

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LENVIMA 4 mg trde kapsule
LENVIMA 10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

LENVIMA 4 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

LENVIMA 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

LENVIMA 4 mg trde kapsule

Rumenkastordeče telo kapsule in rumenkastordeč pokrovček kapsule, kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »E« na pokrovčku kapsule in »LENV 4 mg« na telesu kapsule.

LENVIMA 10 mg trde kapsule

Rumeno telo kapsule in rumenkastordeč pokrovček kapsule, kapsula je dolga približno 14,3 mm in ima s črnim črnilom izpisano oznako »E« na pokrovčku kapsule in »LENV 10 mg« na telesu kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Diferencirani karcinom ščitnice (DTC)

Zdravilo LENVIMA kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, lokalno napredujočim ali metastatičnim, diferenciranim (papilarnim/folikularnim/Hürthle-celičnim) karcinomom ščitnice (DTC - differentiated thyroid carcinoma), odpornim proti radioaktivnemu jodu (RAI - refractory to radioactive iodine).

Hepatocelularni karcinom (HCC)

Zdravilo LENVIMA kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC - hepatocellular carcinoma), ki predhodno niso bili sistemsko zdravljeni (glejte poglavje 5.1)

Karcinom endometrija (EC)

Zdravilo LENVIMA v kombinaciji s pembrolizumabom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnic z napredujočim ali ponavljajočim se karcinomom endometrija (EC – *endometrial carcinoma*), ki imajo

napredovanje bolezni ob zdravljenju ali po predhodnem zdravljenju z zdravili na osnovi platine, ki je bilo bodisi pred- ali pooperativno, in niso primerne za kirurško zdravljenje ali obsevanje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom LENVIMA mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku.

Pred kakršno koli prekinitvijo zdravljenja z lenvatinibom ali zmanjšanjem njegovega odmerka je treba uvesti najboljšo medicinsko obravnavo (t.j. zdravljenje ali terapijo) navzee, bruhanja in driske; toksičnost za prebavila je treba zdraviti aktivno, da se zmanjša tveganje razvoja ledvične okvare ali odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ki ga ne more vzeti v naslednjih 12 urah, naj tisti odmerek preskoči in ob običajnem času uporabe vzame naslednji odmerek.

Zdravljenje naj se nadaljuje, dokler je vidna klinična korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Diferencirani karcinom ščitnice (DTC)

Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 24 mg (dve 10-mg kapsuli in ena 4-mg kapsula) enkrat na dan. Dnevni odmerek naj se spreminja po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti.

Prilagajanje odmerka in ukinitiv pri DTC

Zaradi obvladovanja neželenih učinkov utegnejo biti potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditev odmerka ali ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom (glejte poglavje 4.4). Blagi do zmerni neželeni učinki (npr. stopnje 1 ali 2) na splošno ne upravičijo prekinitve odmerjanja lenvatiniba, razen če jih bolnik ne more prenašati kljub optimalni obravnavi. Ob hudih neželenih učinkih (npr. stopnje 3) ali neželenih učinkih, ki jih bolnik ne more prenašati, je potrebna prekinitve odmerjanja lenvatiniba do izboljšanja neželenega učinka na stopnjo od 0 do 1 ali na izhodiščno stanje.

Pri toksičnostih, povezanih z lenvatinibom (glejte preglednico 4), naj se po tistem, ko neželeni učinek izzveni ali se izboljša na stopnjo od 0 do 1 ali v izhodišče, zdravljenje spet začne z zmanjšanim odmerkom lenvatiniba v skladu s preglednico 1.

| Preglednica 1 Spremembe odmerka od priporočenega dnevnega odmerka lenvatiniba pri bolnikih z DTC^a | | |
|---|--|---------------------------------------|
| Raven odmerka | Dnevni odmerek | Število kapsul |
| Priporočeni dnevni odmerek | 24 mg peroralno enkrat na dan | dve 10-mg kapsuli in ena 4-mg kapsula |
| Prvo zmanjšanje odmerka | 20 mg peroralno enkrat na dan | dve 10-mg kapsuli |
| Drugo zmanjšanje odmerka | 14 mg peroralno enkrat na dan | ena 10-mg kapsula in ena 4-mg kapsula |
| Tretje zmanjšanje odmerka | 10 mg peroralno enkrat na dan ^a | ena 10-mg kapsula |
| ^a : Nadaljnja zmanjševanja odmerka se presoajajo za vsakega bolnika posebej, ker je za odmerke, manjše od 10 mg, na voljo malo podatkov. | | |

Zdravljenje je treba prekiniti v primeru življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4), z izjemo laboratorijskih nenormalnosti, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne; v tem primeru jih obravnavajte kot hude neželene učinke (npr. stopnje 3).

Hepatocelularni karcinom

Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 8 mg (dve 4 mg kapsuli) enkrat na dan za bolnike s telesno maso < 60 kg in 12 mg (tri 4 mg kapsule) enkrat na dan za bolnike s telesno maso ≥ 60 kg.

Prilagoditve odmerkov opravimo le po opaženih toksičnostih in ne zaradi spremembe telesne mase med zdravljenjem. Dnevni odmerek naj se spreminja po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti.

Prilagajanje odmerka in ukinitiv pri HCC

Zaradi obvladovanja nekaterih neželenih učinkov utegnejo biti potrebne prekinitve odmerjanja, prilagoditev odmerka ali ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom. Blagi do zmerni neželeni učinki (npr. stopnje 1 ali 2) na splošno ne upravičijo prekinitve odmerjanja lenvatiniba, razen če jih bolnik ne more prenašati kljub optimalni obravnavi. Za toksičnosti, povezane z lenvatinibom, glejte preglednico 4. Podrobni podatki za spremljanje, prilagoditev odmerka in ukinitiv zdravljenja so v preglednici 2.

| Preglednica 2 Spremembe odmerka od priporočenega dnevnega odmerka lenvatiniba pri bolnikih s HCC | | | |
|--|--|--|--|
| Začetni odmerek | | ≥ 60 kg TM 12 mg (tri 4-mg kapsule peroralno enkrat na dan) | < 60 kg TM 8 mg (dve 4-mg kapsuli peroralno enkrat na dan) |
| Vztrajne in nevzdržne toksičnosti stopnje 2 ali 3^a | | | |
| Neželeni učinek | Prilagoditev | Prilagojen odmerek^b (≥ 60 kg TM) | Prilagojen odmerek^b (< 60 kg TM) |
| Prvi pojav ^c | prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče ^d | 8 mg (dve 4-mg kapsuli) peroralno enkrat na dan | 4 mg (ena 4-mg kapsula) peroralno enkrat na dan |
| Drugi pojav (enak učinek ali nov učinek) | prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče ^d | 4 mg (ena 4-mg kapsula) peroralno enkrat na dan | 4 mg (ena 4-mg kapsula) peroralno vsak drugi dan |
| Tretji pojav (enak učinek ali nov učinek) | prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče ^d | 4 mg (ena 4-mg kapsula) peroralno vsak drugi dan | ukinite |
| Življenjsko nevarne toksičnosti (stopnje 4): ukinite^e | | | |
| a. Pred prekinitvijo ali zmanjšanjem odmerka uvedite ukrepe za obvladovanje navzee, bruhanja ali driske. | | | |
| b. Odmerek zmanjšajte v korakih glede na predhodni odmerek (12 mg, 8 mg, 4 mg ali 4 mg vsak drugi dan). | | | |
| c. Hematološka toksičnost ali proteinurija: pri prvem pojavu prilagajanje odmerka ni potrebno. | | | |
| d. Pri hematološki toksičnosti se lahko odmerjanje ponovno začne, če se izboljša na stopnjo 2; pri proteinuriji odmerjanje nadaljujte, ko se izboljša na manj kot 2 g/24 ur. | | | |
| e. Razen pri nepravilnostih laboratorijskih vrednosti, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne, ki jih lahko obravnavamo kot resne neželene učinke stopnje 3. | | | |

Stopnje temeljijo na Skupnih terminoloških merilih za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events oziroma CTCAE) Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute oziroma NCI).

Karcinom endometrija (EC)

Priporočeni odmerek zdravila LENVIMA je 20 mg peroralno enkrat na dan, v kombinaciji s pembrolizumabom bodisi 200 mg vsake 3 tedne ali 400 mg vsakih 6 tednov, ki se daje v obliki intravenske infuzije s časom infundiranja 30 minut, do pojava nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1).

Za dodatne informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab.

Prilagajanje odmerka in ukinitve pri EC

Za toksičnosti, povezane z lenvatinibom, glejte preglednico 4. Pri dajanju zdravila LENVIMA v kombinaciji s pembrolizumabom prekinite, zmanjšajte odmerek ali ukinite zdravljenje z zdravilom LENVIMA, kot je primerno (glejte preglednico 3). Zdravljenje s pembrolizumabom zadržite ali ukinite v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab. Za pembrolizumab ni priporočenega zmanjšanja odmerkov.

| Preglednica 3 Spremembe odmerka od priporočenega dnevnega odmerka lenvatiniba pri bolnicah z EC^a | | |
|--|---|--|
| Začetni odmerek v kombinaciji s pembrolizumabom | | 20 mg peroralno enkrat na dan (dve 10-mg kapsuli) |
| Vztrajne in nevzdržne toksičnosti stopnje 2 ali 3 | | |
| Neželeni učinek | Prilagoditev | Prilagojen odmerek |
| Prvi pojav | prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče | 14 mg peroralno enkrat na dan (ena 10-mg kapsula + ena 4-mg kapsula) |
| Drugi pojav (enak učinek ali nov učinek) | prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče | 10 mg peroralno enkrat na dan (ena 10-mg kapsula) |
| Tretji pojav (enak učinek ali nov učinek) | prekinite, dokler se ne izboljša na stopnjo 0–1 ali izhodišče | 8 mg peroralno enkrat na dan (dve 4-mg kapsuli) |
| Življenjsko nevarne toksičnosti (stopnje 4): ukinite^b | | |
| a. Za odmerke pod 8 mg je na voljo malo podatkov. b. Zdravljenje je treba ukiniti v primeru življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4), razen laboratorijskih nenormalnosti, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne, in jih obravnavamo kot resne neželene učinke (npr. stopnje 3). | | |

| Preglednica 4 Neželeni učinki, zaradi katerih je potrebna sprememba odmerka lenvatiniba | | | |
|--|---|------------------|---|
| Neželeni učinek | Resnost | Ukrepanje | Zmanjšajte odmerek in spet začnite zdravljenje z lenvatinibom |
| hipertenzija | stopnja 3 (kljub optimalnemu antihipertenzivnemu zdravljenju) | prekinite | Izboljša se na stopnjo 0, 1 ali 2 Glejte podrobne smernice v preglednici 5 v poglavju 4.4. |
| | stopnja 4 | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| proteinurija | ≥ 2 g/24 ur | prekinite | Izboljša se na manj kot 2 g/24 ur. |

| Preglednica 4 Neželeni učinki, zaradi katerih je potrebna sprememba odmerka lenvatiniba | | | |
|--|--|------------------|--|
| Neželeni učinek | Resnost | Ukrepanje | Zmanjšajte odmerek in spet začnite zdravljenje z lenvatinibom |
| nefrotični sindrom | ----- | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| ledvična okvara ali odpoved | stopnja 3 | prekinite | Izboljša se na stopnjo 0-1 ali v izhodišče. |
| | stopnja 4* | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| disfunkcija srca | stopnja 3 | prekinite | Izboljša se na stopnjo 0-1 ali v izhodišče. |
| | stopnja 4 | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES)/sindrom reverzibilne posterioorne levkoencefalopatije (RPLS) | katera koli stopnja | prekinite | Ponoven začetek zdravljenja z zmanjšanim odmerkom pride v poštev, če se izboljša na stopnjo 0-1. |
| hepatotoksičnost | stopnja 3 | prekinite | Izboljša se na stopnjo 0-1 ali v izhodišče. |
| | stopnja 4* | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| arterijske tromboembolije | katera koli stopnja | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| krvavitev | stopnja 3 | prekinite | Izboljša se na stopnjo 0-1. |
| | stopnja 4 | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| GI perforacija ali fistula | stopnja 3 | prekinite | Izboljša se na stopnjo 0-1 ali v izhodišče. |
| | stopnja 4 | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| ne-GI fistula | stopnja 4 | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |
| podaljšanje intervala QT | > 500 ms | prekinite | Izboljša se na < 480 ms ali v izhodišče. |
| driska | stopnja 3 | prekinite | Izboljša se na stopnjo 0-1 ali v izhodišče. |
| | stopnja 4 (kljub medicinski obravnavi) | ukinite | Zdravljenja ne začnite znova. |

* Laboratorijske nenormalnosti stopnje 4, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne, lahko obravnavamo kot resne neželene učinke (npr. stopnje 3).

Posebne skupine bolnikov

DTC

Zdi se, da starejši bolniki, stari ≥ 75 let, ki pripadajo azijski rasi in imajo sočasne druge bolezni (na primer hipertenzijo in okvaro jeter ali ledvic) ali telesno maso, ki je manjša od 60 kg, slabše prenašajo lenvatinib (glejte poglavje 4.8). Vsi bolniki razen tistih, ki imajo hudo okvaro jeter ali ledvic (glejte v nadaljevanju), naj začnejo z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 24 mg, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja na podlagi prenašanja vsakega bolnika posebej.

HCC

Zdi se, da bolniki, stari ≥ 75 let, ki pripadajo beli rasi ali so ženskega spola ali bolniki s slabšo okvaro jeter v izhodišču (rezultat Child-Pugh A 6 v primerjavi z rezultatom 5), slabše prenašajo lenvatinib.

Vsi bolniki s HCC razen tistih, ki imajo zmerno in hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic, naj začnejo z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 8 mg (dve 4-mg kapsuli) za bolnike s telesno maso < 60 kg oz. 12 mg (tri 4-mg kapsule) za bolnike s telesno maso ≥ 60 kg, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja na podlagi prenašanja vsakega bolnika posebej.

Bolniki s hipertenzijo

Krvni tlak mora biti pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan, med zdravljenjem pa ga je treba redno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolniki z okvaro jeter

DTC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek 14 mg enkrat na dan. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Glejte tudi poglavje 4.8.

HCC

V populacijah bolnikov z blago jetrno okvaro (Child-Pugh A), vključenih v študijo HCC, prilagoditev odmerka na podlagi jetrne funkcije ni bila potrebna. Razpoložljivih podatkov pri bolnikih s HCC z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) je zelo malo in ne zadostujejo za priporočilo glede odmerjanja. Pri teh bolnikih je priporočljivo natančno spremljanje celotne varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Lenvatiniba niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

EC

Za kombinacijo lenvatiniba in pembrolizumaba pri bolnikih z okvaro jeter je na voljo malo podatkov. Prilagoditev začetnega odmerka te kombinacije na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek lenvatiniba 10 mg enkrat na dan. Za odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka.

Bolniki z okvaro ledvic

DTC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 14 mg enkrat na dan. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.8).

HCC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Razpoložljivi podatki pri bolnikih s HCC in hudo okvaro ledvic ne zadostujejo za priporočilo glede odmerjanja.

EC

Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 10 mg lenvatiniba enkrat na dan. Za odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Starejša populacija

Prilagoditev začetnega odmerka glede na starost ni potrebna. O uporabi pri bolnikih, starih 75 let ali več, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lenvatiniba pri otrocih, starih od 2 do < 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Lenvatinib se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, zaradi pomislekov glede varnosti, ugotovljenih v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

Rasa

Prilagoditev začetnega odmerka glede na raso ni potrebna (glejte poglavje 5.2). O uporabi pri bolnikih, ki ne pripadajo beli ali azijski rasi, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 4.8).

Način uporabe

Lenvatinib je namenjen za peroralno uporabo. Kapsule je treba jemati vsak dan ob približno istem času, bodisi s hrano bodisi brez nje (glejte poglavje 5.2). Skrbniki bolnikov ne smejo odpirati kapsul, da se izognejo večkratnemu izpostavljanju vsebini kapsul.

Kapsule lenvatiniba se lahko pogoltnejo cele z nekaj vode ali se dajejo kot suspenzija, ki se pripravi tako, da se cela kapsula (cele kapsule) dispergira (dispergirajo) v vodi, jabolčnem soku ali mleku. Suspenzija se lahko daje peroralno ali po cevki za hranjenje. Če se suspenzija daje po cevki za hranjenje, jo je treba pripraviti z vodo (glejte poglavje 6.6 za pripravo in dajanje suspenzije).

Če se suspenzija lenvatiniba ne uporabi takoj po pripravi, se ta lahko hrani v pokriti posodi, vendar obvezno v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur. Ko se suspenzija vzame iz hladilnika, jo je treba pred uporabo približno 30 sekund stresati. Če se suspenzija ne uporabi v 24 urah, jo je treba zavreči.

Za uporabo v kombinaciji s pembrolizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za pembrolizumab.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipertenziji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak (KT) naj bo pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan in, če je za bolnike znano, da imajo zvišan KT, naj bodo vsaj 1 teden pred zdravljenjem z lenvatinibom na stabilnem odmerku antihipertenzivne terapije. Poročali so o resnih zapletih slabo nadzorovane hipertenzije, vključno z disekcijo aorte. Zgodnje odkrivanje in učinkovito zdravljenje hipertenzije sta pomembna, da se kar najbolj zmanjša potreba po prekinitvah in zmanjševanjih odmerjanja lenvatiniba. Antihipertenzivna zdravila je treba začeti dajati, takoj ko je zvišan KT potrjen. KT je treba spremljati po 1 tednu zdravljenja z lenvatinibom, nato prva 2 meseca vsaka 2 tedna in zatem enkrat na mesec. Izbiro antihipertenzivnega zdravljenja je treba pri vsakem bolniku prilagoditi njegovim kliničnim okoliščinam in ravnati v skladu s standardno medicinsko prakso. Pri osebah s predhodno normalnim KT, je treba takrat, ko opazimo zvišan KT, začeti z monoterapijo z eno od skupin antihipertenzivnih zdravil. Pri tistih bolnikih, ki že jemljejo antihipertenzivno zdravilo, je treba zvečati odmerek tega zdravila, če je to primerno, ali dodati eno ali več zdravil iz druge skupine antihipertenzivov. Po potrebi zdravite hipertenzijo po priporočilih v preglednici 5.

| Preglednica 5 Priporočila za zdravljenje hipertenzije | |
|---|---|
| Raven krvnega tlaka (KT) | Priporočeno ukrepanje |
| sistolični KT ≥ 140 mmHg do < 160 mmHg ali diastolični KT ≥ 90 mmHg do < 100 mmHg | Nadaljujte z lenvatinibom in začnite z antihipertenzivnim zdravljenjem, če ga bolnik še ne prejema. ALI Nadaljujte z lenvatinibom in zvečajte odmerek trenutnega antihipertenzivnega zdravila ali uvedite dodatno antihipertenzivno zdravilo. |
| sistolični KT ≥ 160 mmHg ali diastolični KT ≥ 100 mmHg kljub optimalni antihipertenzivni terapiji | 1. Prekinite zdravljenje z lenvatinibom. 2. Ko je sistolični KT ≤ 150 mmHg, diastolični KT ≤ 95 mmHg, bolnik pa je že vsaj 48 ur na stabilnem odmerku antihipertenzivne terapije, spet začnite dajati lenvatinib v zmanjšanem odmerku (glejte poglavje 4.2). |
| življenjsko nevarne posledice (maligna hipertenzija, nevrološki deficit ali hipertenzivna kriza) | Indicirana je urgentna intervencija. Ukinite lenvatinib in začnite z ustreznim zdravljenjem. |

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo lenvatiniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Proteinurija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o proteinuriji, ki se navadno pojavi kmalu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Beljakovine v urinu je treba redno spremljati. Če z urinskim testnim lističem odkrijemo proteinurijo $\geq 2+$, bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so uporabljali lenvatinib, so poročali o primerih nefrotičnega sindroma. V primeru nefrotičnega sindroma je treba lenvatinib ukiniti.

