

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Kisplyx 4 mg hörð hylki
Kisplyx 10 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Kisplyx 4 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af lenvatinibi (sem mesílat).

Kisplyx 10 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 10 mg af lenvatinibi (sem mesílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Kisplyx 4 mg hörð hylki
Rauðgulur botn og rauðgult lok, u.þ.b. 14,3 mm að lengd, með áletruðu „C“ á lokinu og „LENV 4 mg“ á botninum með svörtu bleki.

Kisplyx 10 mg hörð hylki
Gulur botn og rauðgult lok, u.þ.b. 14,3 mm að lengd, með áletruðu „C“ á lokinu og „LENV 10 mg“ á botninum með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kisplyx, í samsettri meðferð með everolimus, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ífarandi nýrnafrumkrabbamein (renal cell carcinoma (RCC)) eftir eina fyrri VEGF-miðaða meðferð (vaxtarþáttur æðanýmyndunar (vascular endothelial growth factor, VEGF)).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja meðferð með Kisplyx og hafa umsjón með henni.

Skammtar

Ráðlagður sólarhringsskammtur af lenvatinibi er 18 mg (eitt 10 mg hylki og tvö 4 mg hylki) einu sinni á sólarhring ásamt 5 mg af everolimus einu sinni á sólarhring. Sólarhringsskammtana af lenvatinibi, og ef þörf krefur af everolimus, skal aðlaga eftir þörfum í samræmi við meðferðaráætlun varðandi skammta/eiturverkanir.

Ef sjúklingur gleymir skammti, og ekki er hægt að taka hann innan 12 klst., skal sleppa þeim skammti og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Meðferð skal haldið áfram svo lengi sem um klínískan ávinning er að ræða eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Hefja skal ákjósanlegustu læknismeðferð (þ.e. meðhöndlun eða meðferð) við ógleði, uppköstum og niðurgangi áður en hlé er gert á meðferð með lenvatiníbi eða skammtar minnkaðir. Veita skal virka meðferð við eiturverkunum á meltingarfæri til þess að draga úr hættunni á skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun (sjá „Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi“ í kafla 4.4).

Skammtaaðlögun

Við meðhöndlun aukaverkana getur þurft að gera meðferðarhlé, aðlaga skammta eða hætta meðferð með samsettu meðferðinni (sjá kafla 4.4). Vegna vægra eða miðlungsmikilla aukaverkana (t.d. 1. eða 2. stigs) þarf yfirleitt ekki að gera hlé á samsettu meðferðinni, nema sjúklingurinn þoli þær ekki þrátt fyrir bestu meðferð. Þegar um er að ræða alvarlegar (t.d. 3. stigs) aukaverkanir eða aukaverkanir sem sjúklingurinn þolir ekki þarf að gera hlé á samsettu meðferðinni þar til þær hjaðna niður á 0.-1. stig eða verða aftur eins og við upphaf meðferðarinnar.

Þegar um er að ræða eiturverkanir sem talið er að tengist lenvatiníbi (sjá töflu 1) skal hefja meðferð að nýju með minni skammti af lenvatiníbi samkvæmt töflu 2 þegar aukaverkun hefur gengið til baka eða hjaðnað niður á 0.-1. stig eða er orðin aftur eins og við upphaf meðferðarinnar.

Þegar um er að ræða eiturverkanir sem talið er að tengist everolimus skal gera hlé á meðferð, minnka hana með því að gefa skammta annan hvern dag, eða hætta meðferð (sjá ráðleggingar um sérstakar aukaverkanir í samantekt um eiginleika lyfs fyrir everolimus).

Þegar um er að ræða eiturverkanir sem talið er að tengist bæði lenvatiníbi og everolimus, skal minnka skammta lenvatiníbs (sjá töflu 2) áður en skammtar everolimus eru minnkaðir.

Hætta skal meðferð ef um lífshættulegar aukaverkanir er að ræða (t.d. 4. stigs) með þeirri undantekningu að ef rannsóknaniðurstöður sýna óeðlileg gildi sem ekki eru talin lífshættuleg skal meðhöndla þær eins og verulegar aukaverkanir (t.d. 3. stigs).

