, ale ich frekvencia nie je známa)

- ďalšie typy fistúl (abnormálne spojenie medzi rôznymi orgánmi v tele alebo medzi kožou a nižšie uloženými štruktúrami ako je hrdlo a priedušnica). Príznaky budú závisieť od toho, kde sa fistula nachádza. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte nové alebo neobvyklé príznaky, ako je kašeľ pri prehltaní
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie)

**Pri podávaní tohto lieku v kombinácii s pembrolizumabom sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:**

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- zmeny v testoch moču na proteín (vysoká hladina) a infekcie močových ciest (zvýšená frekvencia močenia a bolesť pri močení)
- nízka hladina krvných doštičiek v krvi, ktorá môže viesť k modrinám a problémom s hojením rán
- zníženie počtu bielych krviniek
- zníženie počtu červených krviniek
- znížená aktivita štítnej žľazy (únava, prírastok hmotnosti, zápcha, pocit chladu, suchá koža) a zmeny vo výsledkoch krvných testov na hormón stimulujúci štítnu žľazu (vysoká hladina)
- zmeny vo výsledkoch krvných testov na hladinu vápnika (nízka hladina)
- zmeny vo výsledkoch krvných testov na hladinu draslíka (nízka hladina)
- zmeny vo výsledkoch krvných testov na hladinu cholesterolu (vysoká hladina)
- zmeny vo výsledkoch krvných testov na hladinu horčíka (nízka hladina)
- strata chuti do jedla alebo úbytok hmotnosti
- pocit závratu
- bolesť hlavy
- bolesť chrbta
- suché, boľavé alebo zapálené ústa, nezvyčajné vnímanie chuti
- krvácanie (najčastejšie krvácanie z nosa, ale aj iné druhy krvácania, ako je krv v moči, modriny, krvácanie z ďasien alebo črevnej steny)
- vysoký krvný tlak
- zachrípnutý hlas
- pocit nevoľnosti (nauzea) a pocit na vracanie (vracanie), zápcha, hnačka, bolesť brucha
- zvýšenie hladiny amylázy (enzým podieľajúci sa na trávení)
- zvýšenie hladiny lipázy (enzým podieľajúci sa na trávení)
- zmeny vo výsledkoch krvných testov na funkciu pečene
- zmeny vo výsledkoch krvných testov na funkciu obličiek
- začervenanie, bolesť a opuch kože na rukách a chodidlách (palmárno-plantárna erytrodysestézia)
- vyrážka
- bolesť kĺbov alebo svalov
- pocit veľkej únavy alebo slabosti
- opuch nôh.

### **Časté** (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- strata telesných tekutín (dehydratácia)
- problémy so spánkom
- búšenie srdca
- nízky krvný tlak
- krvné zrazeniny v pľúcach (problémy s dýchaním, bolesť v hrudníku)
- zápal pankreasu,
- pocit nadúvania alebo nadmerné vetry
- porucha trávenia
- zápal žlčníka
- vypadávanie vlasov
- zlyhanie obličiek
- pocit choroby,
- zápal hrubého čreva (kolitída)
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami
- prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev

### **Menej časté** (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100)

- bolesť hlavy, pocit zmätenosti, záchvaty a zmeny vo videní
- prejavy mŕtvice vrátane pocitu necitlivosti alebo slabosti na jednej strane tela, závažná bolesť hlavy, záchvaty, zmätenosť, problémy s rečou, zmeny vo videní alebo pocit závratu
- minimŕtvica
- prejavy srdcového problému vrátane bolesti alebo tlaku v hrudníku, bolesť v rukách, chrbte, krku alebo čelusti, dýchavičnosť, rýchla alebo nepravidelná srdcová frekvencia, kašeľ, zmodranie pier alebo prstov a pocit veľkej únavy
- závažné problémy s dýchaním a bolesť v hrudníku spôsobené únikom vzduchu z pľúc do hrudníka, takže pľúca sa nemôžu nafúknuť
- bolestivá infekcia alebo podráždenie v blízkosti konečníka
- análna fistula (malý kanálik, ktorý sa vytvorí medzi konečníkom a okolitou kožou),
- zlyhanie pečene alebo prejavy poškodenia pečene vrátane žltej kože alebo zožltnutia očných bielok (žltáčka) alebo ospalosť, zmätenosť, slabá koncentrácia
- suchá koža, zhrubnutie a svrbenie kože
- problémy s hojením rán

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať LENVIMU**

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a každom blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo LENVIMA obsahuje**

- Liečivo je lenvatinib

- LENVIMA 4 mg tvrdé kapsuly: - Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg lenvatinibu (ako mesilát).
- LENVIMA 10 mg tvrdé kapsuly: - Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenvatinibu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú uhličitan vápenatý, manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, mastenec. Puzdro kapsuly obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172). Potlačová farba obsahuje šelak, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný, propylénglykol.

#### **Ako vyzerá LENVIMA a obsah balenia**

- 4 mg kapsula má žltočervené telo a žltočervené viečko, s dĺžkou približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečkua, „LENV 4 mg“ na tele.
- 10 mg kapsula má žlté telo a žltočervené viečko, s dĺžkou približne 14,3 mm, s čiernym označením „C“ na viečkua, „LENV 10 mg“ na tele.
- Kapsuly sú dostupné v polyamid/hliník/PCV blistroch uzavretých pretlačovacou hliníkovou fóliou v škatuli po 30, 60 alebo 90 tvrdých kapsulách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Eisai 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)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.