Hepatotoksičnost

Z jetri povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih z DTC, zdravljenih z lenvatinibom, vključujejo zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in bilirubina v krvi. Pri bolnikih z DTC, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o odpovedi jeter in akutnem hepatitisu ($< 1\%$; glejte poglavje 4.8). O primerih odpovedi jeter so na splošno poročali pri bolnikih s progresivno metastatsko jetrno boleznijo.

Pri bolnikih s HCC, zdravljenih z lenvatinibom v preskušanju REFLECT, so poročali o večji pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z jetri, vključno z jetrno encefalopatijo in odpovedjo jeter (vključno s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8) v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s sorafenibom. Bolniki s hujšo jetrno okvaro in/ali večjim bremenom tumorja jeter v izhodišču so imeli večje tveganje za razvoj jetrne encefalopatije in odpovedi jeter. Jetrna encefalopatija se je pogosteje pojavila pri bolnikih, starih 75 let ali več. Približno polovico dogodkov odpovedi jeter in eno tretjino dogodkov jetrne encefalopatije so zabeležili pri bolnikih z napredovanjem bolezni.

Podatkov pri bolnikih s HCC z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) je zelo malo, podatkov pri bolnikih s HCC s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) pa trenutno ni. Ker se lenvatinib pretežno izloča s presnovo v jetrih, se pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro pričakuje večja izpostavljenost.

Z jetri povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnicah z EC, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, vključujejo zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST). Pri bolnicah z EC, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, so poročali o odpovedi jeter in hepatitisu ($< 1\%$; glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočljivo natančno spremljanje celotne varnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Teste funkcije jeter je treba spremljati pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa prva 2 meseca vsaka 2 tedna in nato enkrat na mesec. Bolnike s HCC je treba spremljati glede poslabšanja delovanja jeter, vključno z jetrno encefalopatijo. V primeru hepatotoksičnosti bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Ledvična odpoved in okvara

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o okvari in odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Ugotovili so, da je bil primarni dejavnik tveganja dehidracija in/ali hipovolemija zaradi toksičnosti za prebavila. Toksičnost za prebavila je treba aktivno obvladovati, da se zmanjša tveganje nastanka okvare ledvic ali odpovedi ledvic. Morda bodo potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Če imajo bolniki hudo okvaro ledvic, je treba prilagoditi začetni odmerek lenvatiniba (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Driska

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so pogosto poročali o driski. Običajno se pojavi zgodaj v poteku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Začeti moramo takojšnjo medicinsko obravnavo driske, da preprečimo dehidracijo. Lenvatinib je treba ukiniti v primeru driske stopnje 4, ki vztraja kljub medicinski obravnavi.

Disfunkcija srca

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o srčnem popuščenju (< 1 %) in zmanjšani frakciji iztisa levega prekata (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih simptomov ali znakov dekompenzacije srca, ker bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitvev odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (Posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES) / Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome - RPLS)

O sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, znan tudi kot RPLS) so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom (< 1 %; glejte poglavje 4.8). PRES je nevrološka bolezen, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnim napadom, letargijo, zmedenostjo, spremenjenim duševnim stanjem, slepoto in drugimi motnjami vida ali nevrološkimi motnjami. Lahko je prisotna blaga do huda hipertenzija. Za potrditev diagnoze PRES je potrebno slikanje z magnetno resonanco. Uvesti je treba primerne ukrepe za obvladanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z znaki ali simptomi PRES bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitvev odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Arterijske tromboembolije

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o arterijskih tromboembolijah (cerebrovaskularni insult, tranzitorna ishemična ataka (TIA) in miokardni infarkt) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih arterijsko tromboembolijo, lenvatiniba niso proučevali, zato ga je treba pri takih bolnikih uporabljati previdno. Odločitev o zdravljenju je treba sprejeti na podlagi ocene razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. Po arterijskem trombotičnem dogodku je treba lenvatinib ukiniti.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem lenvatiniba in še en mesec po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Trenutno ni znano, ali lenvatinib v kombinaciji s peroralnimi kontraceptivi zvečuje tveganje tromboemboličnih dogodkov.

Krvavitve

V kliničnih preskušanjih so se pojavile resne krvavitve, povezane s tumorjem, vključno s smrtnimi hemoragičnimi dogodki, o njih so poročali tudi v izkušnjah po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.8). Pri nadzoru po prihodu zdravila na trg so ugotavljali resne in smrtne krvavitve karotidnih arterij pogosteje pri bolnikih z anaplastičnim tireoidnim karcinomom (ATC) kot pri DTC ali drugih vrstah tumorjev. Treba je oceniti stopnjo tumorske invazije/infiltracije večjih krvnih žil (npr. karotidnih arterij) zaradi možnega tveganja resne krvavitve, povezane z zmanjšanjem tumorske mase/nekrozo tumorja po zdravljenju z lenvatinibom. Nekateri primeri krvavitev so se pojavili sekundarno zaradi zmanjšanja tumorske mase in nastanka fistule, npr. traheo-ezofagealnih fistul. O primerih smrtnih znotrajlobanjskih krvavitev so poročali pri nekaterih bolnikih z zasevki v možganih ali brez njih. Poročali so tudi o krvavitvah drugje, ne v možganih (npr. v traheji, intraabdominalno, v pljučih). Poročali so o enem primeru krvavitve jetrnega tumorja s smrtnim izidom pri bolniku s HCC.

Pred začetkom zdravljenja bolnikov z jetrno cirozo z lenvatinibom je treba v skladu s standardom oskrbe opraviti pregled glede prisotnosti ezofagealnih varic in njihovo zdravljenje.

V primeru krvavitve bodo mogoče potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitvev odmerjanja (glejte poglavje 4.2, preglednica 3).

Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o gastrointestinalni perforaciji ali fistulah (glejte poglavje 4.8). Pri večini primerov so gastrointestinalna perforacija in fistule nastale pri bolnikih z dejavniki tveganja, na primer predhodno operacijo ali radioterapijo. V primeru gastrointestinalne perforacije ali fistule bodo morda potrebne prekinitve, prilagoditve ali ukinitvev odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Ne-gastrointestinalna fistula

Kadar se bolniki zdravijo z lenvatinibom, se lahko pri njih zveča tveganje nastanka fistul. V kliničnih preskušanjih in izkušnjah po prihodu zdravila na trg so opazili primere nastanka ali zvečanja fistul, ki so zajeli druge dele telesa, ne želodca ali črevesja (npr. trahealne, traheo-ezofagealne, ezofagealne, kožne fistule in fistule ženskih spolovil). Poleg tega so poročali o pnevmotoraksu, z jasnimi dokazi bronhoplevralne fistule in brez njih. O nekaterih primerih fistul in pnevmotoraksa so poročali v povezavi z regresijo tumorja ali nekrozo. Predhodna operacija in zdravljenje z obsevanjem sta lahko dejavnika tveganja, ki prispevata k nastanku fistul. Pljučne metastaze lahko prav tako zvečujejo tveganje pnevmotoraksa. Lenvatiniba ne smemo začeti dajati bolnikom s fistulo, da se izognemo poslabšanju, trajno pa ga moramo ukiniti pri bolnikih s prizadetostjo ezofagealnega ali traheobronhialnega trakta in kakršno koli fistulo stopnje 4 (glejte poglavje 4.2); o uporabi prekinitve ali zmanjšanja odmerjanja za zdravljenje drugih dogodkov je na voljo malo podatkov, vendar so v nekaterih primerih opazili poslabšanje, zato je potrebna previdnost. Lenvatinib, tako kot druga zdravila iste skupine, lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran.

Podaljšanje intervala QT

O podaljšanju intervala QT/QTc so pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). Elektrokardiogram je treba spremljati v izhodišču in v rednih presledkih ves čas zdravljenja pri vseh bolnikih, posebno pa moramo biti pozorni na tiste s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim popuščanjem srca, z bradiaritmijami in pri tistih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, vključno z antiaritmiki skupin Ia in III. Dajanje lenvatiniba je treba prekiniti, če se razvije podaljšanje intervala QT > 500 ms. Lenvatinib je treba spet začeti dajati v zmanjšanem odmerku, ko se podaljšanje intervala QTc vrne na < 480 ms ali izhodiščno vrednost.

Motnje elektrolitov, na primer hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija, zvečujejo tveganje podaljšanja intervala QT, zato moramo spremljati in popraviti motnje elektrolitov pri vseh bolnikih, preden začnemo z zdravljenjem. Med zdravljenjem je treba v rednih časovnih presledkih spremljati elektrolite (magnezij, kalij in kalcij). Raven kalcija v krvi je treba spremljati vsaj enkrat na mesec in med zdravljenjem z lenvatinibom kalcij po potrebi nadomeščati. Po potrebi je treba prekiniti odmerjanje lenvatiniba ali odmerek prilagoditi, odvisno od resnosti, prisotnosti sprememb EKG in trdovratnosti hipokalcemije.

Okvara supresije hormona tirotropin / disfunkcija ščitnice

Pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, so poročali o hipotiroidizmu (glejte poglavje 4.8). Funkcijo ščitnice je treba spremljati pred začetkom, nato pa v rednih presledkih ves čas zdravljenja z lenvatinibom. Hipotiroidizem je treba zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso, da se vzdržuje evtiroidno stanje.

Lenvatinib oslabi eksogeno supresijo ščitnice (glejte poglavje 4.8). Raven hormona tirotropin (thyroid stimulating hormone ali TSH) je treba redno spremljati in prilagoditi dajanje ščitničnega hormona tako, da bo TSH dosegel ustrezno raven v skladu z bolnikovim terapevtskim ciljem.

Zapleti pri celjenju ran

Formalnih študij o učinku lenvatiniba na celjenje ran niso izvedli. Pri bolnikih, ki so prejeli lenvatinib, so poročali o slabšem celjenju ran. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen večji kirurški poseg, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z lenvatinibom. Klinične izkušnje o času ponovne uvedbe lenvatiniba po večjem kirurškem posegu so omejene. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja z lenvatinibom po večjem kirurškem posegu mora zato temeljiti na klinični presoji, ali se rane primerno celijo.

Osteonekroza čeljusti (osteonecrosis of the jaw – ONJ)

Pri bolnikih, ki so prejeli lenvatinib, so poročali o primerih ONJ. O nekaterih primerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli predhodno ali sočasno zdravljenje s protiresorpcijskimi zdravili za kosti, in/ali drugimi zaviralci angiogeneze, npr. bevacizumabom, zaviralci tirozin kinaze, zaviralci mTOR. Pri sočasni ali zaporedni uporabi lenvatiniba s protiresorpcijskimi zdravili in/ali drugimi zaviralci angiogeneze je zato potrebna previdnost.

Znan dejavnik tveganja so invazivni zobozdravstveni posegi. Pred zdravljenjem z lenvatinibom je treba razmisliti o zobozdravniškem pregledu in ustrezni preventivni zobozdravstveni oskrbi. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ali prejemajo intravenske difosfonate, se je treba po možnosti izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom (glejte poglavje 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Za bolnike, ki niso bele ali azijske rase, in za bolnike, stare 75 let ali več, je na voljo malo podatkov. Lenvatinib se mora pri takih bolnikih uporabljati previdno, saj bolniki, ki pripadajo azijski rasi, in starejši bolniki lenvatinib slabše prenašajo (glejte poglavje 4.8).

Ni podatkov o uporabi lenvatiniba takoj po sorafenibu ali drugih zdravilih proti raku in lahko obstaja možno tveganje aditivnih toksičnosti, če med terapijami ni ustreznega obdobja izpiranja. Najkrajše obdobje izpiranja v kliničnih preskušanjih je bilo obdobje 4 tednov.

Bolniki z ECOG PS ≥ 2 so bili izključeni iz kliničnih študij (razen karcinoma ščitnice).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na lenvatinib

Kemoterapevtiki

Sočasna uporaba lenvatiniba, karboplatina in paklitaksela ni značilno vplivala na farmakokinetiko katere koli od teh treh snovi.

Učinek lenvatiniba na druga zdravila

Klinična študija o medsebojnem delovanju zdravil (DDI – *drug-drug interaction*) pri bolnikih z rakom je pokazala, da se plazemske koncentracije midazolama (občutljivega substrata CYP3A in Pgp) v prisotnosti lenvatiniba ne spremenijo. Zato med lenvatinibom in drugimi substrati CYP3A/Pgp ni pričakovati pomembnega medsebojnega delovanja.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z lenvatinibom in še vsaj en mesec po končanem zdravljenju ne zanosijo in naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Trenutno ni znano, ali lenvatinib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato naj ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lenvatiniba pri nosečnicah ni na voljo. Lenvatinib je bil toksičen za zarodke in teratogen, ko so ga dajali podganam in kuncem (glejte poglavje 5.3).

Lenvatinib naj se med nosečnostjo ne uporablja, če to ni nujno potrebno in le po skrbni presoji nujnosti zdravljenja za mater in tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se lenvatinib izloča v materino mleko. Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke ali dojenčke ni mogoče izključiti, zato je lenvatinib med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki pri ljudeh niso znani. Vendar so pri podganah, psih in opicah opazili toksičnost za moda in jajčnike (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Lenvatinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, in to zaradi neželenih učinkov, kot sta utrujenost in omotica. Bolniki, ki opazijo te simptome, naj bodo pri vožnji in upravljanju s stroji previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

DTC

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo (pojavljajo se pri ≥ 30 % bolnikov), so hipertenzija (68,6 %), driska (62,8 %), zmanjšan apetit (51,5 %), hujšanje (49,1 %), utrujenost (45,8 %), navzea (44,5 %), proteinurija (36,9 %), stomatitis (35,8 %), bruhanje (34,5 %), disfonija (34,1 %), glavobol (34,1 %) in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPE) (32,7 %). Hipertenzija in proteinurija se navadno pojavita kmalu po začetku zdravljenja z lenvatinibom (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Večina neželenih učinkov stopnje 3 do 4 se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja, razen driske, ki se je pojavljala ves čas zdravljenja, in hujšanja, ki je sčasoma postajalo čedalje izrazitejše.

Najpomembnejši resni neželeni učinki so bili odpoved in okvara ledvic (2,4 %), arterijska tromboembolija (3,9 %), srčno popuščanje (0,7 %), krvavitev v znotrajlobanjski tumor (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), odpoved jeter (0,2 %) in arterijske tromboembolije (cerebrovaskularni insult (1,1 %), tranzitorna ishemična ataka (0,7 %) in miokardni infarkt (0,9 %)).

Pri 452 bolnikih z DTC, odpornim proti RAI, sta bila ukrepa, ki so ju uporabili pri neželenih učinkih, zmanjšanje odmerka oziroma ukinitve zdravljenja pri 63,1 % oziroma 19,5 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili zmanjšanje odmerka (pri ≥ 5 % bolnikov), so bili hipertenzija, proteinurija, driska, utrujenost, PPE, hujšanje in zmanjšan apetit. Neželeni učinki, ki so najpogosteje

povzročili ukinitiv lenvatiniba, so bili proteinurija, astenija, hipertenzija, cerebrovaskularni insult, driska in pljučna embolija.

HCC

Najpogostejši neželeni učinki (pojavljajo se pri ≥ 30 % bolnikov) so hipertenzija (44,0 %), driska (38,1 %), zmanjšan apetit (34,9 %), utrujenost (30,6 %) in hujšanje (30,4 %).

Najpomembnejši resni neželeni učinki so bili jetrna odpoved (2,8 %), jetrna encefalopatija (4,6 %), krvavitev iz ezofagealnih varic (1,4 %), možganska krvavitev (0,6 %), arterijski tromboembolični dogodki (2,0 %), vključno z miokardnim infarkt (0,8 %), cerebralni infarkt (0,4 %) in cerebrovaskularni insult (0,4 %) ter dogodki ledvične odpovedi/okvare (1,4 %). Pri bolnikih s HCC je bila večja pojavnost zmanjšane števila nevtrofilcev (8,7 % pri lenvatinibu v primerjavi z drugimi tipi tumorjev brez HCC (1,4 %)), ki ni bila povezana z okužbo, sepsa ali bakterijskim peritonitisom.

Pri 496 bolnikih s HCC je bil odmerek spremenjen (prekinitiv ali zmanjšanje) pri 62,3 %, zdravljenje pa ukinjeno pri 20,2 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so najpogosteje privedli do sprememb odmerka (pri ≥ 5 % bolnikov), so bili zmanjšan apetit, driska, proteinurija, hipertenzija, utrujenost, PPE in zmanjšano število trombocitov. Neželeni učinki, ki so najpogosteje privedli do ukinitve zdravljenja z lenvatinibom, so bila jetrna encefalopatija, utrujenost, povečan bilirubin v krvi, proteinurija in jetrna odpoved.

EC

Varnost lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom je bila ocenjena pri 530 bolnicah z napredovalim EC, ki prejema 20 mg lenvatiniba enkrat na dan in 200 mg pembrolizumaba vsake 3 tedne. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 20 % bolnic) neželeni učinki so bili hipertenzija (63 %), driska (57 %), hipotiroidizem (56 %), navzea (51 %), zmanjšan apetit (47 %), bruhanje (39 %), utrujenost (38 %), hujšanje (35 %), artralgijska (33 %), proteinurija (29 %), zaprtje (27 %), glavobol (27 %), okužba sečil (27 %), disfonija (25 %), bolečine v trebuhu (23 %), astenija (23 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (23 %), stomatitis (23 %), anemija (22 %) in hipomagnezija (20 %).

Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 5 % bolnic) hudih (stopnje ≥ 3) neželeni učinki so bili hipertenzija (37,2 %), hujšanje (9,1 %), driska (8,1 %), zvišana lipaza (7,7 %), zmanjšan apetit (6,4 %), astenija (6 %), utrujenost (6 %), hipokaliemija (5,7 %), anemija (5,3 %) in proteinurija (5,1 %).

Zaradi neželenega učinka je bilo zdravljenje z lenvatinibom ukinjeno pri 30,6 % bolnic, zdravljenje z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom pa pri 15,3 % bolnic. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 1 % bolnic) neželeni učinki, zaradi katerih je bila potrebna ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom, so bili hipertenzija (1,9 %), driska (1,3 %), astenija (1,3 %), zmanjšan apetit (1,3 %), proteinurija (1,3 %) in hujšanje (1,1 %).

Prekinitiv odmerjanja lenvatiniba zaradi neželenega učinka je bila potrebna pri 63,2 % bolnic. Prekinitiv odmerjanja lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom zaradi neželenega učinka je bila potrebna pri 34,3 % bolnic. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 5 % bolnic) neželeni učinki, zaradi katerih je bila potrebna prekinitiv odmerjanja lenvatiniba, so bili hipertenzija (12,6 %), driska (11,5 %), proteinurija (7,2 %), bruhanje (7 %), utrujenost (5,7 %) in zmanjšan apetit (5,7 %).

Zmanjšanje odmerjanja lenvatiniba zaradi neželenih učinkov je bilo potrebno pri 67,0 % bolnic. Najpogostejši (pojavili so se pri ≥ 5 % bolnic) neželeni učinki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka lenvatiniba, so bili hipertenzija (16,2 %), driska (12,5 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (9,1 %), utrujenost (8,7 %), proteinurija (7,7 %), zmanjšan apetit (6,6 %), navzea (5,5 %), astenija (5,1 %) in hujšanje (5,1 %).