Alvarleikastig aukaverkana er samkvæmt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) frá NCI (National Cancer Institute).

Tafla 1 Aukaverkanir sem krefjast aðlögunar skammta af lenvatiníbi

Aukaverkun	Alvarleiki	Aðgerð	Minnka skammt og hefja meðferð með lenvatiníbi að nýju
Háþrýstingur	3. stigs (þrátt fyrir bestu háþrýstingsmeðferð)	Hlé á meðferð	Hjaðnar niður á 0., 1. eða 2. stig. Sjá nákvæmar leiðbeiningar í töflu 3 í kafla 4.4.
	4. stigs	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Próteinmiga	≥2 g/24 klst.	Hlé á meðferð	Minnka niður fyrir 2 g/24 klst.
Nýrungaheilkenni	-----	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Skert nýrnastarfsemi eða nýrnabilun	3. stigs	Hlé á meðferð	Hjaðnar niður á 0.-1. stig eða verður aftur eins og við upphaf meðferðar.
	4. stigs*	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Truflun á hjartastarfsemi	3. stigs	Hlé á meðferð	Hjaðnar niður á 0.-1. stig eða verður aftur eins og við upphaf meðferðar.
	4. stigs	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
PRES/RPLS	Á öllum stigum	Hlé á meðferð	Íhuga að hefja meðferð að nýju með minni skammti ef hjaðnar niður á 0.-1. stig.
Eiturverkanir á lifur	3. stigs	Hlé á meðferð	Hjaðnar niður á 0.-1. stig eða verður aftur eins og við upphaf meðferðar.

Tafla 1 Aukaverkanir sem krefjast aðlögunar skammta af lenvatinibi

Aukaverkun	Alvarleiki	Aðgerð	Minnka skammt og hefja meðferð með lenvatinibi að nýju
	4. stigs*	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Slagæðasegarek	A öllum stigum	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Blæðingar	3. stigs	Hlé á meðferð	Hjaðnar niður á 0.-1. stig.
	4. stigs	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Rof í meltingarvegi eða fistill	3. stigs	Hlé á meðferð	Hjaðnar niður á 0.-1. stig eða verður aftur eins og við upphaf meðferðar.
	4. stigs	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Fistill utan meltingarvegjar	4. stigs	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju
Lenging á QT-bili	>500 msek.	Hlé á meðferð	Hjaðnar í <480 msek. eða verður aftur eins og við upphaf meðferðar.
Niðurgangur	3. stigs	Hlé á meðferð	Hjaðnar niður á 0.-1. stig eða verður aftur eins og við upphaf meðferðar.
	4. stigs (þrátt fyrir meðferð)	Hætta meðferð	Ekki hefja meðferð að nýju

*Rannsóknaniðurstöður sem sýna 4. stigs óeðlileg gildi, sem ekki eru talin lífshættuleg, má meðhöndla eins og verulegar aukaverkanir (t.d. 3. stigs).

Tafla 2 Breytingar á skammti frá ráðlögðum sólarhringskammti af lenvatinibi^a

Skammtastig	Skammtur á sólarhring	Fjöldi hylkja
Ráðlagður sólarhringskammtur	18 mg til inntöku einu sinni á sólarhring	Eitt 10 mg hylki og tvö 4 mg hylki
Fyrsta skammtaminnkun	14 mg til inntöku einu sinni á sólarhring	Eitt 10 mg hylki og eitt 4 mg hylki
Önnur skammtaminnkun	10 mg til inntöku einu sinni á sólarhring	Eitt 10 mg hylki
Þriðja skammtaminnkun	8 mg til inntöku einu sinni á sólarhring	Tvö 4 mg hylki

^aTakmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skammta sem eru minni en 8 mg.

Sérstakir hópar

Engar upplýsingar liggja fyrir um samsettu meðferðina hjá flestum af sérstöku hópnum. Eftirfarandi upplýsingar eru samkvæmt klínískri reynslu af einlyfjameðferð með lenvatinibi hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (differentiated thyroid cancer (DTC); sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima).

