

**LENVIMA 4 mg kapsułki twarde, LENVIMA 10 mg kapsułki twarde. Skład i postać farmaceutyczna:** Każda kapsułka twarda zawiera odpowiednio 4 mg lub 10 mg lenwatynibu (w postaci mezylanu), oraz substancje pomocnicze.

**Wskazania do stosowania:** Produkt LENVIMA w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, rakiem zróżnicowanym (brodawkowaty/pecherzykowaty/z komórek Hürthla) tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem LENVIMA powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez pracownika opieki zdrowotnej doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą nowotworową. Przed przereaniem podawania lenwatynibu lub zmniejszeniem dawki należy rozpocząć działania mające na celu kontrolę nudności, wymiotów i biegunki (tj. leczenie lub terapię). Należy leczyć objawy działania toksycznego na układ pokarmowy w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności lub niewydolności nerek. **Dawkowanie:** W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta i braku możliwości przyjęcia jej w ciągu 12 godzin, dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną o zwykłej porze podawania. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyść kliniczną lub do momentu, kiedy wystąpią objawy toksyczności na nieakceptowalnym poziomie. Zalecana dobową dawką lenwatynibu to 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę. Dawka dobową powinna zostać zmieniona w razie potrzeby, zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności. Kontrolowanie objawów niepożądanych może wymagać wstrzymania podania dawki, dostosowania dawki lub przerwania leczenia lenwatynibem. Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) ogólnie nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynibu, chyba że są one nieakceptowalne dla pacjenta, niezależnie od zastosowanych środków zaradczych. Wystąpienie ciężkich (np. stopnia 3.) lub nieakceptowalnych dla pacjenta objawów niepożądanych wymaga przerwania podawania lenwatynibu do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia od 0. do 1. lub do powrotu do stanu początkowego. W przypadku wystąpienia reakcji toksyczności związanej z podawaniem lenwatynibu, po ustąpieniu/zmniejszeniu ciężkości objawów do stopnia od 0. do 1. lub po powrocie stanu początkowego leczenia należy podjąć z wykorzystaniem zmniejszonej dawki.

**Specjalne grupy pacjentów:** Tolerancja na lenwatynib wydaje się być ograniczona u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, Azjatów, pacjentów z chorobami podstawowymi (takimi jak nadciśnienie oraz zaburzenie czynności wątroby lub nerek) lub masą ciała poniżej 60 kg. U wszystkich pacjentów, poza pacjentami z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek leczenie należy rozpocząć w zalecanej dawce 24 mg. Następnie dawka powinna zostać dostosowana, w zależności od indywidualnej tolerancji. **Pacjenci z nadciśnieniem:** Ciśnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatynibem i powinno być regularnie monitorowane w czasie leczenia. **Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:** Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej z powodu zaburzenia czynności wątroby u dzieci z łagodnym (Child-Pugh A) lub umiarkowanym (Child-Pugh B) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C), zalecana dawka początkowa to 14 mg raz na dobę. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie. **Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:** U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od poziomu czynności nerek. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa to 14 mg raz na dobę. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w krańcowym stadium choroby nerek i w związku z tym nie zaleca się stosowania lenwatynibu u pacjentów należących do tej grupy. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. **Dzieci i młodzież:** Lenwatynibu nie należy stosować u dzieci w wieku do 2 lat ze względu na problemy z bezpieczeństwem w badaniach na zwierzętach. Nie określono dających bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatynibu u dzieci w wieku od 2 do  $< 18$  lat. Nie ma dostępnych danych. **Rasa:** Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska i azjatycka. **Sposób podawania:** Lenwatynib przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w czasie posiłku lub poza. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Opiekun nie powinien otwierać kapsułki,

**Tabela 1.** Modyfikacja dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy

Poziom dawki	Dawka dobową	Liczba kapsułek
Zalecana dawka dobową	24 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	20 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg
Drugie zmniejszenie dawki	14 mg doustnie raz na dobę	Jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg
Trzecie zmniejszenie dawki	10 mg doustnie raz na dobę*	Jedna kapsułka 10 mg

\* U poszczególnych pacjentów należy rozważyć dalsze zmniejszanie dawki, ponieważ istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dawek poniżej 10 mg.

Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyłączeniem sytuacji, w których występują uznane za niezagrażające życiu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Działania takie powinny być traktowane podobnie jak ciężkie objawy niepożądane (np. stopnia 3.).

aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek. Alternatywnie, kapsułki lenwatynibu (bez przełamywania lub rozkruszania) można dodać do łyżki wody lub soku jabłkowego w małej szklance, aby powstała zawiesina. Kapsułki należy pozostawić w płynie na co najmniej 10 minut i mieszać przez co najmniej 3 minuty, do momentu rozpuszczenia.

**Tabela 2.** Modyfikacja dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy

Działanie niepożądane	Ciężkość	Konieczne działanie	Zmniejszenie dawki oraz wznowienie leczenia lenwatynibem
Nadciśnienie	Stopnia 3. (pomimo właściwego leczenia nadciśnienia)	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub 2. W celu uzyskania szczegółowych wskazówek należy zapoznać się z punktem 4.4 w Tabeli 5.
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Proteinuria	$\geq 2$ g/24 godziny	Przerwać leczenie	Zmniejszenie do mniej niż 2 g/24 godziny.
Zespół nerczycowy			Nie wznowiać
Zaburzenia czynności lub niewydolność nerek	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zaburzenia czynności serca	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii/ Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Niezależnie od stopnia	Wstrzymać leczenie	Rozważyć wznowienie w mniejszej dawce jeżeli dojdzie do zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.1.
Hepatotoksyczność	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Przerwać leczenie	Nie wznowiać

Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa	Niezależnie od stopnia	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Krwotoki	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.1.
	Stopnia 4.*	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Perforacja układu pokarmowego lub przetoka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Przetoka poza układem pokarmowym	Stopnia 4	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Wydłużenie odstępu QT	>500 ms	Wstrzymać leczenie	Skrócenie do <480 ms lub powrót do stanu początkowego.
Biegunka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4. (pomimo właściwej kontroli medyczne)	Przerwać leczenie	Nie wznowiać

\* Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4., które zostaną uznane za niezagrażające życiu, mogą być traktowane jak ciężkie działania niepożądane (np. stopnia 3.)

nia otoczki kapsułki. Zawiesinę należy wypić. Po wypiciu należy dodać tę samą ilość wody lub soku jabłkowego (jedną łyżkę) do szklanki i kilka razy zamieszać. Wypić resztkę płynu.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Nadciśnienie: U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie nadciśnienia, pojawiającego się zazwyczaj w początkowej fazie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem należy dokładnie sprawdzić ciśnienie krwi u pacjenta. Pacjenci ze stwierdzonym nadciśnieniem, przez przynajmniej jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem powinni przyjmować ustaloną dawkę leków na nadciśnienie. Zgłaszano występowanie ciężkich powikłań źle kontrolowanego nadciśnienia, w tym rozwarstwienie aorty. Wczesne wykrycie i skuteczna kontrola nadciśnienia są ważne dla minimalizacji ryzyka konieczności przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki lenwatynibu. Podawanie leków na nadciśnienie należy rozpocząć natychmiast po stwierdzeniu nadciśnienia. Ciśnienie krwi należy sprawdzić po 1. tygodniu leczenia lenwatynibem, a następnie kontrolować co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. Dobór leków stosowanych w kontroli nadciśnienia powinien być dostosowany do uwarunkowań klinicznych pacjenta i powinien być zgodny ze standardową praktyką medyczną. W przypadku osób, u których nie obserwowano wcześniej nadciśnienia, po stwierdzeniu nadciśnienia należy rozpocząć monoterapię z wykorzystaniem jednej z klas leków na nadciśnienie. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej na nadciśnienie, dawkę stosowanego produktu leczniczego można zwiększyć lub można rozpocząć leczenie jednym lekiem lub kilkoma lekami należącymi do innej klasy leków na nadciśnienie. Tętniak i rozwarstwienie tętnicy: Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku lenwatynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. Proteinuria: Przypadki proteinurii zgłaszano u pacjentów leczonych lenwatynibem zazwyczaj na początku leczenia. Należy regularnie kontrolować stężenie białka w moczu. Jeżeli test paskowy wykaże proteinurię  $\geq 2+$  konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. U pacjentów przyjmujących lenwatynib zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu nerczycowego. W przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego należy przerwać leczenie lenwatynibem. Hepatotoksyczność: U pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy leczonych lenwatynibem najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym były objawy niepożądane ze strony wątroby, w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. U pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie niewydolności wątroby oraz ostrego zapalenia wątroby ( $\leq 1$ ). Przypadki niewydolności wątroby zgłaszano zazwyczaj u pacjentów z postępującym, przerzutowym nowotworem wątroby. Zaleca się ścisłe monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia należy kontrolować wyniki testów czynności wątroby. Czynność wątroby należy kontrolować co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie raz w miesiącu. Pacjentów w raku wątrobowokomórkowym należy monitorować pod kątem pogorszenia czynności wątroby, w tym wystąpienia encefalopatii wątrobowej. W przypadku wystąpienia hepatotoksyczności konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Niewydolność nerek oraz zaburzenie czynności nerek: Zgłaszano występowanie niewydolności nerek oraz zaburzenia czynności nerek