Seznam neželenih učinkov

Varnostni profil lenvatiniba kot monoterapije temelji na podatkih 452 bolnikov z DTC in 496 bolnikov s HCC, kar omogoča samo opis pogostih neželenih učinkov zdravila pri bolnikih z DTC in HCC. Neželeni učinki, predstavljeni v tem poglavju, temeljijo na podatkih o varnosti pri bolnikih z DTC in bolnikih z HCC (glejte poglavje 5.1).

Varnostni profil lenvatiniba kot kombiniranega zdravljenja temelji na podatkih 530 bolnic z EC, zdravljenih z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih pri DTC, HCC in EC ter o katerih so poročali pri uporabi lenvatiniba v obdobju po prihodu zdravila na trg, so navedeni v preglednici 6. Kategorija pogostnosti neželenih učinkov je najbolj konzervativna ocena pogostnosti v posameznih populacijah. Znani neželeni učinki, ki se pojavijo pri lenvatinibu ali dajanju posameznih komponent kombiniranega zdravljenja, se lahko pojavijo med zdravljenjem s temi zdravili v kombinaciji, čeprav o teh neželenih učinkih niso poročali v kliničnih študijah za kombinirano zdravljenje.

Za dodatne informacije o varnosti lenvatiniba, če se daje v kombinaciji, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno komponento kombiniranega zdravljenja (pembrolizumab).

Pogostnosti so opredeljene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom[§] | | |
|--|--|---|
| Organski sistem (terminologija MedDRA) | Lenvatinib kot monoterapija | Kombinacija s pembrolizumabom |
| Infekcijske in parazitske bolezni | | |
| Zelo pogosti | okužba sečil | okužba sečil |
| Občasni | perinealni absces | perinealni absces |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | |
| Zelo pogosti | trombocitopenija ^{a,†} limfopenija ^{a,†} levkopenija ^{a,†} nevtropenija ^{a,†} | trombocitopenija ^{a,†} limfopenija ^{a,†} levkopenija ^{a,†} nevtropenija ^{a,†} anemija |
| Občasni | infarkt vranice | |
| Bolezni endokrinega sistema | | |
| Zelo pogosti | hipotiroidizem zvišan hormon tirotropin v krvi ^{*,†} | hipotiroidizem zvišan hormon tirotropin v krvi* hipertiroidizem |
| Pogosti | | adrenalna insuficienca |
| Občasni | adrenalna insuficienca | |

| Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom[§] | | |
|--|--|--|
| Organski sistem (terminologija MedDRA) | Lenvatinib kot monoterapija | Kombinacija s pembrolizumabom |
| Presnovne in prehranske motnje | | |
| Zelo pogosti | hipokalciemija ^{*, ‡} | hipokalciemija ^{*, ‡} hipokaliemija [‡] |
| | hipokaliemija [‡] hiperholesterolemija ^{b, ‡} hipomagneziemija ^{b, ‡} | hiperholesterolemija ^{b, ‡} |
| | hujšanje | hipomagneziemija ^{b, ‡} hujšanje |
| | zmanjšan apetit | zmanjšan apetit |
| Pogosti | dehidracija | dehidracija |
| | | |
| | | |
| Psihiatrične motnje | | |
| Zelo pogosti | nespečnost | |
| Pogosti | | nespečnost |
| Bolezni živčevja | | |
| Zelo pogosti | omotica | omotica |
| | glavobol | glavobol |
| | disgevizija | disgevizija |
| Pogosti | cerebrovaskularni insult [†] | |
| Občasni | sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije | sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije |
| | monopareza | cerebrovaskularni insult [†] |
| | tranzitorna ishemična ataka | monopareza |
| | | tranzitorna ishemična ataka |
| Srčne bolezni | | |
| Pogosti | miokardni infarkt ^{e, †} | podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu |
| | srčno popuščanje | |
| | podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu | |
| | zmanjšanje iztisne frakcije | |
| Občasni | | miokardni infarkt ^{e, †} |
| | | srčno popuščanje |
| | | zmanjšanje iztisne frakcije |
| Žilne bolezni | | |
| Zelo pogosti | krvavitev ^{d, *, †} | krvavitev ^{d, *, †} |
| | hipertenzija ^{e, *} hipotenzija | hipertenzija ^{e, *} |
| | | |
| Pogosti | | hipotenzija |
| Neznana pogostnost | anevrizme in disekcije arterij | |

| Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom[§] | | |
|--|---|--|
| Organski sistem (terminologija MedDRA) | Lenvatinib kot monoterapija | Kombinacija s pembrolizumabom |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | |
| Zelo pogosti | disfonija | disfonija |
| Pogosti | pljučna embolija [†] | pljučna embolija [†] |
| Občasni | pnevmotoraks | pnevmotoraks |
| Bolezni prebavil | | |
| Zelo pogosti | driska | driska |
| | bolečina v prebavilih in trebuhu ^f | bolečina v prebavilih in trebuhu ^f |
| | bruhanje | bruhanje |
| | navzea | navzea |
| | vnetje v ustih ^g | vnetje v ustih ^g |
| | bolečina v ustih ^h | bolečina v ustih ^h |
| | zaprtje | zaprtje |
| | dispepsija | suha usta |
| | suha usta zvišana lipaza [‡] zvišana amilaza [‡] | zvišana lipaza zvišana amilaza [‡] |
| Pogosti | analna fistula | pankreatitis ⁱ |
| | vetrovi | vetrovi |
| | gastrointestinalna perforacija | dispepsija |
| | | kolitis |
| | | gastrointestinalna perforacija |
| Občasni | pankreatitis ⁱ kolitis | analna fistula |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | | |
| Zelo pogosti | zvišan bilirubin v krvi ^{j,*,*‡} hipoalbuminemija ^{j,*,*‡} zvišana alanin-aminotransferaza ^{*,*‡} | zvišan bilirubin v krvi ^{j,*,*‡} hipoalbuminemija ^{j,*,*‡} zvišana alanin-aminotransferaza ^{*,*‡} |
| | zvišana aspartat-aminotransferaza ^{*,*‡} zvišana alkalna fosfataza v krvi [‡] zvišana gama-glutamyltransferaza [‡] | zvišana aspartat-aminotransferaza ^{*,*‡} zvišana alkalna fosfataza v krvi [‡] |
| Pogosti | jetna odpoved ^{k,*,*†} | holecistitis |
| | jetna encefalopatija ^{l,*,*†} | abnormalna funkcija jeter |
| | abnormalna funkcija jeter | |
| | holecistitis | zvišana gama-glutamyltransferaza |
| Občasni | hepatocelularna poškodba/hepatitis ^m | jetna odpoved ^{k,*,*†} jetna encefalopatija ^{l,*,*†} |
| | | hepatocelularna poškodba/hepatitis ^m |
| Bolezni kože in podkožja | | |
| Zelo pogosti | sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije | sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije |
| | izpuščaj | izpuščaj |
| | alopecija | |

| Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom[§] | | |
|--|--|--|
| Organski sistem (terminologija MedDRA) | Lenvatinib kot monoterapija | Kombinacija s pembrolizumabom |
| Pogosti | hiperkeratoza | alopecija |
| Občasni | | hiperkeratoza |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | |
| Zelo pogosti | bolečina v hrbtu | bolečina v hrbtu |
| | artralgija | artralgija |
| | mialgija | mialgija |
| | bolečina v udu | bolečina v udu |
| | bolečina v mišicah in kosteh | |
| Pogosti | | bolečina v mišicah in kosteh |
| Občasni | osteonekroza čeljusti | |
| Bolezni sečil | | |
| Zelo pogosti | proteinurija* | proteinurija* |
| | zvišan kreatinin v krvi [‡] | zvišan kreatinin v krvi [‡] |
| Pogosti | odpoved ledvic ^{n, *, †} | odpoved ledvic ^{n, *, †} |
| | okvara ledvic* | |
| | zvišana sečnina v krvi | |
| Občasni | nefrotični sindrom | okvara ledvic* zvišana sečnina v krvi |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | |
| Zelo pogosti | utrujenost | utrujenost |
| | astenija | astenija |
| | periferni edem | periferni edem |
| Pogosti | splošno slabo počutje | splošno slabo počutje |
| Občasni | slabše celjenje | slabše celjenje |
| Neznana pogostnost | ne-gastrointestinalna fistula ^o | |

[§]: Pogostnosti neželenih učinkov, ki so predstavljene v preglednici 6, morda ne veljajo v celoti za samostojno uporabo lenvatiniba, vendar so lahko posledica osnovne bolezni ali drugih zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji.

*: Glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov, za nadaljnjo karakterizacijo.

†: Vključuje primere s smrtnim izidom.

‡: Pogostnost temelji na podlagi laboratorijskih podatkov.

Naslednji izrazi so bili združeni:

a: Trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in zmanjšano število krvnih ploščic. Nevtropenija vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev. Levkopenija vključuje levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic. Limfopenija vključuje limfopenijo in zmanjšano število limfocitov.

b: Hipomagneziemija vključuje hipomagneziemijo in znižan magnezij v krvi. Hiperholesterolemija vključuje hiperholesterolemijo in zvišan holesterol v krvi.

c: Miokardni infarkt vključuje miokardni infarkt in akutni miokardni infarkt.

d: Vključuje vse izraze za krvavitev.

Izrazi za krvavitev, ki so se pojavili pri 5 ali več preiskovancih z DTC, so bili: epistaksa, hemoptiza, hematurija, kontuzija, hematohezija, krvavitev iz dlesni, petehije, krvavitev v pljučih, rektalna krvavitev, prisotnost krvi v urinu, hematoma in vaginalna krvavitev.

Izrazi za krvavitev, ki so se pojavili pri 5 ali več preiskovancih s HCC, so bili: epistaksa, hematurija, krvavitev iz dlesni, hemoptiza, krvavitev iz ezofagealnih varic, hemoroidna krvavitev, krvavitev iz ust, rektalna krvavitev in krvavitev iz zgornjih prebavil.

Izrazi za krvavitev, ki so se pojavili pri 5 ali več preiskovankah z EC, so bili: vaginalna krvavitev.

e: Hipertenzija vključuje: hipertenzijo, hipertenzivno krizo, zvišanje diastoličnega krvnega tlaka, ortostatsko hipertenzijo in zvišanje krvnega tlaka.

f: Gastrointestinalna in abdominalna bolečina vključuje: neugodje v trebuhu, bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha, bolečino v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha, epigastrično neugodje in gastrointestinalno bolečino.

g: Vnetje v ustih vključuje: aftozni stomatitis, aftozni ulkus, gingivalno erozijo, razjede dlesni, mehurje na ustni sluznici, stomatitis, glositis, razjede v ustih in vnetje sluznice.
h: Bolečina v ustih vključuje: bolečino v ustih, glosodinijo, bolečino v dlesnih, nelagodje v ustih in žrelu, orofaringealno bolečino in nelagodje na jeziku.
i: Pankreatitis vključuje: pankreatitis in akutni pankreatitis.
j: Zvišana raven bilirubina v krvi vključuje: hiperbilirubinemijo, zvišano raven bilirubina v krvi, zlatenico in zvišano raven konjugiranega bilirubina. Hipoalbuminemija vključuje hipoalbuminemijo in znižano raven albumina v krvi.
k: Jetrna odpoved vsebuje: jetrno odpoved, akutno jetrno odpoved in kronično jetrno odpoved.
l: Jetrna encefalopatija vključuje: jetrno encefalopatijo, hepatično komo, presnovno encefalopatijo in encefalopatijo.
m: Hepatocelularna poškodba in hepatitis vključujeta: z zdravili povzročeno poškodbo jeter, steatozo jeter in holestatično poškodbo jeter.
n: Primeri odpovedi ledvic vključujejo: akutno prerrenalno odpoved, odpoved ledvic, akutno odpoved ledvic, akutno poškodbo ledvic in ledvično tubulno nekrozo.
o: Ne-gastrointestinalna fistula vključuje primere fistule, ki nastane zunaj želodca in črevesa, kot so trahealna, traheo-efagealna, ezofagealna fistula, fistula ženskih spolovil in kožna fistula.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipertenzija (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipertenziji (vključno s hipertenzijo, hipertenzivno krizo, zvišanim diastoličnim krvnim tlakom in zvišanim krvnim tlakom) pri 72,8 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 16,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Mediani čas do nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 16 dni. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje stopnje (vključno z 1 primerom stopnje 4) se je pojavil pri 44,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini primerov je prišlo do ozdravitve ali okrevanja po prekinitvi ali zmanjšanju odmerjanja, kar se je zgodilo pri 13,0 % oziroma 13,4 % bolnikov. Pri 1,1 % bolnikov je hipertenzija povzročila trajno ukinitvev zdravljenja.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipertenziji (vključno s hipertenzijo, zvišanim krvnim tlakom, zvišanim diastoličnim krvnim tlakom in ortostatsko hipertenzijo) pri 44,5 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Hipertenzija stopnje 3 se je pojavila pri 23,5 % bolnikov. Mediani čas do nastopa je bil 26 dni. V večini primerov je prišlo do okrevanja po prekinitvi ali zmanjšanju odmerjanja, kar se je zgodilo pri 3,6 % oziroma 3,4 % bolnikov. Pri 1 bolniku (0,2 %) je hipertenzija povzročila trajno ukinitvev zdravljenja z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipertenziji pri 65 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje se je pojavil pri 38,4 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom. Mediani čas do nastopa v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, je bil 15 dni. Prekinitvev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 11,6 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pri 17,7 % bolnic, ukinitvev zdravljenja z lenvatinibom pa pri 2,0 % bolnic.

Proteinurija (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o proteinuriji pri 33,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 3,1 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Mediani čas do nastopa je bil 6,7 tedna. Neželeni učinek stopnje 3 se je pojavil pri 10,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini primerov je prišlo do ozdravitve ali okrevanja po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 16,9 % oziroma 10,7 % bolnikov. Proteinurija je povzročila trajno ukinitvev zdravljenja pri 0,8 % bolnikov.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o proteinuriji pri 26,3 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Neželeni učinek stopnje 3 se je pojavil pri 5,9 % bolnikov. Mediani čas do nastopa je bil 6,1 tedna. V večini primerov je prišlo do okrevanja po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka, kar se je zgodilo pri 6,9 % oziroma 2,5 % bolnikov. Proteinurija je povzročila trajno ukinitiv zdravljenja pri 0,6 % bolnikov.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o proteinuriji pri 29,6 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, pri čemer se je neželeni učinek stopnje 3 ali višje pojavil pri 5,4 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 34,5 dni. Prekinitiv odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 6,2 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pri 7,9 % bolnic, ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Ledvična odpoved in okvara (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) se je pri 5,0 % bolnikov razvila odpoved ledvic, pri 1,9 % pa okvara ledvic (3,1 % bolnikov je imelo odpovedi ali okvaro ledvic stopnje ≥ 3). V skupini s placebom se je odpoved ali okvara ledvic razvila pri 0,8 % bolnikov (0,8 % jih je bilo stopnje ≥ 3).

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) se je pri 7,1 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, pojavila odpovedi ali okvara ledvic. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje se je pojavil pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) se je pri 18,2 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, pojavil dogodek ledvične odpovedi/okvare. Neželeni učinek stopnje 3 ali višje se je pojavil pri 4,2 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 86,0 dni. Prekinitiv odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 3,0 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pri 1,7 % bolnic, ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Disfunkcija srca (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o zmanjšani iztisni frakciji/srčnem popuščanju pri 6,5 % bolnikov (1,5 % jih je bilo stopnje ≥ 3) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom, in pri 2,3 % v skupini s placebom (nobeden ni bil stopnje ≥ 3).

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o srčni disfunkciji (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom in kardiopulmonalno odpovedjo) pri 0,6 % bolnikov (0,4 % jih je bilo stopnje ≥ 3) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o srčni disfunkciji pri 1,0 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa

se je pojavil pri 0,5 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 112,0 dni. Zmanjšanje odmerjanja in ukinitvev zdravljenja z lenvatinibom sta bila potrebna pri 0,2 % bolnic.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) / sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)(glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) je bil en dogodek PRES (stopnje 2) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom, v skupini s placebom pa niso poročali o nobenem primeru.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) je bil en dogodek PRES (stopnje 2) v skupini, zdravljeni z lenvatinibom.

Med 1823 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom v monoterapiji v kliničnih preskušanjih, je bilo 5 primerov (0,3 %) PRES (0,2 % jih je bilo stopnje 3 ali 4), od katerih so vsi okrevali po zdravljenju in/ali prekinitvi odmerjanja ali trajni ukinitvi.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) je bil en dogodek PRES (stopnje 1) v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, zaradi česar je bilo zdravljenje z lenvatinibom prekinjeno.

Hepatotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so bili neželeni učinki, povezani z jetri, o katerih so najpogosteje poročali, hipoalbuminemija (9,6 % pri lenvatinibu in 1,5 % pri placebo) in zvišanja ravni jetrnih encimov, vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze (7,7 % pri lenvatinibu in 0 pri placebo), aspartat-aminotransferaze (6,9 % pri lenvatinibu in 1,5 % pri placebo) in bilirubina v krvi (1,9 % pri lenvatinibu in 0 pri placebo). Mediani čas do nastopa z jetri povezanih neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 12,1 tedna. Z jetri povezani neželeni učinki stopnje 3 ali višje stopnje (vključno z 1 primerom odpovedi jeter stopnje 5) so nastopili pri 5,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Z jetri povezani neželeni učinki so povzročili prekinitvev oziroma zmanjšanje odmerjanja pri 4,6 % oziroma 2,7 % bolnikov, trajno ukinitvev pa pri 0,4 %.

Med 1166 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, so bili 3 primeri (0,3 %) odpovedi jeter, vsi s smrtnim izidom. En primer je nastopil pri bolniku brez metastaz v jetrih. Tudi en primer akutnega hepatitisa je nastopil pri bolniku brez metastaz v jetrih.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so bili neželeni učinki, povezani s hepatotoksičnostjo, o katerih so najpogosteje poročali, zvišanje bilirubina v krvi (14,9 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze (13,7 %), zvišanje alanin-aminotransferaze (11,1 %), hipoalbuminemija (9,2 %), jetrna encefalopatija (8,0 %), zvišanje gama-glutamiltransferaze (7,8 %) in zvišanje alkalne fosfataze v krvi (6,7 %). Mediani čas do nastopa s hepatotoksičnostjo povezanih neželenih učinkov je bil 6,4 tednov. S hepatotoksičnostjo povezani neželeni učinki stopnje ≥ 3 so nastopili pri 26,1 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Jetrna odpoved (vključno z 12 smrtnimi izidi) je nastopila pri 3,6 % bolnikov (vsi so bili stopnje ≥ 3). Jetrna encefalopatija (vključno s 4 smrtnimi izidi) je nastopila pri 8,4 % bolnikov (5,5 % jih je bilo stopnje ≥ 3). Smrtnih izidov zaradi s hepatotoksičnostjo povezanih neželenih učinkov je bilo 17 (3,6 %) v skupini, ki je prejela lenvatinib, in 4 (0,8 %) v

skupini, ki je prejela sorafenib. S hepatotoksičnostjo povezani neželeni učinki so pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, povzročili prekinitev oziroma zmanjšanje odmerjanja pri 12,2 % oziroma 7,4 % bolnikov, trajno ukinitvev pa pri 5,5 %.