Allir sjúklingar nema þeir sem hafa verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá hér á eftir) skulu byrja meðferð á ráðlögðum 18 mg skammti af lenvatinibi og 5 mg af everolimus einu sinni á sólarhring, og eftir það skal aðlaga skammtinn frekar með tilliti til einstaklingsbundins þols.

Sjúklingar með háan blóðþrýsting

Háþrýstingur þarf að vera vel meðhöndlaður áður en meðferð með lenvatinibi er hafin og hafa skal reglulegt eftirlit með honum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4). Sjá einnig kafla 4.8, „Aðrir sérstakir hópar“.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um samsettu meðferðina hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammta samsettu meðferðarinnar með tilliti til lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh C) skerðingu á lifrarstarfsemi er ráðlagður

upphafsskammtur af lenvatinibi 10 mg einu sinni á sólarhring ásamt þeim skammti af everolimus sem ráðlagður er fyrir sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi, í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir everolimus. Frekari skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg m.t.t. einstaklingsbundins þols. Samsettu meðferðina skal ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi nema væntanlegur ávinningur sé meiri en áhættan. Sjá einnig kafla 4.8, „Aðrir sérstakir hópar“.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts með tilliti til nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi er ráðlagður upphafsskammtur 10 mg af lenvatinibi ásamt 5 mg af everolimus einu sinni á sólarhring. Frekari skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg m.t.t. einstaklingsbundins þols. Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi voru ekki rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun lenvatinibs hjá þeim. Sjá einnig kafla 4.8, „Aðrir sérstakir hópar“.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts með tilliti til aldurs. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára (sjá einnig kafla 4.8, „Aðrir sérstakir hópar“).

Börn

Lenvatinib á ekki að gefa börnum yngri en 2 ára vegna ónógs öryggis sem kom fram í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum 2 til <18 ára (sjá kafla 5.1). Engin gögn liggja fyrir.

Kynþáttur

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts með tilliti til kynþáttar (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum af öðrum kynþáttum en hvítum og asískum (sjá einnig kafla 4.8, „Aðrir sérstakir hópar“).

Sjúklingar sem eru <60 kg að þyngd

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts með tilliti til líkamsþyngdar. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum sem eru léttari en 60 kg með nýrnafrumkrabbamein (sjá einnig kafla 4.8, „Aðrir sérstakir hópar“).

Sjúklingar með há gildi á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) frammistöðumati (Performance Status (PS))

Sjúklingar með ECOG PS gildi 2 eða hærra voru útilokaðir frá rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1). Ávinningur og áhætta hjá þessum sjúklingum hefur ekki verið metin.

Lyfjagjöf

Lenvatinib er til inntöku. Hylkin skal taka inn á um það bil sama tíma á hverjum degi, með eða án matar (sjá kafla 5.2). Hægt er að gleypa hylkin í heilu lagi með vatni. Til þess að forðast endurtekna útsetningu fyrir innihaldi hylkjanna skulu umönnunaraðilar ekki opna hylkin.

Einnig er hægt að setja lenvatinib hylkin í eina matskeið af vatni eða eplasafa í lítið glas án þess að brjóta þau eða mylja til þess að útbúa dreifu. Hylkin eiga að liggja í vökvanum í að minnsta kosti 10 mínútur og hræra skal í vökvanum í að minnsta kosti 3 mínútur til þess að leysa upp skel hylkjanna. Dreifuna á að drekka. Eftir að blandan hefur verið drukkin verður að setja sama magn af vatni eða eplasafa (eina matskeið) í glasið og hreyfa glasið í hringi nokkrum sinnum. Viðbótarvökvann verður að drekka.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hár blóðþrýstingur