u pacjentów leczonych lenwatynibem. Głównym rozpoznany czynnikiem ryzyka było odwodnienie i (lub) hipowolemia związana z toksycznością dla układu pokarmowego. Należy monitorować toksyczność dla układu pokarmowego w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności nerek lub niewydolności nerek. Konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Jeżeli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek, należy dostosować dawkę początkową lenwatynibu. Biegunka: U pacjentów leczonych lenwatynibem często zgłaszano występowanie biegunki, zazwyczaj na początkowym etapie leczenia. Aby zapobiec odwodnieniu, należy natychmiast rozpocząć leczenie. Jeżeli biegunka stopnia 4. utrzymuje się, należy zaprzestać leczenia niezależnie od zastosowanych środków kontroli biegunki. Zaburzenia czynności serca: U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie niewydolności serca (<1%) oraz zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych niewyrównanej niewydolności serca, ponieważ konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii/Zespół odwracalnej tylniej leukoencefalopatii: U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylniej encefalopatii (znanego również jako zespół odwracalnej tylniej leukoencefalopatii) (<1%). Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii jest zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się bólem głowy, drgawkami, uczuciem znużenia, uczuciem spłątania, zmienioną aktywnością umysłową, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi. Może pojawić się nadciśnienie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W celu potwierdzenia rozpoznania zespołu odwracalnej tylniej encefalopatii konieczne jest obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Należy przedsięwziąć odpowiednie środki w celu kontroli ciśnienia krwi. U pacjentów z zespołem odwracalnej tylniej encefalopatii konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa: U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (epizod mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwiniowy oraz zawał mięśnia sercowego). Nie prowadzono badań lenwatynibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiła tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów należących do tej grupy. Decyzję dotyczącą leczenia należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka. W przypadku wystąpienia incydentu zakrzepowego należy przerwać leczenie lenwatynibem. Kobiety w wieku rozrodczym: Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo czy lenwatynib zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej przy równoczesnym podawaniu doustnych środków antykoncepcyjnych. Krwotoki: W czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich krwotoków związanych z guzem, włączając w to przypadki śmiertelne. W czasie monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu ciężkie i śmiertelne przypadki krwotoków z tętnicy szyjnej występowały częściej u pacjentów z anaplastycznym rakiem tarczycy, niż u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy lub z innymi typami nowotworów. Należy wziąć pod uwagę inwazję nowotworu/naciek guza na główne naczynia (np. tętnica szyjna), w związku z możliwym ryzykiem wystąpienia ciężkiego krwotoku związanego z kurczeniem się/nekrozą guza po podaniu lenwatynibu. W niektórych przypadkach krwawienie występowało wtórnie do kurczenia się nowotworu i tworzenia się przetok, np. przetoki między tchawicą o przelykiem. Zgłaszano przypadki wystąpienia krwotoków wewnątrzczaszkowych, które doprowadziły do śmierci u pacjentów