V več kliničnih preskušanjih so med 1327 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom zaradi indikacij, ki niso bile HCC, poročali o jetrni odpovedi (vključno s smrtnimi izidi) pri 4 bolnikih (0,3 %), jetrni poškodbi pri 2 bolnikih (0,2 %), akutnem hepatitisu pri 2 bolnikih (0,2 %) in hepatocelularni poškodbi pri 1 bolniku (0,1 %).

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hepatotoksičnosti pri 33,7 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 12,1 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 56,0 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bilo potrebno pri 5,2 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pri 3,0 % bolnic, ukinitvev zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Arterijske trombembolije (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o arterijskih trombemboličnih dogodkih pri 5,4 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 2,3 % bolnikov v skupini s placebom.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o arterijskih trombemboličnih dogodkih pri 2,3 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

Med 1823 bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom v monoterapiji v kliničnih preskušanjih, je bilo 10 primerov (0,5 %) arterijskih trombembolij (5 primerov miokardnega infarkta in 5 primerov cerebrovaskularnega insultra) s smrtnim izidom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o arterijskih trombembolijah pri 3,7 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 2,2 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 59,0 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 0,2 % bolnic, ukinitvev zdravljenja z lenvatinibom pa pri 2,0 % bolnic.

Krvavitev (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o krvavitvah pri 34,9 % (1,9 % jih je bilo stopnje ≥ 3) bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 18,3 % (3,1 % jih je bilo stopnje ≥ 3) bolnikov, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, ki so se pojavili z incidenco, za $\geq 0,75$ % večjo kot pri placebo, so bili: epistaksa (11,9 %), hematurija (6,5 %), kontuzija (4,6 %), gingivalna krvavitev (2,3 %), hematohezija (2,3 %), rektalna krvavitev (1,5 %), hematom (1,1 %), krvavitev iz hemoroidov (1,1 %), laringealna krvavitev (1,1 %), petehije (1,1 %) in krvavitev v znotrajlobanjski tumor (0,8 %). V tem preskušanju je bil 1 primer smrtne znotrajlobanjske krvavitve med 16 bolniki, ki so prejeli lenvatinib in so v izhodišču imeli zasevke v centralnem živčevju.

Mediani čas do prvega nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 10,1 tedna. Nobenih razlik med bolniki, zdravljenimi z lenvatinibom, in bolniki, ki so prejeli placebo, niso opazili glede incidenc resnih neželenih učinkov (3,4 % v primerjavi s 3,8 %), tistih, ki so povzročili prežgodnjo

ukinitev zdravila (1,1 % v primerjavi z 1,5 %), ali neželenih učinkov, ki so povzročili prekinitvev (3,4 % v primerjavi s 3,8 %) ali zmanjšanje odmerka (0,4 % v primerjavi z 0).

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o krvavitvah pri 24,6 %, in 5,0 % jih je bilo stopnje ≥ 3 . Neželeni učinki stopnje 3 so se pojavili pri 3,4 %, stopnje 4 pri 0,2 %, 7 bolnikov (1,5 %) pa je imelo reakcijo stopnje 5, vključno z možgansko krvavitvijo, krvavitvijo iz zgornjih prebavil, krvavitvijo iz črevesja in krvavitvijo iz tumorja. Mediani čas do nastopa je bil 11,9 tednov. Dogodek s krvavitvijo je pri bolnikih povzročil prekinitvev oziroma zmanjšanje odmerjanja pri 3,2 % oziroma 0,8 % bolnikov, trajno ukinitvev pa pri 1,7 %.

V več kliničnih preskušanjih, v katerih je 1327 bolnikov prejelo zdravljenje z lenvatinibom v monoterapiji za druge indikacije kot HCC, so poročali o krvavitvi stopnje ≥ 3 ali višje stopnje pri 2 % bolnikov, 3 bolniki (0,2 %) so imeli krvavitve stopnje 4, 8 bolnikov (0,6 %) pa je imelo neželeni učinek stopnje 5, vključno z arterijsko krvavitvijo, hemoragično možgansko kapjo, znotrajlobansko krvavitvijo, krvavitvijo v znotrajlobanski tumor, hematomezo, meleno, hemoptizo in krvavitvijo v tumor.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o krvavitvi pri 24,4 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 3,0 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 65,0 dni. Prekinitvev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 1,7 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pri 1,2 % bolnic, ukinitvev zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,7 % bolnic.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje intervala QT)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipokalcemiji pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri nobenem bolniku v kraku s placebom. Mediani čas do prvega nastopa pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, je bil 11,1 tedna. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so nastopili pri 5,0 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina neželenih učinkov je po podpornem zdravljenju izginila brez prekinitvev ali zmanjšanja odmerka, do katerih je prišlo pri 1,5 % oziroma 1,1 % bolnikov; pri enem bolniku s hipokalcemijo stopnje 4 so zdravljenje trajno ukiniteli.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipokalcemiji pri 1,1 % bolnikov. Neželeni učinki stopnje 3 so nastopili pri 0,4 % bolnikov. Hipokalcemija je pri 1 bolniku (0,2 %) povzročila prekinitvev odmerjanja, primerov zmanjšanja odmerka ali trajne ukinitvev pa ni bilo.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipokalcemiji pri 3,9 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 1,0 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 148,0 dni. O spremembah odmerka lenvatiniba niso poročali.

Gastrointestinalna perforacija in nastanek fistule (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o dogodkih gastrointestinalne perforacije ali fistule pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o dogodkih gastrointestinalne perforacije ali fistule pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o nastanku fistule pri 2,5 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 2,5 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 117,0 dni. Ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom je bila potrebna pri 1,0 % bolnic. O dogodkih gastrointestinalne perforacije so poročali pri 3,9 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 3,0 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 42 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 0,5 % bolnic, ukinitiv zdravljenja z lenvatinibom pa pri 3,0 % bolnic.

Ne-gastrointestinalne fistule (glejte poglavje 4.4)

Uporaba lenvatiniba je povezana s primeri fistul, vključno z reakcijami, ki so se končale s smrtjo. Poročila o fistulah, ki so zajele druge telesne dele, ne želodca ali črevesja, so opazili pri različnih indikacijah. O reakcijah so poročali ob različnih časovnih točkah med zdravljenjem, od dveh tednov do več kot enega leta po uvedbi lenvatiniba, mediana latentca je bila okrog 3 mesece.

Podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o podaljšanju intervala QT/QTc pri 8,8 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 1,5 % bolnikov v skupini s placebom. Pogostnost podaljšanja intervala QT, večjega od 500 ms, je bila 2 % pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, v skupini s placebom pa o tem niso poročali.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o podaljšanju intervala QT/QTc pri 6,9 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom. Pojavnost podaljšanja intervala QT, večjega od 500 ms, je bila 2,4 %.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o podaljšanju intervala QT pri 3,9 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 0,5 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 115,5 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bila potrebna pri 0,2 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pa pri 0,5 % bolnic.

Zvišan hormon tirootropin v krvi (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) je imelo 88 % vseh bolnikov izhodiščno raven TSH nižjo kot 0,5 mE/l ali enako 0,5 mE/l. Pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalen TSH, so opazili zvišanje ravni TSH nad 0,5 mE/l po izhodišču pri 57 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom, in pri 14 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) je imelo 89,6 % bolnikov izhodiščno raven TSH nižjo od zgornje meje normalnega razpona. Zvišanje ravni TSH nad zgornjo mejo normalnega razpona so po izhodišču ugotovili pri 69,6 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom.

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o hipotiroidizmu pri 68,2 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, neželeni učinek stopnje 3 ali višje pa se je pojavil pri 1,2 % bolnic. Mediani čas do nastopa je bil 62,0 dni. Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bilo potrebno pri 2,2 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pa pri 0,7 % bolnic.

O povišani vrednosti TSH v krvi so poročali pri 12,8 % bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom, o neželenih učinkih stopnje 3 ali višje pa niso poročali. Prekinitev odmerjanja je bila potrebna pri 0,2 % bolnic.

Driska (glejte poglavje 4.4)

DTC

V ključnem preskušanju 3. faze SELECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o driski pri 67,4 % bolnikov v skupini, zdravljeni z lenvatinibom (9,2 % jih je bilo stopnje ≥ 3), in pri 16,8 % bolnikov v skupini s placebom (nobeden ni bil stopnje ≥ 3).

HCC

V preskušanju 3. faze REFLECT (glejte poglavje 5.1) so poročali o driski pri 38,7 % bolnikov, zdravljenih z lenvatinibom (4,2 % jih je bilo stopnje ≥ 3).

EC

V študiji 309 faze 3 (glejte poglavje 5.1) so poročali o driski pri 54,2% bolnic v skupini, ki se je zdravila z lenvatinibom v kombinaciji s pembrolizumabom (7,6 % jih je bilo stopnje ≥ 3). Prekinitev odmerjanja lenvatiniba je bilo potrebno pri 10,6 % bolnic, zmanjšanje odmerjanja pri 11,1 % bolnic, ukinitve zdravljenja z lenvatinibom pa pri 1,2 % bolnic.

Pediatrična populacija

V pediatričnih študijah 207, 216, 230 in 231 (glejte poglavje 5.1) je bil celotni varnostni profil lenvatiniba kot samostojnega zdravila ali v kombinaciji z bodisi ifosfamidom in etopozidom ali everolimusom skladen s tistim, ki so ga opazili pri odraslih, zdravljenih z lenvatinibom. Pri bolnikih s ponovljenim/refraktarnim osteosarkomom so o pnevmotoraksu poročali pogosteje kot pri odraslih z DTC, HCC, RCC in EC. V študiji 207 se je pnevmotoraks pojavil pri 6 bolnikih (10,9 %), ki so bili zdravljeni z lenvatinibom kot samostojnim zdravilom, in pri 7 bolnikih (16,7 %), ki so bili zdravljeni z lenvatinibom v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom. Skupno sta 2 bolnika prekinila zdravljenje v študiji zaradi pnevmotoraksa. V študiji 230 so o pnevmotoraksu poročali pri 12 bolnikih (11 bolnikov [28,2 %], zdravljenih z lenvatinibom ter ifosfamidom in etopozidom, in 1 bolnik [2,6 %],

zdravljen z ifosfamidom in etopozidom). V študiji 216 so poročali o pnevmotoraksu pri 3 bolnikih (4,7 %) z Ewingovim sarkomom, rabdomiosarkomom (RMS) in Wilmsovim tumorjem; vsi 3 bolniki so imeli ob izhodišču pljučne metastaze. V študiji 231 so poročali o pnevmotoraksu pri 7 bolnikih (5,5 %) z vretenastoceličnim sarkomom, nediferenciranim sarkomom, rabdomiosarkomom, malignim tumorjem ovojnice perifernega živca, sinovialnim sarkomom, vretenastoceličnim sarkomom in malignim fibromiksoidnim osifikantnim tumorjem; vseh 7 bolnikov je imelo ob izhodišču pljučne metastaze ali primarno bolezen v prsnem košu ali plevralni votlini. Za študije 216, 230 in 231 ni noben bolnik prekinil zdravljenja v študiji zaradi pnevmotoraksa. Pojav pnevmotoraksa je bil kot kaže povezan predvsem s pljučnimi metastazami in osnovno boleznijo.

V kohorti bolnikov s samostojnim zdravilom za ugotavljanje odmerka v študiji 207 so bili najpogosteje (≥ 40 %) poročani neželeni učinki zmanjšan apetit, driska, hipotiroidizem, bruhanje, bolečine v trebuhu, pireksija, hipertenzija in zmanjšana telesna masa. V razširjeni kohorti bolnikov s ponovljenim ali refraktarnim osteosarkomom s samostojnim zdravilom pa so bili najpogosteje (≥ 40 %) poročani neželeni učinki zmanjšan apetit, glavobol, bruhanje, hipotiroidizem in proteinurija.

V kohorti s kombinacijo zdravil za ugotavljanje odmerka v študiji 207 so najpogosteje (≥ 50 %) poročali o naslednjih neželenih učinkih zdravila: bruhanje, anemija, navzea, driska, hipotiroidizem, bolečine v trebuhu, artralgiya, epistaksa, nevtropenija, zaprtje, glavobol in bolečine v okončinah; v razširjeni kohorti s kombinacijo zdravil pa so bili najpogosteje (≥ 50 %) poročani neželeni učinki anemija, navzea, zmanjšano število belih krvnih celic, driska, bruhanje in zmanjšano število trombocitov.

V fazi 1 (kohorta s kombinacijo zdravil za ugotavljanje odmerka) študije 216 so bili najpogosteje (≥ 40 %) poročani neželeni učinki zdravila hipertenzija, hipotiroidizem, hipertrigliceridemija, bolečina v trebuhu in driska; v fazi 2 (razširjena kohorta s kombinacijo zdravil) pa so bili najpogosteje (≥ 35 %) poročani neželeni učinki zdravila hipertrigliceridemija, proteinurija, driska, zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število belih krvnih celic, zvišana raven holesterola v krvi, utrujenost in zmanjšano število trombocitov.

V študiji OLIE (študija 230) so bili najpogosteje (≥ 35 %) poročani neželeni učinki zdravila hipotiroidizem, anemija, navzea, zmanjšano število trombocitov, proteinurija, bruhanje, bolečine v hrbtu, febrilna nevtropenija, hipertenzija, zaprtje, driska, zmanjšano število nevtrofilcev in pireksija.

V študiji 231 so bili najpogosteje (≥ 15 %) poročani neželeni učinki zdravila hipotiroidizem, hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit, driska in zmanjšano število trombocitov.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

DTC

Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so bile verjetnejše hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit in dehidracija stopnje 3 ali 4.

HCC

Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so bile verjetnejše hipertenzija, proteinurija, zmanjšan apetit, astenija, dehidracija, omotica, splošno slabo počutje, periferni edem, pruritus in jetrna encefalopatija. Jetrna encefalopatija se je pojavila več kot dvakrat pogosteje pri bolnikih, starih ≥ 75 let (17,2 %), kot pri bolnikih, starih < 75 let (7,1 %). Jetrna encefalopatija je bila večinoma povezana z neugodnimi značilnostmi bolezni v izhodišču ali s sočasno uporabo zdravil. V tej starostni skupini so se pogosteje pojavljali tudi arterijski tromboembolični dogodki.

EC

Pri bolnicah, starih ≥ 75 let, so bile verjetnejše okužbe sečil in hipertenzija stopnje 3 ali višje (≥ 10 % več dogodkov v primerjavi z bolnicami, starimi < 65 let).

Spol

DTC

Pri ženskah so bile pogostejše hipertenzija (vključno s hipertenzijo stopnje 3 ali 4), proteinurija in PPE, moški pa so imeli večje incidenco zmanjšane iztisne frakcije, gastrointestinalnih perforacij in nastanka fistul.

HCC

Pri ženskah so bile pogostejše hipertenzija, utrujenost, podaljšanje intervala QT na EKG in alopecija. Moški pa so imeli večje incidenco (26,5 %) hripavosti kot ženske (12,3 %), hujšanja in zmanjšanja števila trombocitov. Odpovedi jeter so bile opažene samo pri moških bolnikih.

Rasa

DTC

Bolniki azijske rase so imeli večjo (≥ 10 % razlike) incidenco perifernih edemov, hipertenzije, utrujenosti, PPE, proteinurije, stomatitisa, trombocitopenije in mialgije kot bolniki bele rase; bolniki bele rase pa so imeli večjo incidenco diareje, znižanja telesne mase, navzeje, bruhanja, zaprtja, astenije, bolečin v trebuhu, bolečin v okončinah in suhih ust. Delež bolnikov, pri katerih so zmanjšali odmerek lenvatiniba, je bil pri bolnikih azijske rase večji kot pri bolnikih bele rase. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka in povprečni dnevni odmerek sta bila pri bolnikih azijske rase nižja kot pri bolnikih bele rase.

HCC

Bolniki azijske rase so imeli večjo incidenco proteinurije, zmanjšanja števila nevtrofilcev, zmanjšanja števila trombocitov, zmanjšanja števila levkocitov in PPE kot bolniki bele rase, medtem ko so imeli bolniki bele rase večjo incidenco utrujenosti, jetrne encefalopatije, akutne poškodbe ledvic, tesnobe, astenije, siljenja na bruhanje, trombocitopenije in bruhanja.

EC

Bolnice azijske rase so imele večjo (razlika ≥ 10 %) incidenco anemije, splošnega slabega počutja, zmanjšanja števila nevtrofilcev, stomatitisa, zmanjšanja števila trombocitov, proteinurije in PPE kot bolnice bele rase, medtem ko so imele bolnice bele rase večjo incidenco vnetja sluznice, bolečin v trebuhu, driske, okužbe sečil, hujšanja, hipomagneziemije, omotice, astenije in utrujenosti.

Izhodiščna hipertenzija

DTC

Bolniki z izhodiščno hipertenzijo so imeli večjo incidenco hipertenzije, proteinurije, driske in dehidracije stopnje 3 ali 4, med njimi je bilo tudi več resnih primerov dehidracije, hipotenzije, pljučne embolije, malignega plevralnega izliva, atrijske fibrilacije in gastrointestinalnih simptomov (bolečina v trebuhu, driska, bruhanje).

Okvara jeter

DTC

Bolniki z izhodiščno okvaro jeter so imeli večjo incidenco hipertenzije in PPE in večjo incidenco hipertenzije, astenije, utrujenosti in hipokalcemije stopnje 3 ali 4 kot bolniki z normalno funkcijo jeter.

HCC

Bolniki z izhodiščno oceno Child-Pugh (CP) 6 (približno 20 % bolnikov v študiji REFLECT) so imeli večjo incidenco zmanjšane apetita, utrujenosti, proteinurije, jetrne encefalopatije in jetrne odpovedi v primerjavi z bolniki z izhodiščno oceno CP 5. S hepatotoksičnostjo povezani neželeni učinki in krvavitve so se z večjo incidenco pojavljali pri bolnikih z oceno CP 6 v primerjavi z bolniki z oceno CP 5.

Okvara ledvic

DTC

Bolniki z izhodiščno okvaro ledvic so imeli večjo incidenco hipertenzije, proteinurije, utrujenosti, stomatitisa, perifernih edemov, trombocitopenije, dehidracije, podaljšane QT, hipotiroidizma, hiponatriemije, zvišanega hormona tirotropin v krvi in pljučnice stopnje 3 ali 4 v primerjavi s preiskovanci z normalno funkcijo ledvic. Ti bolniki so imeli tudi večjo incidenco neželenih učinkov na ledvice in so bili nagnjeni k večji incidenci neželenih učinkov na jetra.

HCC

Bolniki z izhodiščno okvaro ledvic so imeli večjo incidenco utrujenosti, hipotiroidizma, dehidracije, driske, zmanjšane apetita, proteinurije in jetrne encefalopatije. Ti bolniki so imeli tudi večjo incidenco neželenih učinkov na ledvice in arterijskih tromboemboličnih dogodkov.

Bolniki s telesno maso < 60 kg

DTC

Bolniki z majhno telesno maso (< 60 kg) so imeli večjo incidenco PPE, proteinurije, hipokalcemije in hiponatriemije stopnje 3 ali 4 in nagnjenost k večji incidenci zmanjšane apetita stopnje 3 ali 4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največja odmerka lenvatiniba, ki so ju klinično proučevali, sta bila 32 mg in 40 mg na dan. V kliničnih preskušanjih je prišlo do nehotenih napak pri dajanju zdravila, ki so imele za posledico enkratne odmerke od 40 mg do 48 mg. Najpogosteje opaženi neželeni učinki zdravila pri teh odmerkih so bili hipertenzija, navzea, driska, utrujenost, stomatitis, proteinurija, glavobol in poslabšanje PPE. Poročali so tudi o prevelikem odmerjanju lenvatiniba, kjer so bili enkratni odmerki 6-krat do 10-krat večji od priporočenega dnevnega odmerka. Ti primeri so bili povezani z neželenimi učinki, ki so se ujemali z znanim varnostnim profilom lenvatiniba (t. j. odpoved ledvic in srčno popuščanje), ali pa so bili brez neželenih učinkov.