Greint hefur verið frá háum blóðþrýstingi hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi, venjulega snemma á meðferðartímabilinu (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunar“ í kafla 4.8). Háþrýstingur þarf að vera vel meðhöndlaður áður en meðferð með lenvatiníbi er hafin og ef sjúklingar eru með þekktan háan blóðþrýsting þurfa þeir að hafa verið á stöðugum skammti af blóðþrýstingslækkandi lyfi í að minnsta kosti 1 viku áður en þeir fá meðferð með lenvatiníbi. Greint hefur verið frá alvarlegum fylgikvillum háþrýstings sem er ekki vel meðhöndlaður, þar á meðal rof á ósæð. Mikilvægt er að greina háan blóðþrýsting snemma og meðhöndla hann á árangursríkan hátt til þess að lágmarka þörf á því að gera hlé á lenvatiníbimeðferð og minnka skammta. Hefja skal meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum strax og hár blóðþrýstingur hefur verið staðfestur. Blóðþrýsting skal mæla eftir einnar viku meðferð með lenvatiníbi, því næst á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina og svo mánaðarlega eftir það. Val á blóðþrýstingslækkandi lyfi skal vera einstaklingsbundið og fara eftir klínískum aðstæðum sjúklings og fylgja hefðbundinni læknisfræðilegri meðferð. Hjá einstaklingum sem hafa fram að þessu haft eðlilegan blóðþrýsting skal hefja meðferð með einu lyfi úr einum flokki blóðþrýstingslækkandi lyfja þegar hár blóðþrýstingur greinist. Hjá sjúklingum sem þegar eru á blóðþrýstingslækkandi lyfi má auka skammtinn af því blóðþrýstingslækkandi lyfi sem þeir eru á, ef það á við, eða bæta við einu eða fleiri lyfjum úr öðrum flokki blóðþrýstingslækkandi lyfja. Þegar nauðsynlegt er skal veita þá meðferð við háþrýsting sem ráðlögð er í töflu 3.

Tafla 3 Ráðlögð meðferð við háþrýstingi

Blóðþrýstingur mörk	Ráðlögð meðferð
Slagbilsþrýstingur ≥ 140 mmHg allt að < 160 mmHg eða Lagbilsþrýstingur ≥ 90 mmHg allt að < 100 mmHg	Haldið áfram meðferð með lenvatiníbi og hefjið meðferð við háþrýstingi ef hún er ekki þegar hafin EDA Haldið áfram meðferð með lenvatiníbi og aukið skammtinn af núverandi háþrýstingsmeðferð eða hefjið viðbótarmeðferð við háþrýstingi
Slagbilsþrýstingur ≥ 160 mmHg eða Lagbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg þrátt fyrir ákjósanlegustu háþrýstingsmeðferð	1. Gerið hlé á meðferð með lenvatiníbi 2. Þegar slagbilsþrýstingur er ≤ 150 mmHg, lagbilsþrýstingur ≤ 95 mmHg, og sjúklingurinn hefur verið á stöðugum skammti af háþrýstingslyfi í að minnsta kosti 48 klst., haldið áfram meðferð með lenvatiníbi með minni skammti (sjá kafla 4.2)
Lífshættulegar afleiðingar (illkynja háþrýstingur, skerðing á taugastarfsemi eða lífshættuleg blóðþrýstingshækkun)	Bráðra aðgerða er þörf. Hætta skal meðferð með lenvatiníbi og veita viðeigandi læknisfræðilega meðferð.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með lenvatiníbi stendur og í einn mánuð eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6). Ekki er vitað hvort lenvatiníbi eykur hættuna á blóðsegareki þegar það er notað samhliða getnaðarvarnartöflum til inntöku.

Próteinmiga

Greint hefur verið frá próteinmigu hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi, sem yfirleitt kemur fyrir snemma í meðferðinni (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunar“ í kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit

með því hvort prótein séu í þvagi. Ef próteinmiga mælist $\geq 2+$ samkvæmt prófstrimli, getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2). Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis hjá sjúklingum sem nota lenvatinib. Hætta skal meðferð með lenvatinibi ef nýrungaheilkenni kemur fram.

Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá nýrnabilun og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum á meðferð með lenvatinibi (sjá kafla 4.8, „Lýsing á völdum aukaverkunum“). Aðaláhættuþátturinn sem var staðfestur var vökvaskortur og/eða of lítið blóðrúmmál vegna eiturvekana á meltingarfæri. Veita skal virka meðferð við eiturvekunum á meltingarfæri til þess að draga úr hættu á skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnabilun. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín aldósterón kerfið vegna hugsanlega meiri hættu á bráðri nýrnabilun af samsettu meðferðinni. Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Ef sjúklingar eru með verulega skerta nýrnastarfsemi skal aðlaga upphafsskammtinn af lenvatinibi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Truflun á hjartastarfsemi

Greint hefur verið frá hjartabilun ($<1\%$) og minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils hjá sjúklingum á meðferð með lenvatinibi (sjá kafla 4.8, „Lýsing á völdum aukaverkunum“). Hafa skal eftirlit með sjúklingum m.t.t. klínískra einkenna um hjartabilun, þar sem nauðsynlegt getur verið að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) / Heilkenni afturkræfs aftari heilahvítukvilla (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

Greint hefur verið frá PRES, einnig þekktu sem RPLS, hjá sjúklingum á meðferð með lenvatinibi ($<1\%$; sjá kafla 4.8, „Lýsing á völdum aukaverkunum“). PRES er taugasjúkdómur sem getur komið fram með einkennum eins og höfuðverk, krömpum, sinnuleysi, ringlun, breytingum á andlegu ástandi, blindu og öðrum sjóntruflunum eða truflunum á taugastarfsemi. Væg til veruleg blóðþrýstingshækkun getur verið til staðar. Segulómun er nauðsynleg til að staðfesta greiningu PRES. Gera skal viðeigandi ráðstafanir til að hafa stjórn á háum blóðþrýstingi (sjá „Hár blóðþrýstingur“ í kafla 4.4). Hjá sjúklingum með einkenni PRES getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á lifur

Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast lifur sem komið hafa fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatinibi voru m.a. hækkun alanínamínótransferasa, hækkun aspartatamínótransferasa og hækkun á bilirúbíni í blóði. Tilkynnt hefur verið um lifrabilun og bráða lifrabólgu ($<1\%$ sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8) hjá sjúklingum á meðferð með lenvatinibi. Tilvik lifrabilunar voru yfirleitt hjá sjúklingum sem voru með ágeng meinvörp í lifur. Skoða þarf niðurstöður lifrarprófa áður en meðferð er hafin, síðan á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina og mánaðarlega eftir það meðan á meðferð stendur. Ef um eiturverkanir á lifur er að ræða getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Ef sjúklingar eru með verulega skerta lifrarstarfsemi skal aðlaga upphafsskammtinn af lenvatinibi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Slagæðasegarek

Tilkynnt hefur verið um slagæðasegarek (heilaslag, tímabundið blóðþurrðarslag í heila og hjartadrep) hjá sjúklingum á meðferð með lenvatinibi (sjá kafla 4.8, „Lýsing á völdum aukaverkunum“). Lenvatinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa haft slagæðasegarek á síðastliðnum 6 mánuðum og því skal nota það með varúð hjá slíkum sjúklingum. Taka skal ákvörðun um meðferð með tilliti til ávinnings/áhættu fyrir hvern sjúkling fyrir sig. Hætta skal meðferð með lenvatinibi ef slagæðasegarek á sér stað.

Blæðingar

Alvarlegar blæðingar sem tengjast æxlum, þar með talið banvæn blæðingartilvik, hafa komið fyrir í klínískum rannsóknum og hefur verið tilkynnt um eftir markaðssetningu lyfsins (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8). Við eftirlit eftir markaðssetningu komu alvarlegar og banvænar blæðingar frá hálsslagæð oftar fram hjá sjúklingum með villivaxtarkrabbamein í skjaldkirtli (anaplastic thyroid carcinoma (ATC)) en hjá sjúklingum með sérhæft (differentiated) skjaldkirtilskrabbamein (DTC) eða aðrar tegundir æxla. Íhuga skal umfang æxlisíferðar í stórar blóðæðar (t.d. hálsslagæð) vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum blæðingum í tengslum við rýrnun/drep í æxlinu í kjölfar meðferðar með lenvatiníbi. Sum blæðingartilvik hafa komið fyrir í kjölfar rýrnunar æxlis og fistlamyndunar, t.d. barka-vélinda fistils. Tilvik banvænna innankúpublæðinga hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum með eða án meinvarpa í heila. Einnig hafa tilvik blæðinga á öðrum stöðum en í heila (t.d. barka, kvið, lungum) verið tilkynnt.