z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu. Zgłaszano również przypadki krwawienia do miejsc innych niż mózg (np. tchawica, jama brzuszna, płuca). Zgłoszono jeden śmiertelny przypadek krwotoku z guza wątroby u pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym. Pacjentów z marskością wątroby należy zbadać pod kątem zylaków przełyku, zgodnie ze standardami opieki, przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. **Perforacja przewodu pokarmowego oraz utworzenie się przetoki:** U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano występowanie perforacji przewodu pokarmowego oraz tworzenie się przetoki. W większości przypadków perforacja przewodu pokarmowego oraz tworzenie się przetoki występowało u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy zabieg chirurgiczny lub radioterapia. W przypadku wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego lub utworzenia się przetoki konieczne może być przerwanie podawania dawki, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. **Przetoka poza układem pokarmowym:** W czasie leczenia lenwatynibem u pacjentów może wystąpić podwyższone ryzyko utworzenia się przetoki. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki tworzenia się przetoki lub jej powiększania w organach innych niż żołądek lub jelita (np. przetoka w obrębie tchawicy, przetoka między tchawicą a przełykiem, przetoka w obrębie przełyku, przetoka podskórna, przetoka w obrębie żeńskich narządów rozrodczych). Ponadto zgłaszano występowanie odmy opłucnowej zarówno z widocznymi oznakami przetoki oskrzelowo-opłucnowej, jak i bez nich. Niektóre zgłoszenia przetoki i odmy opłucnowej występowały w skojarzeniu z regresją guza lub martwicą. Podczas zabiegu chirurgicznego i radioterapii może stanowić to dodatkowy czynnik ryzyka. Przerzuty do płuca mogą również zwiększać ryzyko odmy opłucnowej. Nie należy rozpoczynać leczenia lenwatynibem u pacjentów z przetoką, aby uniknąć nasilenia się objawów. Leczenie lenwatynibem należy całkowicie zakończyć w upacjentów z przetoką w obrębie przełyku, tchawicy i oskrzeli, jak również w przypadku wystąpienia przetoki stopnia 4. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące roli wstrzymania lub zmniejszenia dawki w leczeniu przypadków utworzenia przetoki. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ w niektórych przypadkach obserwowano pogorszenie się stanu pacjenta. Leczenie lenwatynibem, podobnie jak innymi produktami z tej grupy, może negatywnie wpływać na proces gojenia ran. **Wydłużenie odstępu QT:** U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano częstsze występowanie wydłużenia odstępu QT/QTc w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo. U wszystkich pacjentów należy kontrolować wyniki EKG w punkcie wyjściowym i okresowo w trakcie leczenia, szczególnie uwagę poświęcając pacjentom z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią oraz pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, w tym leki przeciwyrytmiczne klasy Ia i III. Podawanie lenwatynibu należy wstrzymać w przypadku wydłużenia odstępu QT do więcej niż 500 ms. Leczenie lenwatynibem należy wznowić po skróceniu odstępu QTc do <480 ms lub po powrocie do stanu początkowego. Zaburzenia równowagi elektrolitowej, takie jak hipokalcemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia prowadzą do wydłużenia odstępu QT, w związku z czym należy monitorować te parametry u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Podczas leczenia należy okresowo monitorować stężenia elektrolitów (magnezu, potasu i wapnia). Przynajmniej raz w miesiącu należy kontrolować stężenie wapnia we krwi, a w razie potrzeby należy uzupełniać wapń w czasie leczenia lenwatynibem. W zależności od nasilenia i występowania zmian w obrazie EKG oraz utrzymywania się hipokaliemii należy przerwać podawanie lenwatynibu lub dostosować jego dawkę. **Zaburzenie supresji hormonu tyreotropowego/zaburzenia czynności tarczycy:** U pacjentów leczonych lenwatynibem zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w trakcie leczenia lenwatynibem, należy monitorować czynność tarczycy. Niedoczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardowym protokołem mającym na celu utrzymanie eutyreozы. Lenwatynib zaburza egzogenną supresję tarczycy. Stężenie hormonu tyreotropowego powinno być regularnie monitorowane i należy dostosować podawanie hormonu tarczycowego w celu uzyskania odpowiedniego stężenia hormonu tyreotropowego, zgodnie z celem leczenia pacjenta. **Powikłania gojenia ran:** Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ

lenwatynibu na gojenie ran. U pacjentów otrzymujących lenwatynib zgłaszano zaburzenia gojenia ran. W przypadku pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym należy rozważyć tymczasowe przerwanie podawania lenwatynibu. Doświadczenie kliniczne dotyczące czasu wznowienia podawania lenwatynibu po dużym zabiegu chirurgicznym jest niewielkie. Decyzja dotycząca wznowienia podawania lenwatynibu po dużym zabiegu chirurgicznym powinna zatem zależeć od oceny klinicznej odpowiedniego gojenia ran. **Martwica kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ):** Zgłaszano przypadki ONJ występujące u pacjentów leczonych lenwatynibem. Niektóre przypadki wystąpiły u pacjentów, u których uprzednio lub jednocześnie stosowano leczenie produktami o działaniu hamującym resorpcję kości i/lub innymi inhibitorami angiogenezy, takimi jak bevacyzumab, inhibitory kinaz tyrozynowych czy inhibitory mTOR. W związku z tym należy zachować ostrożność w razie stosowania lenwatynibu w przypadku jednoczesnej lub uprzedniej terapii produktami o działaniu hamującym resorpcję kości i/lub innymi inhibitorami angiogenezy. Inwazyjne zabiegi dentystryczne stanowią potwierdzony czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem leczenia lenwatynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania dentystrycznego i odpowiednich profilaktycznych zabiegów dentystrycznych. W przypadku pacjentów otrzymujących w przeszłości lub obecnie podawane dożylnie bisfosfony należy w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów dentystrycznych.

**Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występowały u  $\geq 30\%$  pacjentów) są nadciśnienie (68,6%), biegunka (62,8%), zmniejszony apetyt (51,5%), zmniejszenie masy ciała (49,1%), zmęczenie (45,8%), nudności (44,5%), proteinuria (36,9%), zapalenie jamy ustnej (35,8%), wymioty (34,5%), dysfonia (34,1%), ból głowy (34,1%) i zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszowej (32,7%). Nadciśnienie i proteinuria najczęściej występują we wczesnej fazie leczenia lenwatynibem. Większość działań niepożądanych stopnia 3. do 4. wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, z wyłączeniem biegunki, która występowała w czasie całego leczenia oraz zmniejszenia masy ciała, które miało tendencję do zwiększania się w czasie. Najważniejszymi poważnymi działaniami niepożądanymi było zaburzenie czynności i niewydolność nerek (2,4%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (3,9%), niewydolność serca (0,7%), wewnątrzczaszkowy krwotok z guza (0,7%), zespół odwracalnej tylniej encefalopatii/zespół odwracalnej tylniej leukoencefalopatii (0,2%), niewydolność wątroby (0,2%) oraz tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (epizod mózgowo-naczyniowy (1,1%), przemijający napad niedokrwienny (0,7%) oraz zawał mięśnia sercowego (0,9%). U 452 pacjentów ze zróznicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zmniejszono dawkę lub przerywano leczenie u, odpowiednio 63,1% i 19,5% pacjentów. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do zmniejszenia dawki ( $\geq 5\%$  pacjentów) zalicza się nadciśnienie, proteinurię, biegunkę, zmęczenie, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszowej, zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie apetytu. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do przerwania leczenia lenwatynibem zalicza się proteinurię, astenię, nadciśnienie, epizody mózgowo-naczyniowe, biegunkę oraz zatorowość płucną. **Zgłaszanie podejrzanym działaniom niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanym działaniom niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

**Podmiot Odpowiedzialny:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Niemcy, e-mail: [medinfo\\_de@eisai.net](mailto:medinfo_de@eisai.net).

**Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** **Lenvima 4 mg** kapsułki twarde, 30 kapsułek: EU/1/15/1002/001; **Lenvima 10 mg** kapsułki twarde, 30 kapsułek: EU/1/15/1002/002, wydane przez Komisję Europejską.

**Informacji na terenie Polski udziela:** Ewopharma AG Sp. z o.o., ul. Leszno 14, 01-192 Warszawa, [www.ewopharma.pl](http://www.ewopharma.pl), [info@ewopharma.pl](mailto:info@ewopharma.pl), tel.: +48 (22) 620 11 71.



#### Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w Polsce:

Ewopharma AG Sp. z o.o., ul. Leszno 14, 01-192 Warszawa, [www.ewopharma.pl](http://www.ewopharma.pl), [info@ewopharma.pl](mailto:info@ewopharma.pl), tel.: +48 (22) 620 11 71.

#### Bibliografia:

1. Schlumberger M et al. NEJM [in press]. 2. Schlumberger M et al. ASCO 2014 3. Okamoto K et al. ACS Medicinal Chemistry Letters 2015; 6(1): 89-94. 4. Tohyama O, et al. J Thyroid Res. 2014; 2014: 638747.