Simptomi in zdravljenje

Za prevelik odmerek lenvatiniba ni specifičnega antidota. V primeru suma na prevelik odmerek moramo prenehati dajati lenvatinib in po potrebi zagotoviti ustrezno podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX08.

Lenvatinib je multikinazni inhibitor, ki je *in vitro* in *in vivo* pokazal predvsem antiangiogene lastnosti, v modelih *in vitro* pa so opazili tudi neposredno inhibicijo rasti tumorjev.

Mehanizem delovanja

Lenvatinib je inhibitor receptorjev tirozin-kinaze (RTK), ki selektivno inhibira kinazne aktivnosti receptorjev rastnega faktorja vaskularnega endotelija (vascular endothelial growth factor ali VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) in VEGFR3 (FLT4), poleg drugih RTK, povezanih z drugimi proangiogenimi in onkogenimi potmi, vključno z receptorji za fibroblastni rastni faktor (fibroblast growth factor ali FGF) FGFR1, 2, 3 in 4, receptorjem za rastni faktor iz trombocitov (platelet derived growth factor ali PDGF) PDGFR α , KIT in RET.

Poleg tega ima lenvatinib selektivno, neposredno antiproliferativno aktivnost v hepatocelularnih celičnih linijah, odvisno od aktivirane signalizacije FGFR, kar je posledica zaviranja signalizacije FGFR z lenvatinibom.

V modelih tumorjev pri singenskih miših je lenvatinib zmanjšal število makrofagov, povezanih s tumorji, povečal število aktiviranih citotoksičnih T-celic in pokazal večjo protitumorsko aktivnost v kombinaciji z monoklonskim protitelesom proti PD-1 v primerjavi s samostojnim zdravljenjem.

Čeprav mehanizma hipertenzijskega delovanja niso proučevali neposredno z lenvatinibom, predpostavljajo, da gre za inhibicijo VEGFR2 v vaskularnih endotelijskih celicah. Podobno predpostavljajo, da mehanizem delovanja za proteinurijo izhaja iz zmanjšanja koncentracij VEGFR1 in VEGFR2 v podocitih glomerula.

Mehanizem delovanja za hipotiroidizem ni popolnoma pojasnjen.

Klinična učinkovitost

Proti radioaktivnemu jodu odporni diferencirani rak ščitnice

Študija SELECT je bila multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje, opravljeno pri 392 bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice, odpornim proti radioaktivnemu jodu, z neodvisno ugotovljenimi, centralno pregledovanimi radiografskimi znaki napredovanja bolezni v 12 mesecih (+ 1-mesečno okno) pred vključitvijo. Odpornost proti radioaktivnemu jodu je bila opredeljena kot ena ali več merljivih lezij bodisi brez privzema joda bodisi z napredovanjem bolezni kljub zdravljenju z radioaktivnim jodom (RAI) ali s kumulativno aktivnostjo RAI > 600 mCi ali 22 GBq z zadnjim odmerkom vsaj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo. Randomizacija je bila stratificirana po zemljepisnih regijah (Evropa, Severna Amerika, drugo), predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF/VEGFR (bolniki so lahko prejeli 0 ali 1 predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF/VEGFR), in starosti (\leq 65 let ali > 65 let). Glavno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival ali PFS), ugotovljeno s slepim neodvisnim radiološkim pregledom z uporabo meril za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours ali RECIST) 1.1. Sekundarna merila

izida učinkovitosti so vključevala celotno odzivnost in celotno preživetje. Bolniki v kraku s placebom so se lahko ob času potrjenega napredovanja bolezni odločili, da bodo prejeli zdravljenje z lenvatinibom.

Primerni bolniki z merljivo boleznijo po RECIST 1.1 so bili randomizirani v razmerju 2:1 na prejetje lenvatiniba 24 mg enkrat na dan (n=261) ali placeba (n=131). Izhodiščni demografski podatki in značilnosti bolezni so bili za obe zdravljene skupini dobro uravnoteženi. Od 392 randomiziranih bolnikov jih 76,3 % nikoli prej ni prejelo zdravljenja, usmerjenega v VEGF/VEGFR, 49,0 % jih je bilo ženskega spola, 49,7 % je bilo Evropejcev, mediana starost pa je bila 63 let. Histološko jih je imelo 66,1 % potrjeno diagnozo papilarnega raka ščitnice, 33,9 % pa diagnozo folikularnega raka ščitnice, ki je vključeval raka Hürthleovih celic (14,8 %) in svetlih celic (3,8 %). Metastaze so bile prisotne pri 99 % bolnikov: v pljučih pri 89,3 %, v bezgavkah pri 51,5 %, v kosteh pri 38,8 %, v jetrih pri 18,1 %, v plevri pri 16,3 % in v možganih pri 4,1 %. Večina bolnikov je imela stanje zmogljivosti 0 po ECOG; 42,1 % jih je imelo stanje 1; 3,9 % je imelo stanje, večje od 1. Mediana kumulativna aktivnost RAI, dana pred vključitvijo v študijo, je bila 350 mCi (12,95 GBq).

Statistično značilno podaljšanje PFS so dokazali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo ($p < 0,0001$) (glejte sliko 1). Pozitivni učinek na PFS je bil viden v podskupinah po starosti (več ali manj kot 65 let), spolu, rasi, histološki podvrsti, zemljepisni regiji in tistih, ki so prejeli 0 ali 1 predhodna zdravljenja, usmerjena v VEGF/VEGFR. Po potrditvi napredovanja bolezni z neodvisnim pregledom je 109 bolnikov (83,2 %), randomiziranih na placebo, v času primarne analize učinkovitosti prešlo na odprti lenvatinib.

Objektivna odzivnost (popolni odziv [CR] plus delni odziv [PR]) po neodvisnem radiološkem pregledu je bila značilno ($p < 0,0001$) večja v skupini, zdravljeni z lenvatinibom (64,8 %), kot v skupini, ki je prejela placebo (1,5 %). Štirje (1,5 %) preiskovanci, zdravljeni z lenvatinibom, so dosegli CR in 165 preiskovancev (63,2 %) je imelo PR, medtem ko nobeden od preiskovancev, ki so prejeli placebo, ni imel CR, 2 preiskovanca (1,5 %) pa sta imela PR.

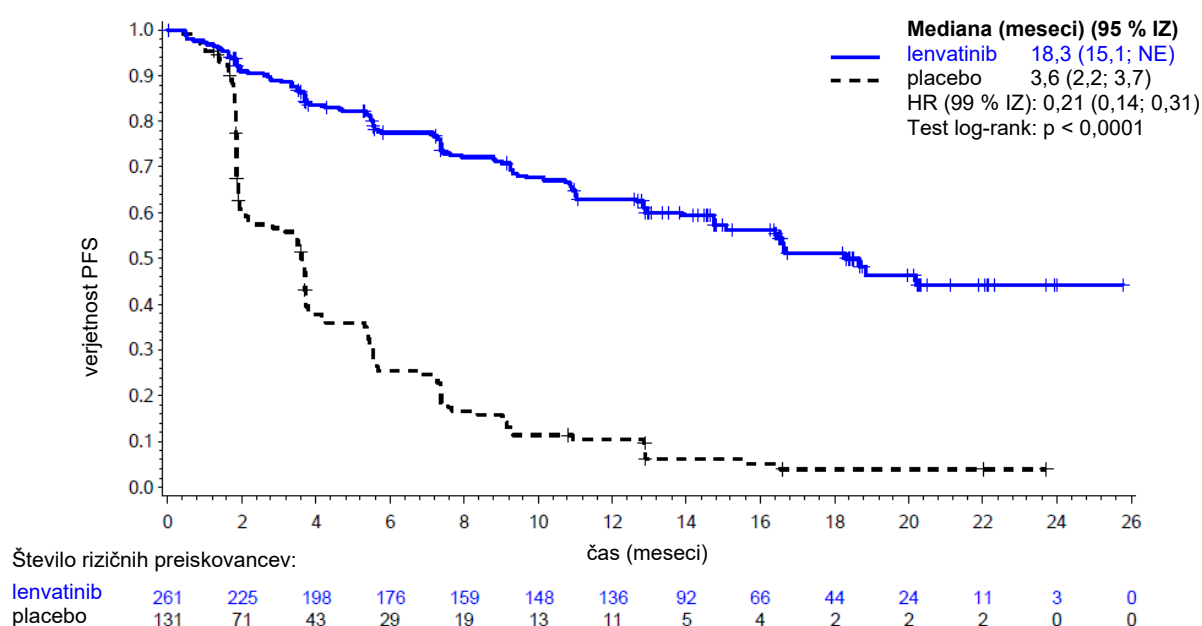
Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka je bil 2,8 meseca. Mediani čas do objektivnega odziva je bil 2,0 meseca (95 % IZ: 1,9; 3,5); vendar so opazili, da je od bolnikov, ki so imeli popoln ali delen odziv na lenvatinib, 70,4 % razvilo odziv v 30 dneh prejemanja 24-miligramskega odmerka ali prej.

Analizo celotnega preživetja je otežilo dejstvo, da so preiskovanci s potrjenim napredovanjem bolezni, ki so prejeli placebo, imeli možnost izbire prehoda na odprti lenvatinib. Ni bilo statistično značilne razlike v celotnem preživetju med skupinama z različnima zdravljenjema v času analize primarne učinkovitosti (HR (hazard ratio; razmerje tveganja)=0,73; 95 % IZ: 0,50; 1,07, $p=0,1032$). Mediano celotno preživetje (OS -overall survival) ni bilo doseženo niti pri skupini z lenvatinibom niti pri skupini, ki je s placeba prešla na lenvatinib.

| Preglednica 7 Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z DTC | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| | Lenvatinib N=261 | Placebo N=131 |
| Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)^a | | |
| število napredovanj ali smrti (%) | 107 (41,0) | 113 (86,3) |
| mediano PFS v mesecih (95 % IZ) | 18,3 (15,1; NE) | 3,6 (2,2; 3,7) |
| razmerje tveganja (99 % IZ) ^{b,c} | 0,21 (0,14; 0,31) | |
| vrednost p ^b | < 0,0001 | |
| Bolniki, ki so prejeli 0 predhodnih zdravljenj, usmerjenih v VEGF/VEGFR (%) | | |
| število napredovanj ali smrti | 195 (74,7) | 104 (79,4) |
| mediano PFS v mesecih (95 % IZ) | 18,7 (16,4; NE) | 3,6 (2,1; 5,3) |
| razmerje tveganja (95 % IZ) ^{b,c} | 0,20 (0,14; 0,27) | |
| Bolniki, ki so prejeli 1 predhodno zdravljenje, usmerjeno v VEGF/VEGFR (%) | | |
| število napredovanj ali smrti | 66 (25,3) | 27 (20,6) |
| število napredovanj ali smrti | 31 | 25 |

| Preglednica 7 Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z DTC | | |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| | Lenvatinib N=261 | Placebo N=131 |
| mediano PFS v mesecih (95 % IZ) | 15,1 (8,8; NE) | 3,6 (1,9; 3,7) |
| razmerje tveganja (95 % IZ) ^{b,c} | 0,22 (0,12; 0,41) | |
| Objektivna odzivnost^a | | |
| število objektivnih odzivov (%) | 169 (64,8) | 2 (1,5) |
| (95 % IZ) | (59,0; 70,5) | (0,0; 3,6) |
| vrednost p ^b | < 0,0001 | |
| število popolnih odzivov | 4 | 0 |
| število delnih odzivov | 165 | 2 |
| mediani čas do objektivnega odziva, ^d meseci (95 % IZ) | 2,0 (1,9; 3,5) | 5,6 (1,8; 9,4) |
| trajanje odziva, ^d meseci, mediana (95 % IZ) | NE (16,8; NE) | NE (NE; NE) |
| Celotno preživetje | | |
| število smrti (%) | 71 (27,2) | 47 (35,9) |
| mediano OS v mesecih (95 % IZ) | NE (22,0; NE) | NE (20,3; NE) |
| razmerje tveganja (95 % IZ) ^{b, e} | 0,73 (0,50; 1,07) | |
| vrednost p ^{b, e} | 0,1032 | |
| IZ, interval zaupanja; NE, ni bilo mogoče oceniti; OS, celotno preživetje; PFS, preživetje brez napredovanja bolezni; RPSFT, model ohranjanja ranga strukturnih napak glede na čas; VEGF/VEGFR, rastni faktor vaskularnega endotelija/receptor za rastni faktor vaskularnega endotelija. | | |
| a: Neodvisen radiološki pregled. b: Stratificirano po regijah (Evropa proti Severni Ameriki proti drugim regijam), starostnih skupinah (≤ 65 let proti > 65 let) in predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF/VEGFR (0 proti 1). c: Ocenjeno s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj. d: Ocenjeno s Kaplan-Meierjevo metodo; 95-odstotni IZ je bil sestavljen s posplošeno Brookmeyer-Crowleyevo metodo pri bolnikih z najboljšim celotnim odzivom v obliki popolnega odziva ali delnega odziva. e: Brez popravka za učinek prehoda. | | |

Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni - DTC



IZ, interval zaupanja; NE, ni mogoče oceniti.

Hepatocelularni karcinom

Klinična učinkovitost in varnost lenvatiniba sta bili ocenjeni v mednarodni multicentrični odprti randomizirani študiji 3. faze (REFLECT) pri bolnikih z neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC).

Skupno je bilo 954 bolnikov randomiziranih v razmerju 1:1 na prejemanje lenvatiniba (12 mg [izhodiščna telesna masa \geq 60 kg] ali 8 mg [izhodiščna telesna masa $<$ 60 kg]), ki so ga prejeli peroralno enkrat na dan, ali 400 mg sorafeniba, ki so prejeli peroralno dvakrat na dan.

Bolniki so lahko sodelovali, če so imeli status jetrne funkcije razreda A po lestvici Child-Pugh in stanje zmogljivosti po lestvici ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 ali 1. Bolniki so bili izključeni, če so imeli predhodno sistemsko terapijo proti raku za napredovali/neoperabilni HCC ali katero koli predhodno zdravljenje z zdravili, usmerjenimi proti VEGF. Za ciljne lezije, predhodno zdravljene z radioterapijo ali lokoregionalno terapijo, je bilo treba radiografsko potrditi napredovanje bolezni. Izključeni so bili tudi bolniki s prisotnostjo karcinoma v \geq 50 % jeter, jasnim vdorom v žolčni kanal ali glavno vejo portalne vene (Vp4) pri slikanju.

- Demografske značilnosti in bolezni v izhodišču so bile podobne med skupinama, ki sta prejeli lenvatinib, in skupino, ki je prejela sorafenib, in so prikazane v nadaljevanju za vseh 954 randomiziranih bolnikov:
- mediana starost: 62 let,
- moški: 84 %,
- bela rasa: 29 %, azijska: 69 %, črna ali afroameriška: 1,4 %,
- telesna masa: $<$ 60 kg – 31 %, 60-80 kg – 50 %, $>$ 80 kg – 19 %,
- stanje po lestvici ECOG PS 0: 63 %, ECOG PS 1: 37 %,
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %,
- etiologija: hepatitis B (50 %), hepatitis C (23 %), alkohol (6 %),
- odsotnost makroskopske invazije portalne vene (MPVI – macroscopic portal vein invasion): 79 %,
- odsotnost MPVI, razširjenost tumorja izven jeter (EHS – extra-hepatic tumour spread) ali oboje: 30 %,
- osnovna ciroza (z neodvisnim pregledom slike): 75 %,
- stadij raka BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B: 20 %; stadij BCLC C: 80 %,
- predhodne terapije: hepatektomija (28 %), radioterapija (11 %), lokoregionalna terapija, vključno s transarterijsko (kemijsko) embolizacijo (52 %), radiofrekvenčno ablacijo (21 %) in perkutano injekcijo etanola (4 %).

Primarni opazovani dogodek je bilo celotno preživetje (OS – overall survival). Lenvatinib je bil neinferioren sorafenibu glede OS, z razmerjem ogroženosti (HR – hazard ratio) = 0,92 [95-odstotni IZ (0,79; 1,06)] in mediano OS 13,6 mesecev v primerjav z 12,3 meseca (glejte preglednico 8 in sliko 2). Rezultati za nadomestne opazovane dogodke (PFS in objektivno odzivnost) so predstavljeni v preglednici 8 v nadaljevanju.

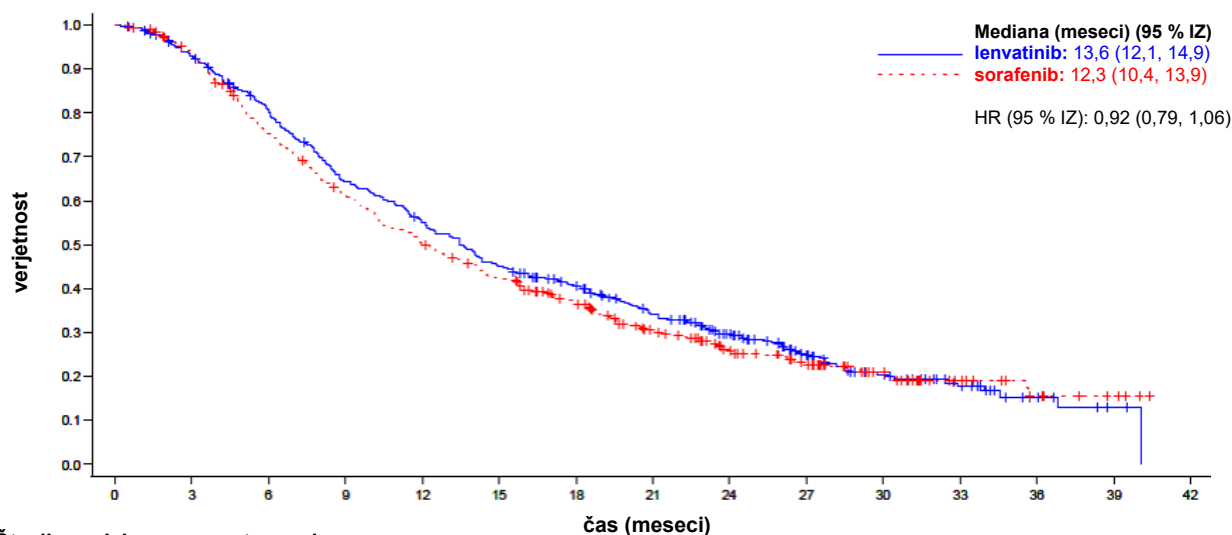
Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v študiji REFLECT pri bolnikih s HCC

| Parameter učinkovitosti | Razmerje ogroženosti ^{a, b} (95-odstotni IZ) | Vrednost p ^d | Mediana (95-odstotni IZ) ^e | |
|----------------------------------|---|-------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| | | | lenvatinib (N= 478) | sorafenib (N=476) |
| OS | 0,92 (0,79;1,06) | NA | 13,6 (12,1; 14,9) | 12,3 (10,4; 13,9) |
| PFS ^g (mRECIST) | 0,64 (0,5; 0,75) | < 0,00001 | 7,3 (5,6; 7,5) | 3,6 (3,6; 3,7) |
| | | | Odstotki (95-odstotni IZ) | |
| ORR ^{c, f, g} (mRECIST) | NA | < 0,00001 | 41 % (36 %; 45 %) | 12 % (9 %; 15 %) |

Presečni datum zajema podatkov: 13. november 2016.

- a Razmerje ogroženosti (HR) za primerjavo lenvatiniba in sorafeniba s Coxovim modelom, ki je vključeval skupino zdravljenja kot faktor.
- b Stratificirano po regijah (regija 1: Azija-Pacifik; regija 2: zahodna), makroskopski invaziji portalne vene ali razširjenosti izven jeter ali oboje (da, ne), ECOG PS (0, 1) in telesni masi (< 60 kg, ≥ 60 kg).
- c Rezultati temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih.
- d Vrednost p velja za preskus superiornosti lenvatiniba v primerjavi s sorafenibom.
- e Kvartili so ocenjeni s Kaplan-Meierjevo metodo; 95-odstotni IZ so bili ocenjeni s posplošeno Brookmeyer-Crowleyevo metodo
- f Odziv (popolni ali delni odziv)
- g Glede na retrospektivno analizo neodvisnega radiološkega pregleda. Mediano trajanje objektivnega odziva v kraku z lenvatinibom je bilo 7,3 (95-odstotni IZ 5,6; 7,4) mesecev, v kraku s sorafenibom pa 6,2 (95-odstotni IZ 3,7; 11,2) mesecev.

Slika 2 Kaplan-Meierjeva krivulja celotnega preživetja - HCC



Število preiskovancev s tveganjem:

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Lenvatinib | 478 | 436 | 374 | 297 | 253 | 207 | 178 | 140 | 102 | 67 | 40 | 21 | 8 | 2 | 0 |
| sorafenib | 476 | 440 | 348 | 282 | 230 | 192 | 156 | 116 | 83 | 57 | 33 | 16 | 8 | 4 | 0 |

1. Presečni datum zajema podatkov = 13. november 2016.
2. Meja neinferiornosti za razmerje ogroženosti (HR: lenvatinib proti sorafenibu = 1,08).
3. Mediana je bila ocenjena s Kaplan-Meierjevo metodo; 95-odstotni IZ je bil sestavljen s posplošeno Brookmeyer-Crowleyevo metodo.
4. Vrednost HR je bila ocenjena s Coxovim modelom proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot neodvisno spremenljivko in stratifikacijo po faktorjih stratifikacije IxRS. Za izenačenja je bila uporabljena metoda Efron.
5. + = cenzurirani podatki.

Pri analizah podskupin po faktorjih stratifikacije (prisotnost ali odsotnost MPVI ali EHS ali obeh, ECOG PS 0 ali 1, TM < 60 kg ali ≥ 60 kg in regija) je bila vrednost HR dosledno boljša za lenvatinib kot za sorafenib, razen v zahodni regiji [HR 1,08 (95-odstotni IZ 0,82; 1,42), pri bolnikih brez EHS [HR 1,01 (95-odstotni IZ 0,78; 1,30)] in pri bolnikih brez MPVI, EHS ali obeh [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Rezultate analize podskupin je treba razlagati previdno.

Mediana trajanja zdravljenja je bila 5,3 meseca (1. kvartil: 2,9; 3. kvartil: 11,1) v kraku z lenvatinibom in 3,7 meseca (1. kvartil: 1,8; 3. kvartil: 7,4) v kraku s sorafenibom.

V obeh terapevtskih skupinah v študiji REFLECT je bilo mediano OS približno 9 mesecev daljše pri osebah, ki so po zdravljenju prejele onkološko terapijo, kot pri tistih, ki je niso. Med zdravljenjem z lenvatinibom je mediano OS znašalo 19,5 mesecev (95-odstotni IZ: 15,7; 23,0) za bolnike, ki so po zdravljenju prejeli onkološko terapijo (43 %), in 10,5 mesecev (95-odstotni IZ: 8,6; 12,2) pri tistih, ki je niso. V kraku s sorafenibom je mediano OS znašalo 17,0 mesecev (95-odstotni IZ: 14,2; 18,8) pri osebah, ki so po zdravljenju prejele onkološko terapijo (51 %) in 7,9 mesecev (95-odstotni IZ: 6,6; 9,7) pri tistih, ki ga niso. Mediano OS je bila za približno 2,5 meseca daljše v kraku z lenvatinibom v primerjavi s krakom s sorafenibom v obeh podskupinah oseb (z onkološkim zdravljenjem po zdravljenju ali brez njega).

Karcinom endometrija

Učinkovitost lenvatiniba v kombinaciji s pembrolizumabom je bila raziskana v študiji 309, ki je bila randomizirana, multicentrična, odprta, z aktivno učinkovino nadzorovana študija, izvedena pri bolnicah z napredovalim EC, ki so bile predhodno zdravljene z najmanj enim predhodnim režimom kemoterapije na osnovi platine, bodisi pred- ali pooperativno. Udeleženske so lahko skupno prejele do 2 terapiji, ki sta vsebovali platino, v kolikor je bila ena prejeta predoperativno ali pooperativno. Iz študije so bile izključene bolnice s sarkomom endometrija (vključno s karcinosarkomom) ali bolnice z aktivno avtoimuno boleznijo ali drugo boleznijo, zaradi katere je bila potrebna imunosupresija.

Randomizacija je bila stratificirana glede na status popravljanja neujemanja (MMR – *mismatch repair*) (dMMR ali pMMR [ne dMMR]) z uporabo potrjenega imunohistokemičnega testa. Stratum pMMR je bil nadalje stratificiran glede na status zmogljivosti po ECOG, geografsko regijo in anamnezo obsevanja medeničnega predela. Bolnice so bile randomizirane (1 : 1) v enega izmed naslednjih krakov zdravljenja:

- lenvatinib 20 mg peroralno enkrat na dan v kombinaciji s pembrolizumabom 200 mg intravensko vsake 3 tedne.
- zdravilom po izbiri raziskovalca, bodisi doksorubicin 60 mg/m² vsake 3 tedne ali paklitaksel 80 mg/m², ki se daje tedensko, 3 tedne zdravljenja/1 teden premora.

Zdravljenje z lenvatinibom in pembrolizumabom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR - *Blinded Independent Central Review*) na podlagi meril RECIST v1.1, nesprejemljive toksičnosti oz. pri pembrolizumabu največ 24 mesecev. Zdravljenje v študiji je bilo dovoljeno nadaljevati tudi po dosegu meril RECIST za napredovanje bolezni, če je lečeči raziskovalec presodil, da ima bolnica klinično korist in zdravljenje dobro prenaša. Skupno 121/411 (29 %) bolnic, zdravljenih z lenvatinibom in pembrolizumabom, je zdravljenje prejelo tudi po dosegu meril RECIST za napredovanje bolezni. Mediana trajanja zdravljenja po napredovanju je bila 2,8 meseca. Ocena statusa tumorja je bila izvedena vsakih 8 tednov.

Skupno 827 bolnic je bilo vključenih in randomiziranih za lenvatinib v kombinaciji s pembrolizumabom (n = 411) ali za zdravilo po izbiri raziskovalca, tj. doksorubicin (n = 306) ali paklitaksel (n = 110). Izhodiščne značilnosti teh bolnic so bile: mediana starost 65 let (razpon od 30 do 86), 50 % starih 65 ali več; 61 % bolnic bele rase, 21 % azijske rase in 4 % temnopoltih; ECOG PS 0 (59 %) ali 1 (41 %), 84 % s statusom tumorja pMMR in 16 % s statusom tumorja dMMR. Histološki podtipi so bili endometrioidni karcinom (60 %), serozni karcinom (26 %), svetlocelični karcinom (6 %), mešani (5 %) in drugi (3 %). Vseh teh 827 bolnic je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje za EC: 69 % je imelo enega, 28 % je imelo dve in 3 % so imeli tri ali več predhodnih sistemskih zdravljenj. Sedemintrideset odstotkov bolnic je prejelo samo predhodno predoperativno ali pooperativno zdravljenje.

Mediano trajanje zdravljenja v študiji je bilo 7,6 meseca (razpon od 1 dne do 26,8 meseca). Mediano trajanje izpostavljenosti lenvatinibu je bilo 6,9 meseca (razpon od 1 dne do 26,8 meseca).

Primarni merili izida učinkovitosti sta bila OS in PFS (po oceni BICR z uporabo meril RECIST 1.1). Sekundarna merila izida učinkovitosti so vključevala ORR po oceni BICR z uporabo meril RECIST 1.1. Pri vnaprej določeni vmesni analizi z medianim časom spremljanja 11,4 meseca (razpon: od 0,3 do 26,9 meseca) je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje OS in PFS v populaciji vseh udeležencev.

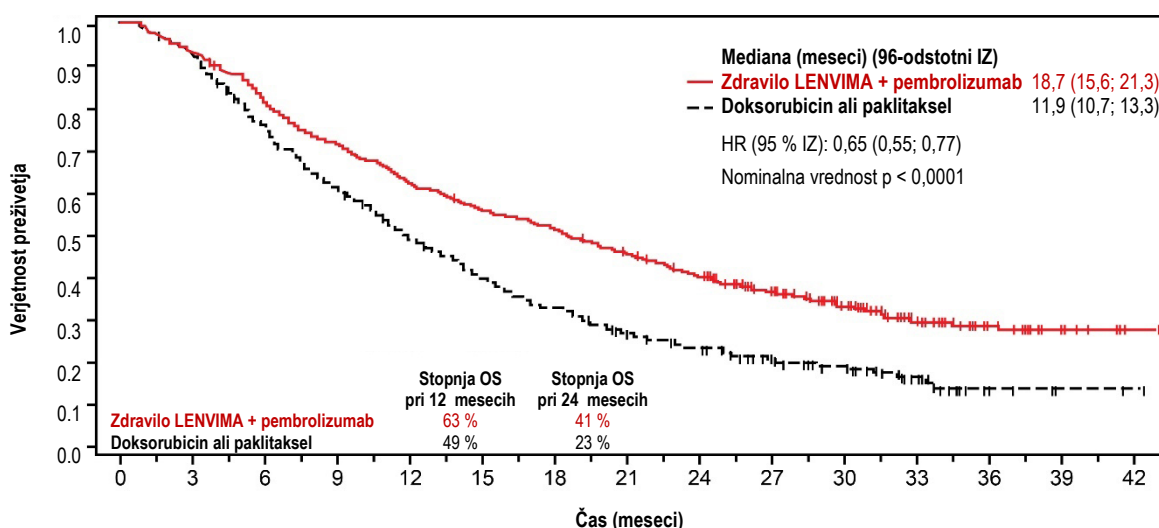
Rezultati učinkovitosti glede na podskupine MMR so bili skladni s splošnimi rezultati študije.

Vnaprej določena končna analiza OS s približno 16 meseci dodatnega trajanja spremljanja iz vmesne analize (skupni mediani čas spremljanja 14,7 meseca [razpon: od 0,3 do 43,0 meseca]) je bila izvedena brez prilagoditve zaradi multiplicitete. Rezultati učinkovitosti v populaciji vseh udeležencev so povzeti v preglednici 9. Kaplan-Meierjeve krivulje za končno analizo OS in vmesno analizo PFS so prikazane na slikah 3 oz. 4.

| Preglednica 9 Rezultati učinkovitosti pri karcinomu endometrija v študiji 309 | | |
|--|---|---|
| Opazovani dogodek | Zdravilo LENVIMA s pembrolizumabom N = 411 | Doksorubicin ali paklitaksel N = 416 |
| OS | | |
| Število (%) bolnic z dogodkom | 276 (67 %) | 329 (79 %) |
| Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) | 18,7 (15,6; 21,3) | 11,9 (10,7; 13,3) |
| Razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ) | 0,65 (0,55; 0,77) | |
| Vrednost p ^b | < 0,0001 | |

| Preglednica 9 Rezultati učinkovitosti pri karcinomu endometrija v študiji 309 | | |
|--|--|---|
| Opazovani dogodek | Zdravilo LENVIMA s pembrolizumabom N = 411 | Doksorubicin ali paklitaksel N = 416 |
| PFS^d | | |
| Število (%) bolnic z dogodkom | 281 (68 %) | 286 (69 %) |
| Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) | 7,2 (5,7; 7,6) | 3,8 (3,6; 4,2) |
| Razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ) | 0,56 (0,47; 0,66) | |
| Vrednost p ^c | < 0,0001 | |
| ORR^d | | |
| ORR ^e (95-odstotni IZ) | 32 % (27, 37) | 15 % (11, 18) |
| Popolni odziv | 7 % | 3 % |
| Delni odziv | 25 % | 12 % |
| Vrednost p ^f | < 0,0001 | |
| Trajanje odziva^d | | |
| Mediana v mesecih ^g (razpon) | 14,4 (1,6+; 23,7+) | 5,7 (0,0+; 24,2+) |
| ^a | na osnovi stratificiranega Coxovega regresijskega modela | |
| ^b | Enostranska nominalna vrednost p na osnovi stratificiranega testa log-rank (končna analiza). Pri vnaprej določeni vmesni analizi OS z medianim časom spremljanja 11,4 meseca (razpon: od 0,3 do 26,9 meseca) je bila dosežena statistično pomembna superiornost za OS v primerjavi s kombinacijo lenvatiniba in pembrolizumaba z doksorubicinom ali paklitakselom (razmerje ogroženosti: 0,62 [95 % IZ: 0,51; 0,75], vrednost p < 0,0001). | |
| ^c | enostranska vrednost p na osnovi stratificiranega testa log-rank | |
| ^d | pri vnaprej določeni vmesni analizi | |
| ^e | odziv: najboljši objektivni odziv, kot je potrjen popolni odziv ali delni odziv | |
| ^f | na osnovi metode Miettinen in Nurminen, stratificirane glede na status zmogljivosti po lestvici ECOG, geografsko regijo in anamnezo obsevanja medeničnega predela | |
| ^g | na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene | |

Slika 3 Kaplan-Meierjevi krivulji za celokupno preživetje v študiji 309*

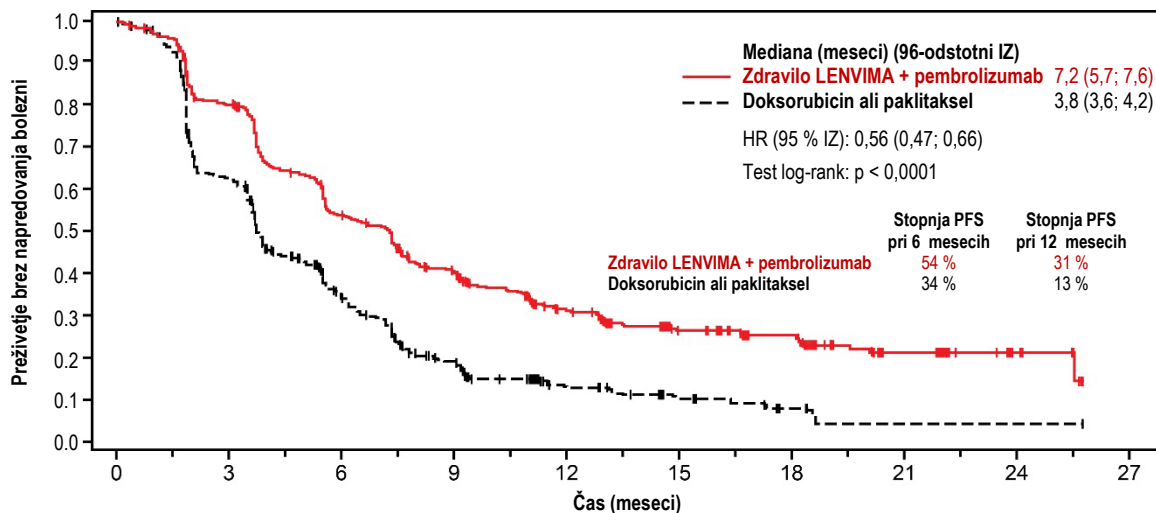


Število oseb s tveganjem:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|
| Zdravilo LENVIMA + pembrolizumab | 411 | 383 | 337 | 292 | 258 | 229 | 211 | 186 | 160 | 125 | 91 | 58 | 30 | 10 | 2 |
| Doksorubicin ali paklitaksel | 416 | 378 | 305 | 246 | 196 | 158 | 129 | 104 | 84 | 64 | 49 | 28 | 6 | 3 | 1 |

* Na podlagi končne analize, določene v protokolu

Slika 4 Kaplan-Meierjevi krivulji za preživetje brez napredovanja bolezni v študiji 309



Število oseb s tveganjem:

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Zdravilo LENVIMA + pembrolizumab | 411 | 316 | 202 | 144 | 86 | 56 | 43 | 17 | 6 | 0 |
| Doksorubicin ali paklitaksel | 416 | 214 | 95 | 42 | 18 | 10 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Podaljšanje intervala QT

Enkratni 32-miligramski odmerek lenvatiniba sodeč po rezultatih temeljite študije intervala QT pri zdravih prostovoljcih ni podaljšal intervala QT/QTc; so pa o večji incidenci podaljšanja intervala QT/QTc poročali pri bolnikih, zdravljenih z lenvatinibom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z lenvatinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje hepatocelularnega karcinoma (HCC) in karcinoma endometrija (EC) (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

Pediatrične študije

Učinkovitost lenvatiniba je bila ocenjena, vendar ni bila dokazana v štirih odprtih študijah:

Študija 207 je bila odprta, multicentrična študija faze 1/2 za ugotavljanje odmerka in ocenjevanje aktivnosti lenvatiniba kot samostojnega zdravila in v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do < 18 let; od 2 do ≤ 25 let za osteosarkom) s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji. V raziskavo je bilo vključenih 97 bolnikov. V kohorto za ugotavljanje odmerka lenvatiniba kot samostojnega zdravila je bilo vključenih 23 bolnikov, ki so lenvatinib prejeli peroralno enkrat na dan v treh odmerkih (11, 14 ali 17 mg/m²). V kohorto za ugotavljanje odmerka lenvatiniba v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom je bilo vključenih 22 bolnikov, ki so prejeli lenvatinib v dveh odmerkih (11 ali 14 mg/m²). Za priporočeni odmerek lenvatiniba kot samostojnega zdravila in v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom je bil določen odmerek 14 mg/m² peroralno enkrat na dan.

V razširjeni kohorti lenvatiniba kot samostojnega zdravila pri ponovljenem ali refraktarnem DTC je bilo primarno merilo izida učinkovitosti stopnja objektivnega odziva (ORR; popoln odziv [CR] + delni odziv [PR]). Vključen je bil en bolnik, ki je dosegel PR. V razširjenih kohortah lenvatiniba kot samostojnega zdravila in kombinacije z ifosfamidom in etopozidom pri ponovljenem ali refraktarnem osteosarkomu je bilo primarno merilo izida učinkovitosti stopnja preživetja brez napredovanja po 4 mesecih (PFS-4); PFS-4 z binomsko oceno, ki je vključevala vseh 31 bolnikov, zdravljenih z

lenvatinibom kot samostojnim zdravilom, je znašala 29 % (95 % IZ: 14,2; 48,0); binomska ocena PFS-4 pri vseh 20 bolnikih, ki so bili zdravljeni v razširjeni kohorti lenvatiniba v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom, je znašala 50 % (95 % IZ: 27,2; 72,8).

Študija 216 je bila multicentrična, odprta študija faze 1/2 z eno skupino za ugotavljanje varnosti, prenašanja in protitumorske aktivnosti lenvatiniba, danega v kombinaciji z everolimusom pri pediatričnih bolnikih (in mladih odraslih, starih ≤ 21 let) s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji, vključno s tumorji v centralnem živčevju. Vključenih in zdravljenih je bilo skupno 64 bolnikov. V fazi 1 (kombinacija zdravil za ugotavljanje odmerka) je bilo vključenih in zdravljenih 23 bolnikov: 5 z ravniyo odmerka -1 (lenvatinib 8 mg/m^2 in everolimus 3 mg/m^2), 18 pa z ravniyo odmerka 1 (lenvatinib 11 mg/m^2 in everolimus 3 mg/m^2). Priporočeni odmerek za kombinacijo je bil 11 mg/m^2 lenvatiniba in 3 mg/m^2 everolimusa enkrat na dan. V fazi 2 (razširjeno s kombinacijo zdravil) je bilo vključenih 41 bolnikov in zdravljenih s priporočenim odmerkom v naslednjih kohortah: Ewingov sarkom (EWS, $n = 10$), rabdomiosarkom (RMS, $n = 20$) in gliom visokega gradusa (HGG, $n = 11$). Primarno merilo izida učinkovitosti je bila stopnja objektivnega odziva (ORR) po 16 tednih pri bolnikih, primernih za oceno, na podlagi ocene raziskovalca po merilih RECIST v1.1 ali RANO (za bolnike s HGG). V kohortah EWS in HGG niso opazili objektivnega odziva; v kohorti RMS so opazili 2 delna odziva (PR) za ORR 10 % (95-% IZ: 1,2; 31,7) po 16 tednih.

Študija OLIE (študija 230) je bilo odprto, multicentrično, randomizirano, nadzorovano preskušanje faze 2 pri bolnikih (starih od 2 do ≤ 25 let) s ponovljenim ali refraktarnim osteosarkomom. Skupaj 81 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 (78 zdravljenih; 39 v vsaki skupini) na lenvatinib 14 mg/m^2 v kombinaciji z ifosfamidom 3000 mg/m^2 in etopozidom 100 mg/m^2 (skupina A) ali ifosfamidom 3000 mg/m^2 in etopozidom 100 mg/m^2 (skupina B). Ifosfamid in etopozid so dajali intravensko na 1. do 3. dan vsakega 21-dnevnega cikla, in sicer največ 5 ciklov. Zdravljenje z lenvatinibom je bilo dovoljeno do napredovanja bolezni, opredeljenega v merilih RECIST v1.1, po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR), ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja (PFS) po merilih RECIST 1.1 po oceni BICR. Preskušanje ni pokazalo statistično pomembne razlike v mediani PFS: 6,5 meseca (95 % IZ: 5,7; 8,2) za lenvatinib v kombinaciji z ifosfamidom in etopozidom v primerjavi s 5,5 meseca (95 % IZ: 2,9; 6,5) za ifosfamid in etopozid (HR = 0,54 [95 % IZ: 0,27; 1,08]).

Študija 231 je multicentrična, odprta študija košarice faze 2 za oceno protitumorske aktivnosti in varnosti pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih, starih od 2 do ≤ 21 let s ponovljenimi ali refraktarnimi čvrstimi tumorji, vključno s EWS, RMS in HGG. Skupno 127 bolnikov je bilo vključenih in zdravljenih s priporočenim odmerkom lenvatiniba (14 mg/m^2) v naslednjih kohortah: EWS ($n = 9$), RMS ($n = 17$), HGG ($n = 8$) in drugi čvrsti tumorji (po $n = 9$ za difuzni gliom mediane linije, meduloblastom in ependimom; vsi drugi čvrsti tumorji $n = 66$). Primarno merilo izida učinkovitosti je bila ORR po 16 tednih pri bolnikih, primernih za oceno, na podlagi ocene raziskovalca po merilih RECIST v1.1 ali RANO (za bolnike s HGG). Pri bolnikih s HGG, difuznim gliomom mediane linije, meduloblastomom in ependimomom niso opazili objektivnega odziva. V kohortah EWS in RMS so opazili po dva delna odziva (PR) za ORR 22,2 % (95-% IZ: 2,8; 60,0) in 11,8 % (95-% IZ: 1,5; 36,4) po 16 tednih. Pet delnih odzivov (pri bolnikih s sinovialnim sarkomom [$n = 2$], kaposiformnim hemangioendoteliomom [$n = 1$], nefroblastomom, t. i. Wilmsovim tumorjem [$n = 1$], in svetloceličnim karcinomom [$n = 1$]) so opazili med vsemi drugimi čvrstimi tumorji za ORR 7,7 % (95-% IZ: 2,5; 17,0) po 16 tednih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre lenvatiniba so proučevali pri zdravih odraslih preiskovancih, odraslih preiskovancih z okvaro jeter, okvaro ledvic in čvrstimi tumorji.

Absorpcija

Lenvatinib se po peroralnem dajanju hitro absorbira, t_{\max} je navadno od 1 do 4 ure po odmerku. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije, a upočasni hitrost absorpcije. Kadar ga dajemo zdravim preiskovancem z obrokom hrane, se najvišje plazemske koncentracije zakasni za 2 uri. Absolutne biološke

uporabnosti pri ljudeh niso določili, vendar podatki iz študije masnega ravnovesja kažejo, da je približno 85 %. Lenvatinib je pokazal dobro peroralno biološko uporabnost pri psih (70,4 %) in opicah (78,4 %).

Porazdelitev

Vezava lenvatiniba na beljakovine humane plazme *in vitro* je velika, v razponu od 98 % do 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Ta vezava je bila v glavnem na albumine z manjšo vezavo na α 1-kisli glikoprotein in γ -globulin.

Razmerje koncentracij lenvatiniba v krvi in plazmi *in vitro* je bilo v mejah od 0,589 do 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

Lenvatinib je substrat za P-gp in BCRP. Lenvatinib ni substrat za OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ali izločevalno črpalko žolčnih soli BSEP.

Pri bolnikih je mediani navidezni porazdelitveni volumen (Vz/F) prvega odmerka segal od 50,5 l do 92 l in je bil na splošno skladen v skupinah odmerkov od 3,2 mg do 32 mg. Analogni mediani navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (Vz/Fss) je bil tudi na splošno skladen in je segal od 43,2 l do 121 l.

Biotransformacija

In vitro so pokazali, da je citokrom P450 3A4 prevladujoča (> 80 %) izooblika vpletena v presnovo lenvatiniba, ki poteka preko P450. Vendar so podatki *in vivo* pokazali, da so presnovne poti, ki ne potekajo preko citokroma P450, prispevale k pomembnemu deležu celotne presnove lenvatiniba. Zato so *in vivo* spodbujevalci in zaviralci CYP 3A4 imeli minimalen učinek na izpostavljenost lenvatinibu (glejte poglavje 4.5).

V mikrosomih človeških jeter so ugotovili, da je poglavitni presnovek demetilirana oblika lenvatiniba (M2). M2' in M3', poglavitna presnovka v človeškem blatu, sta nastala iz M2 oziroma lenvatiniba z aldehidno oksidazo.

V vzorcih plazme, odvzetih do 24 ur po dajanju zdravila, je lenvatinib predstavljal 97 % radioaktivnosti v radiokromatogramih plazme, presnovek M2 pa je predstavljal še dodatna 2,5 %. Na podlagi $AUC_{(0-\infty)}$ je lenvatinib predstavljal 60 % oziroma 64 % celotne radioaktivnosti v plazmi oziroma krvi.

Podatki iz študije masnega ravnovesja/izločanja pri ljudeh kažejo, da se lenvatinib pri ljudeh intenzivno presnavlja. Ugotovili so, da so poglavitne presnovne poti pri ljudeh oksidacija z aldehidno oksidazo, demetilacija s CYP3A4, konjugacija z glutationom z odstranitvijo O-arilne skupine (klorofenilni del molekule) in kombinacije teh presnovnih poti, ki jim sledijo nadaljnje biotransformacije (npr. glukuronidacija, hidroliza glutationskega dela molekule, razgradnja cisteinskega dela molekule in intramolekulska prerazporeditev cisteinilglicinskih in cisteinskih konjugatov s poznejšo dimerizacijo). Te presnovne poti *in vivo* se ujemajo s podatki, ki so jih dale študije *in vitro* s človeškimi biomateriali.

Študije prenašalcev *in vitro*

Za prenašalce OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 in BSEP so klinično pomembno inhibicijo izključili na podlagi meje $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{nevezan}}$.

Lenvatinib je pokazal minimalno ali nikakršno inhibicijsko aktivnost proti prenašalskim aktivnostim, ki jih posreduje P-gp in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Prav tako niso opazili nikakršne indukcije ekspresije mRNA P-gp.

Lenvatinib je pokazal minimalen ali nikakršen inhibicijski učinek na OATP1B3 in MATE2-K. Lenvatinib šibko inhibira MATE1. V citosolu človeških jeter lenvatinib ni zaviral aktivnosti aldehydne oksidaze.

Izločanje

Koncentracije v plazmi se po C_{max} zmanjšujejo bieksponencialno. Povprečna končna eksponencialna razpolovna doba lenvatiniba je približno 28 ur.

Po dajanju radioaktivno označenega lenvatiniba 6 bolnikom s čvrstimi tumorji se je približno dve tretjini oziroma ena četrtnina radioaktivnega označevalca odstranila iz telesa z blatom oziroma urinom. Kot analit v izločkih je prevladoval presnovek M3 (~17 % odmerka), presnovkov M2' (~11 % odmerka) in M2 (~4,4 % odmerka) je bilo manj.

Linearnost/nelinearnost

Proporcionalnost odmerku in akumulacija

Pri bolnikih s čvrstimi tumorji, ki so prejeli enkratne in večkratne odmerke lenvatiniba enkrat na dan, se je izpostavljenost lenvatinibu (C_{max} in AUC) zvečala neposredno sorazmerno danemu odmerku v območju od 3,2 do 32 mg enkrat na dan.

Lenvatinib kaže v stanju dinamičnega ravnovesja minimalno kopičenje. V tem območju je mediani indeks kopičenja (Rac) segal od 0,96 (20 mg) do 1,54 (6,4 mg). Vrednost Rac pri bolnikih s HCC z blago in zmerno okvaro jeter je bila podobna vrednosti, ki je bila opisan pri drugih čvrstih tumorjih.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Farmakokinetiko lenvatiniba po enkratnem 10-miligramskem odmerku so ovrednotili pri 6 preiskovancih z blago in 6 preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A oziroma Child-Pugh B). Petmiligramski odmerek so ovrednotili pri 6 preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). Osem zdravih, demografsko podobnih preiskovancev je služilo za kontrole in prejelo 10-miligramski odmerek. Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi za odmerek popravljenih podatkov AUC_{0-t} in AUC_{0-inf} je bila 119 %, 107 % oziroma 180 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter. Ugotovilo se je, da je v plazmi preiskovancev z okvaro jeter vezava na plazemske beljakovine podobna vezavi pri ustreznih zdravih preiskovancih, odvisnost od koncentracije pa ni bila opažena. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

Podatkov pri bolnikih s HCC s Child-Pugh B (zmerna jetrna okvara, 3 bolniki, zdravljeni z lenvatinibom v ključnem preskušanju) je premalo, podatkov pri bolnikih s HCC s Child-Pugh C (huda jetrna okvara) pa ni na voljo. Ker se lenvatinib pretežno izloča s presnovo v jetrih, se pri teh bolnikih lahko poveč izpostavljenost.

Mediana razpolovna doba je bila primerljiva pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter, pa tudi pri tistih z normalno funkcijo jeter, in je bila v razponu od 26 ur do 31 ur. Odstotni delež v urinu izločenega odmerka lenvatiniba je bil v vseh kohortah majhen (< 2,16 % v zdravljenih kohortah).

Okvara ledvic

Farmakokinetiko lenvatiniba po enkratnem 24-miligramskem odmerku so ovrednotili pri 6 preiskovancih z blago, 6 preiskovancih z zmerno in 6 preiskovancih s hudo okvaro jeter in rezultate primerjali z 8 zdravimi, demografsko podobnimi preiskovanci. Preiskovancev z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali.

Izpostavljenost lenvatinibu na podlagi podatkov AUC_{0-inf} je bila 101 %, 90 % oziroma 122 % normalne vrednosti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic. Ugotovilo se je, da je v plazmi preiskovancev z okvaro ledvic vezava na plazemske beljakovine podobna vezavi pri ustreznih zdravih preiskovancih, odvisnost od koncentracije pa ni bila opažena. Glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje.

Starost, spol, telesna masa, rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikov, ki so prejeli do 24 mg lenvatiniba enkrat na dan, starost, spol, telesna masa in rasa (Japonci v primerjavi z drugimi, belci v primerjavi z drugimi) niso klinično pomembno vplivali na očistek (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 12 let, ki je vključevala podatke 3 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do < 3 let, 28 pediatričnih bolnikov, starih od ≥ 3 do < 6 let, in 89 pediatričnih bolnikov, starih od 6 do ≤ 12 let, iz pediatričnega programa lenvatiniba, je na peroralni očistek lenvatiniba (CL/F) vplivala telesna masa, ne pa starost. Predvidene ravni izpostavljenosti v smislu površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{ss}) pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerek 14 mg/m², so bile primerljive z ravnimi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli fiksni odmerek 24 mg. V teh študijah ni bilo očitnih razlik v farmakokinetiki učinkovine lenvatiniba med otroki (od 2 do 12 let), mladostniki in mladimi odraslimi bolniki s preučevanimi vrstami tumorjev, vendar je podatkov pri otrocih razmeroma malo za dokončne zaključke (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov (do 39 tednov) je lenvatinib povzročal toksikološke spremembe v različnih organih in tkivih, ki so bile povezane s pričakovanimi farmakološkimi učinki lenvatiniba, vključno z glomerulopatijo, testikularno hipocelularnostjo, atrezijo ovarijskih foliklov, spremembami prebavil, spremembami kosti, spremembami nadledvičnic (pri podganah in psih) in arterijskimi (arterijska fibrinoidna nekroza, degeneracija medije ali krvavitev) lezijami pri podganah, psih in opicah *Cynomolgus*. Pri podganah, psih in opicah so opazili tudi zvišane ravni transaminaz, povezane z znaki hepatotoksičnosti. Pri vseh raziskovanih živalskih vrstah so opazili reverzibilnost toksikoloških sprememb ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

Genotoksičnost

Lenvatinib ni bil genotoksičen.

Študij kancerogenosti za lenvatinib niso opravili.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Z lenvatinibom niso opravili specifičnih študij na živalih za oceno učinka na plodnost. Vendar so opazili testikularne (hipocelularnost seminiferne epitelije) in ovarijske (folikularna atrezija) spremembe v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri živalih pri izpostavljenostih, ki so bile 11-krat do 15-krat večje (podgana) ali 0,6-krat do 7-krat večje (opica) od predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za ljudi. Te ugotovitve so bile reverzibilne ob koncu 4-tedenskega obdobja okrevanja.

Dajanje lenvatiniba med organogenezo je povzročilo smrtnost zarodkov in teratogenost pri podganah (fetalne zunanje in skeletne anomalije) pri izpostavljenostih, manjših od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri največjem toleriranem odmerku za človeka, in kuncih (fetalne zunanje, visceralne ali skeletne anomalije) na podlagi velikosti telesne površine; mg/m² pri največjem toleriranem odmerku za človeka. Te ugotovitve kažejo, da ima lenvatinib teratogen potencial, ki je verjetno povezan s farmakološko aktivnostjo lenvatiniba kot antiangiogenega sredstva.

Lenvatinib in njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan.

Študije toksičnosti na mladih živalih

Smrtnost je bila toksičnost, ki je omejevala odmerke pri mladih podganah, pri katerih se je odmerjanje začelo na postnatalni dan (PND) 7 ali PND21 in so jo opazovali pri izpostavljenostih, ki so bile 125-krat oziroma 12-krat manjše od izpostavljenosti, pri kateri so ugotavljali smrtnost pri odraslih podganah, kar kaže, da občutljivost za toksičnost raste s padanjem starosti. Zato lahko smrtnost pripišemo zapletom, povezanim s primarnimi duodenalnimi lezijami, z možnim prispevkom dodatnih toksičnosti v nezrelih ciljnih organih.

Toksičnost lenvatiniba je bila izrazitejša pri mlajših podganah (odmerjanje se je začelo na PND7) kot pri tistih, pri katerih se je odmerjanje začelo na PND21, in so smrtnost in nekatere toksičnosti prej opazili pri mladih podganah pri odmerku 10 mg/kg v primerjavi z odraslimi podganami, ki so prejemale enako raven odmerkov. Pri mladih podganah so opazili tudi upočasnitev rasti, sekundarno zakasnitev telesnega razvoja in lezije, ki jih lahko pripišemo farmakološkemu učinkom (sekalci, stegenica [epifizna rastna plošča], ledvice, nadledvičnice in dvanajstnik).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

kalcijev karbonat,
manitol,
mikrokristalna celuloza,
hidroksipropilceluloza,
hidroksipropilceluloza, malo substituirana,
smukec.

Ovojnica kapsule

hipromeloza,
titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172),
rdeči železov oksid (E172).

Tiskarsko črnilo

šelak,
črni železov oksid (E172),
kalijev hidroksid,
propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija, ki vsebujejo po 10 kapsul. Ena kartonska škatla vsebuje 30, 60 ali 90 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Skrbniki bolnikov ne smejo odpirati kapsul, da se izognejo večkratnemu izpostavljanju vsebini kapsul.

Priprava in dajanje suspenzije:

- Suspenzija se lahko pripravi z uporabo vode, jabolčnega soka ali mleka. Če se suspenzija daje po cevki za hranjenje, jo je treba pripraviti z vodo.
- Kapsulo oziroma kapsule, ki ustrezajo predpisanemu odmerku (do 5 kapsul), dajte v majhno posodo (prostornine približno 20 ml (4 čajne žličke)) ali brizgo za peroralno dajanje (20 ml); kapsul ne lomite ali drobite.
- V posodo ali brizgo za peroralno dajanje dodajte 3 ml tekočine. Počakajte 10 minut, da ovojnica kapsule (zunanja površina) razpade, nato mešanico mešajte ali stresajte 3 minute, dokler kapsule popolnoma ne razpadejo.
 - Če uporabljate brizgo za peroralno dajanje, jo spodaj zaprite s pokrovčkom, odstranite bat in z drugo brizgo ali umerjeno kapalko dodajte tekočino v prvo brizgo, nato znova namestite bat in premešate.
- Uporabite celotno vsebino posode ali brizge za peroralno dajanje. Suspenzija se lahko daje iz posode neposredno v usta oziroma iz brizge za peroralno dajanje neposredno v usta ali po cevki za hranjenje.
- Nato v posodo ali brizgo za peroralno dajanje z drugo brizgo ali kapalko dodajte dodatna 2 ml tekočine, zavrtite ali pretresite in uporabite. Ta korak ponovite vsaj dvakrat in dokler ni vidnih ostankov, da zagotovite zaužitje vsega zdravila.

Opomba: združljivost je bila potrjena za polipropilenske brizge in cevke za hranjenje s premerom najmanj 5 French (polivinilkloridna ali poliuretanska cevka), najmanj 6 French (silikonska cevka) in do 16 French za polivinilkloridno, poliuretansko ali silikonsko cevko.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lenvima 4 mg trde kapsule

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg trde kapsule

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. maj 2015.

Datum zadnjega podaljšanja: 20. maj 2020.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c (7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

LENVIMA 4 mg trde kapsule
lenvatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1002/001 (pakiranje 30 trdih kapsul)
EU/1/15/1002/003 (pakiranje 60 trdih kapsul)
EU/1/15/1002/004 (pakiranje 90 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

LENVIMA 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

LENVIMA 4 mg trde kapsule
lenvatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

LENVIMA 10 mg trde kapsule
lenvatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1002/002 (pakiranje 30 trdih kapsul)
EU/1/15/1002/005 (pakiranje 60 trdih kapsul)
EU/1/15/1002/006 (pakiranje 90 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

LENVIMA 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

LENVIMA 10 mg trde kapsule
lenvatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eisai

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

LENVIMA 4 mg trde kapsule LENVIMA 10 mg trde kapsule lenvatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo LENVIMA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo LENVIMA
3. Kako jemati zdravilo LENVIMA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LENVIMA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LENVIMA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo LENVIMA

LENVIMA je zdravilo, ki vsebuje učinkovino lenvatinib. Uporablja se za samostojno zdravljenje napredujočega ali napredovalega raka ščitnice pri odraslih, če zdravljenje z radioaktivnim jodom ni pomagalo zaustaviti bolezni.

Zdravilo LENVIMA se lahko uporablja tudi za samostojno zdravljenje raka jeter (hepatocelularnega karcinoma) pri odraslih, ki še niso bili zdravljeni z drugim zdravilom proti raku, ki potuje po krvnem obtoku. Bolniki prejmejo zdravilo LENVIMA, če se je rak jeter razširil ali ga s kirurškim posegom ni mogoče odstraniti.

Zdravilo LENVIMA se lahko uporablja tudi v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku, imenovanim pembrolizumab, za zdravljenje napredovalega raka maternične sluznice (*karcinoma endometrija*) pri odraslih, pri katerih se je rak razširil po predhodnem zdravljenju z drugim zdravilom proti raku, ki potuje po krvnem obtoku, in pri čemer raka s kirurškim posegom ali obsevanjem ni mogoče odstraniti.

Kako zdravilo LENVIMA deluje

Zdravilo LENVIMA zavira delovanje beljakovin, ki se imenujejo receptorji tirozin-kinaze (RTK), ki so vpletene v razvoj novih krvnih žil, ki preskrbujejo celice s kisikom in hranilnimi snovmi in jim pomagajo rasti. Te beljakovine so lahko prisotne v velikih količinah v rakastih celicah, z zaviranjem njihovega delovanja pa zdravilo LENVIMA lahko upočasni hitrost razmnoževanja rakavih celic in rast tumorja in pomaga prekiniti preskrbo s krvjo, ki jo rak potrebuje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo LENVIMA

Ne jemljite zdravila LENVIMA:

- če ste alergični na lenvatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite (glejte poglavje Kontracepcija, nosečnost in dojenje v nadaljevanju).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila LENVIMA se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate visok krvni tlak;
- ste ženska, ki bi lahko zanosila (glejte poglavje Kontracepcija, nosečnost in dojenje v nadaljevanju);
- ste v preteklosti imeli težave s srcem ali ste doživeli možgansko kap;
- imate težave z jetri ali ledvicami;
- ste nedavno imeli operacijo ali zdravljenje z obsevanjem;
- boste morali prestati kirurški poseg. Zdravnik bo morda razmislil o prekinitvi zdravljenja z zdravilom LENVIMA, če boste imeli večji kirurški poseg, saj zdravilo LENVIMA lahko vpliva na celjenje ran. Zdravilo LENVIMA se lahko ponovno uvede, ko je ugotovljeno ustrezno celjenje ran
- ste starejši od 75 let;
- pripadate etnični skupini, ki ni niti bela niti azijska;
- tehtate manj od 60 kg
- ste v preteklosti imeli nenormalne povezave (ki jim rečemo fistula) med različnimi organi v telesu ali med organom in kožo;
- imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile;
- imate ali ste imeli bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekline ali rane v ustih, omrtničenost ali občutek teže v čeljusti ali se vam maje zob. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom LENVIMA vam bodo morda svetovali, da opravite zobozdravniški pregled, saj so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LENVIMA, poročali o poškodbi kosti v čeljusti (osteonekrozi). Če potrebujete invazivno zobozdravstveno zdravljenje ali zobozdravstveni kirurški poseg, zobozdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom LENVIMA, zlasti če poleg tega prejimate ali ste prejeli injekcije difosfonatov (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje bolezni kosti);
- prejimate ali ste prejeli nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze (protiresorpcijska zdravila) ali zdravila proti raku, ki spremenijo tvorbo žil (tako imenovani zaviralci angiogeneze), saj je lahko povečano tveganje za poškodbo kosti v čeljusti.

Pred začetkom jemanja zdravila LENVIMA vam lahko zdravnik naredi nekatere preiskave, lahko vam na primer kontrolira krvni tlak in delovanje jeter ali ledvic in se prepriča, ali imate nizko raven soli in visoko raven hormona tirotropin v krvi. Zdravnik se bo pogovoril z vami o rezultatih teh preiskav in se odločil, ali vam lahko da zdravilo LENVIMA. Mogoče se boste morali dodatno zdraviti z drugimi zdravili, jemati manjši odmerek zdravila LENVIMA ali pa biti zaradi zvečanega tveganja neželenih učinkov še posebej pazljivi.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo LENVIMA.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila LENVIMA trenutno ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo LENVIMA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila rastlinskega izvora in zdravila brez recepta.

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Če je možno, da bi lahko zanosili, morate med jemanjem tega zdravila in vsaj še en mesec po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker ni znano, ali lahko zdravilo LENVIMA zmanjša učinek peroralnih kontracepcijskih tablet, morate v primeru, če je to vaša normalna metoda kontracepcije, zagotoviti, da boste dodatno uporabljali še eno od pregradnih metod kontracepcije, npr. diafragma ali kondome, če med zdravljenjem z zdravilom LENVIMA spolno občujete.

- Ne jemljite zdravila LENVIMA, če načrtujete zanositev med zdravljenjem. To bi namreč lahko resno škodovalo vašemu otroku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom LENVIMA zanosite, to takoj povejte zdravniku. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj se zdravljenje nadaljuje.
- Ne dojite, če jemljete zdravilo LENVIMA. Zdravilo namreč prehaja v materino mleko in bi lahko resno škodovalo vašemu dojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo LENVIMA lahko povzroči neželene učinke, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Če ste omotični ali utrujeni, ne vozite in ne uporabljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo LENVIMA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Rak ščitnice

- Priporočeni odmerek zdravila LENVIMA je običajno 24 mg enkrat na dan (2 kapsuli po 10 mg in 1 kapsula s 4 mg).
- Če imate izrazite težave z jetri ali ledvicami, je priporočeni odmerek 14 mg enkrat na dan (1 kapsula z 10 mg in 1 kapsula s 4 mg).
- Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, če imate težave z neželenimi učinki.

Rak jeter

- Priporočeni odmerek zdravila LENVIMA je odvisen od vaše telesne mase, ko prvič začnete zdravljenje. Odmerek je običajno 12 mg enkrat na dan (3 kapsule po 4 mg), če ste težki 60 kg ali več oz. 8 mg enkrat na dan (2 kapsuli po 4 mg), če ste težki manj kot 60 kg.
- Če imate težave z neželenimi učinki, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek.

Rak maternice

- Priporočeni odmerek zdravila LENVIMA je 20 mg enkrat na dan (2 kapsuli po 10 mg), v kombinaciji s pembrolizumabom. Pembrolizumab vam bo dajal zdravnik z injiciranjem v veno, bodisi 200 mg vsake 3 tedne ali 400 mg vsakih 6 tednov.
- Če imate težave z neželenimi učinki, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek.

Jemanje tega zdravila

- Kapsule lahko jemljete s hrano ali brez nje.
- Ne odpirajte kapsul, da se izognete izpostavljenosti vsebini kapsule.
- Kapsule pogoltnite cele z vodo. Če ne morete pogoltniti celih kapsul, lahko pripravite tekočo mešanico z uporabo vode, jabolčnega soka ali mleka. Tekočo mešanico lahko dajete skozi usta ali po cevki za hranjenje. Če jo dajete po cevki za hranjenje, je treba tekočo mešanico pripraviti z vodo. Če tekoče mešanice ne uporabite takoj po pripravi, jo lahko hranite v pokriti posodi, vendar obvezno v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 24 ur. Ko vzamete tekočo mešanico iz hladilnika, jo stresajte 30 sekund. Če tekoče mešanice ne uporabite v 24 urah po pripravi, jo je treba zavreči.

Priprava in dajanje tekoče mešanice:

- Celo kapsulo oziroma cele kapsule, ki ustrezajo predpisanemu odmerku (do 5 kapsul), dajte v majhno posodo (prostornine približno 20 ml (4 čajne žličke)) ali brizgo za peroralno dajanje (20 ml); kapsul ne lomite ali drobite.

- V posodo ali brizgo za peroralno dajanje dodajte 3 ml tekočine. Počakajte 10 minut, da se ovojnica kapsule (zunanja površina) raztopi, nato mešanico mešajte ali stresajte 3 minute, dokler se kapsule popolnoma ne raztopijo.
 - Če za pripravo tekoče mešanice uporabljate brizgo za peroralno dajanje, jo spodaj zaprite s pokrovčkom, odstranite bat in z drugo brizgo ali medicinsko kapalko dodajte tekočino v prvo brizgo, nato znova namestite bat in premešajte.
- Popijte tekočo mešanico iz posode ali jo dajte iz brizge za peroralno dajanje neposredno v usta ali po cevki za hranjenje.
- Nato v posodo ali brizgo za peroralno dajanje z drugo brizgo ali kapalko dodajte dodatna 2 ml tekočine, zavrtite ali pretresite in uporabite. Ta korak ponovite vsaj dvakrat in dokler ni vidnih ostankov mešanice, da zagotovite zaužitje vsega zdravila.
- Kapsule vzemite vsak dan približno ob istem času.

Kako dolgo jemljite zdravilo LENVIMA

Običajno boste jemali to zdravilo tako dolgo, kolikor vam bo koristilo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila LENVIMA, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila LENVIMA, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Škatlico z zdravilom vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo LENVIMA

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Kaj storiti, če pozabite vzeti odmerek, je odvisno od tega, koliko še manjka do naslednjega odmerka.

- Če do naslednjega odmerka manjka 12 ur ali več: vzemite pozabljeni odmerek, takoj ko se spomnite nanj. Nato vzemite naslednji odmerek ob normalnem času.
- Če do naslednjega odmerka manjka manj kot 12 ur: pozabljeni odmerek izpustite. Nato vzemite naslednji odmerek ob normalnem času.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – mogoče boste potrebovali nujno medicinsko zdravljenje:

- občutek odrevenelosti ali šibkosti na eni strani telesa, močan glavobol, napad krčev, zmedenost, otežen govor, spremembe vida ali občutek omotice – to so lahko znaki možganske kapi, krvavitve v možganih ali učinki močnega zvišanja krvnega tlaka na vaše možgane;
- bolečina ali stiskanje v prsih, bolečina v zgornjih udih, hrbtu, vratu ali čeljusti, kratka sapa, hiter ali nereden srčni utrip, kašelj, modrikasta barva ustnic ali prstov, občutek močne utrujenosti – to so lahko znaki težav s srcem, krvnega strdka v vaših pljučih ali uhajanja zraka iz pljuč v prsni koš, tako da se pljuča ne morejo napihnniti;
- močna bolečina v trebuhu (abdomnu) - ta lahko nastane zaradi luknje v steni črevesa ali fistule (luknja v črevesu, ki je po cevastem prehodu povezana z drugim delom vašega telesa ali kožo);
- črno, katranasto ali krvavo blato ali izkašljevanje krvi – to so lahko znaki krvavitve znotraj telesa;
- rumena koža ali porumenelost beločnic (zlatenica) ali zaspanost, zmedenost, slaba koncentracija – to so lahko znaki težav z jetri;
- driska, slabost in bruhanje (navzea in bruhanje) – to so zelo pogosti neželeni učinki, ki lahko postanejo resni, če zaradi njih postanete dehidrirani, kar lahko povzroči odpoved ledvic. Zdravnik vam bo lahko dal zdravilo, ki bo zmanjšalo te neželene učinke;
- bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljusti, oteklina ali rane v ustih, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti ali majanje zoba – to so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroza).

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite kakega od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Če prejimate samo to zdravilo, se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- visok ali nizek krvni tlak,
- izguba teka ali hujšanje,
- slabost (navzea) in bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, prebavne motnje,
- močna utrujenost ali šibkost,
- hripavost,
- otekanje spodnjih udov,
- izpuščaji,
- suha, boleča ali vneta usta, občutek čudnega okusa,
- bolečina v sklepih ali mišicah,
- omotica,
- izpadanje las,
- krvavitve (najpogosteje krvavitve iz nosu, lahko pa tudi druge vrste krvavitev, na primer kri v urinu, modrice, krvavitve iz dlesni ali črevesne stene),
- nespečnost,
- spremembe urinskih preiskav beljakovin (zvišane) in okužbe sečil (pogostnejše uriniranje in bolečine pri uriniranju),
- glavobol,
- bolečina v hrbtu,
- rdečina, občutljivost in otekanje kože dlani in stopal (palmarno-plantarna eritrodizesteziya),
- premalo aktivna ščitnica (utrujenost, pridobivanje telesne mase, zaprtje, občutek mraza, suha koža),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav kalija (znižan) in kalcija (znižan),
- zmanjšanje števila belih krvnih celic,
- sprememba rezultatov krvnih preiskav za delovanje jeter,
- nizka koncentracija krvnih ploščic v krvi, ki lahko povzroči modrice in oteženo celjenje ran,
- spremembe rezultatov krvnih preiskav magnezija v krvi (znižana), holesterola (zvišan) in hormona tirotropin (zvišan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja ledvic in odpoved ledvic,
- zvišanje lipaze in amilaze (encimov, ki sta vpletena v prebavo).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- izguba telesnih tekočin (dehidracija),
- razbijanje srca,
- suha koža, zadebelitev in srbenje kože,
- občutek napihnenosti ali vetrovi,
- težave s srcem ali krvni strdki v pljučih (oteženo dihanje, bolečina v prsih) ali drugih organih,
- jetrna odpoved,
- utrujenost, zmedenost, slaba koncentracija, izguba zavesti, ki so lahko znaki težav jetrne odpovedi,
- slabo počutje,
- vnetje žolčnika,
- možganska kap,
- analna fistula (majhen kanal, ki nastane med zadnjikom in okolno kožo),
- luknja (perforacija) v želodcu ali črevesu.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- boleča okužba ali razdraženost blizu anusa,
- mala možganska kap,
- okvara jeter
- močna bolečina v zgornjem levem delu trebuha (abdomna), ki je lahko povezana z zvišano telesno temperaturo, mrzlico, navzeo in bruhanjem (infarkt vranice),

- vnetje trebušne slinavke,
- težave s celjenjem ran,
- poškodba kosti v čeljusti (osteonekroza),
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze.

Neznana pogostnost (o naslednjih neželenih učinkih so poročali, odkar je prišlo zdravilo LENVIMA na trg, vendar pogostnost, s katero se pojavljajo, ni znana):

- druge vrste fistul (fistula je nenormalna povezava med različnimi telesnimi organi ali med kožo in spodaj ležečo strukturo, na primer žrelom in sapnikom). Simptomi so odvisni od lokacije fistule. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakšne nove ali nenavadne simptome, na primer kašljanje med požiranjem.
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

Če prejemate zdravilo v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- spremembe urinskih preiskav beljakovin (zvišane) in okužbe sečil (pogostnejše uriniranje in bolečine pri uriniranju),
- nizka koncentracija krvnih ploščic v krvi, ki lahko povzroči modrice in oteženo celjenje ran,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic,
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic,
- premalo aktivna ščitnica (utrujenost, pridobivanje telesne mase, zaprtje, občutek mraza, suha koža) in spremembe rezultatov krvnih preiskav hormona tirotropina (zvišan),
- prekomerno aktivna ščitnica (simptomi lahko vključujejo hiter srčni utrip, znojenje in hujšanje),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav kalcija (znižan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav kalija (znižan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav holesterola (zvišan),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav magnezija (znižan),
- izguba teka ali hujšanje,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- bolečine v hrbtu,
- suha, boleča ali vneta usta, občutek čudnega okusa,
- krvavitve (najpogosteje krvavitve iz nosu, lahko pa tudi druge vrste krvavitev, na primer kri v urinu, modrice, krvavitve iz dlesni ali črevesne stene),
- visok krvni tlak,
- hripavost,
- slabost (navzea) in bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu,
- zvišanje amilaze (encima, ki je vpleten v prebavo),
- zvišanje lipaze (encima, ki je vpleten v prebavo),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja jeter,
- spremembe rezultatov krvnih preiskav delovanja ledvic,
- rdečina, občutljivost in otekanje kože dlani in stopal (palmarno-plantarna eritrodizesteziya),
- izpuščaji,
- bolečina v sklepih ali mišicah,
- močna utrujenost ali šibkost,
- otekanje nog.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- izguba telesnih tekočin (dehidracija),
- težave s spanjem,
- razbijanje srca,

- nizek krvni tlak,
- krvni strdki v pljučih (oteženo dihanje, bolečina v prsih),
- vnetje trebušne slinavke,
- občutek napihnjenosti ali vetrovi,
- prebavne motnje,
- vnetje žolčnika,
- izpadanje las,
- odpoved ledvic,
- slabo počutje,
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze,
- luknja (perforacija) v želodcu ali črevesu.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- glavobol, občutek zmedenosti, epileptični napad in spremembe vida,
- znaki možganske kapi, vključno z občutkom otrplosti ali šibkosti na eni strani telesa, hud glavobol, epileptični napad, zmedenost, otežen govor, spremembe vida ali občutek omotice,
- mala možganska kap,
- znaki težav s srcem, vključno z bolečino v prsnem košu ali pritiskom, bolečino v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti, zasoplostjo, hitrim ali neenakomernim srčnim utripom, kašljem, modrikavimi ustnicami ali prsti in občutkom močne utrujenosti,
- hudo oteženo dihanje in bolečina v prsnem košu, ki ju povzroča uhajanje zraka iz pljuč v prsni koš, zaradi česar se pljuča ne morejo napolniti z zrakom,
- boleča okužba ali razdraženost blizu anusa,
- analna fistula (majhen kanal, ki nastane med zadnjikom in okolno kožo),
- jetrna odpoved ali znaki težav jetrne odpovedi, vključno s porumenelo kožo ali beločnicami v očeh (zlatenica) ali zaspanostjo, zmedenostjo, slabo koncentracijo,
- suha koža, odebelitev in srbenje kože,
- težave s celjenjem ran.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila LENVIMA

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vsakem pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LENVIMA

- Učinkovina je lenvatinib.
 - LENVIMA 4 mg trde kapsule: - ena trda kapsula vsebuje 4 mg lenvatiniba (v obliki mesilata);
 - LENVIMA 10 mg trde kapsule: - ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so kalcijev karbonat, manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, malo substituirana, smukec. Ovojnica kapsule vsebuje hipromelozo, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172). Tiskarsko črnilo vsebuje šelak, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid, propilenglikol.

Izgled zdravila LENVIMA in vsebina pakiranja

- 4-miligramska kapsula ima rumenkastordeče telo in rumenkastordeč pokrovček, dolžine približno 14,3 mm, na njej je s črnim črnilom izpisana oznaka »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 4 mg« na telesu kapsule.
- 10-miligramska kapsula ima rumeno telo in rumenkastordeč pokrovček, dolžine približno 14,3 mm, na njej je s črnim črnilom izpisana oznaka »C« na pokrovčku kapsule in »LENV 10 mg« na telesu kapsule.
- Kapsule so na voljo v pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC, prekritih z aluminijevo folijo za predrtje, v kartonskih škatlah s po 30, 60 ali 90 trdimi kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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)

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.