Ef um blæðingar er að ræða getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Rof í meltingarvegi og myndun fistils

Tilkynnt hefur verið um rof í meltingarvegi eða fistlamyndun hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum komu rof í meltingarvegi og fistlar fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem fyrri skurðaðgerð eða geislameðferð. Ef um rof í meltingarvegi eða fistlamyndun er að ræða getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Fistill utan meltingarvegar

Sjúklingar sem eru á meðferð með lenvatiníbi geta verið í aukinni hættu á fistlamyndun. Tilvik fistlamyndunar eða stækkun fistla á öðrum svæðum líkamans en í maga eða þörmum komu fyrir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins (t.d. fistlar í barka, barka-vélinda, vélinda, húð, kynfærum kvenna). Að auki hefur verið tilkynnt um loftbrjóst með eða án greinilegra vísbendinga um fistil milli berkju og fleiðru. Sumar tilkynningar um fistla og loftbrjóst komu fram í tengslum við minnkun æxla eða drep. Fyrri skurðaðgerð og geislameðferð geta verið áhættuþættir. Meinvörp í lungum kunna einnig að auka hættuna á loftbrjósti. Ekki skal hefja meðferð með lenvatiníbi hjá sjúklingum með fistil til að forðast versnun og hætta skal meðferð með lenvatiníbi til frambúðar hjá sjúklingum þar sem vélinda eða barki og berkjur eiga í hlut og í tilfellum allra 4. stigs fistla (sjá kafla 4.2), takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skammtahlé eða skammtaminnkun við meðferð á öðrum atvikum, en versnun varð í sumum tilvikum og því skal gæta varúðar. Lenvatiníbi getur haft neikvæð áhrif á sárgræðsluferli eins og við á um önnur lyf í sama flokki.

Lenging QT-bils

Tilkynnt hefur verið um hærri tíðni lengds QT/QTc-bils hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lenvatiníbi en hjá sjúklingum sem fá lyfleysu (sjá kafla 4.8, „Lýsing á völdum aukaverkunum“). Fylgjast skal með hjartalínuriti hjá öllum sjúklingum og veita þeim sérstaka athygli sem eru með meðfætt heilkenni lengds QT-bils, hjartabilun, óreglulegan hægán hjartslátt og þeim sem taka lyf sem þekkt er að lengja QT-bilið, þ.m.t. lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og III. Gera skal hlé á meðferð með lenvatiníbi ef meira en 500 msek. lenging QT-bils kemur fram. Hefja skal meðferð með lenvatiníbi að nýju með minni skammti þegar QTc-lenging hefur hjaðnað niður í <480 msek. eða er aftur orðin eins og við upphaf meðferðar.

Truflanir á jafnvægi blóðsalta svo sem blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun auka hættuna á QT-lengingu og því skal hafa eftirlit með jafnvægi blóðsalta og leiðréttá ójafnvægi hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin. Íhuga skal að hafa reglulegt eftirlit með hjartalínuriti og blóðsöltum (magnesium, kalíum og kalsíum) meðan á meðferð stendur. Hafa skal eftirlit með kalsíum í blóði að minnsta kosti mánaðarlega og veita uppbótarmeðferð með kalsíum eftir því sem nauðsynlegt er meðan á meðferð með lenvatiníbi stendur. Gera skal hlé á gjöf lenvatiníbs eða aðlaga skammtinn eftir því sem nauðsynlegt er með tilliti til alvarleika, hvort fram komi breytingar á hjartalínuriti og hvort blóðkalsíumlækkun sé viðvarandi.

Skert bæling á skjaldvakahormóni (Thyroid Stimulating Hormone (TSH)) / Truflun á starfsemi skjaldkirtils

Tilkynnt hefur verið um vanstarfsemi í skjaldkirtli hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi (sjá kafla 4.8, „Lýsing á völdum aukaverkunum“). Hafa skal eftirlit með starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð með lenvatiníbi er hafin og reglulega meðan á henni stendur. Veita skal hefðbundna læknisfræðilega meðferð við vanstarfsemi í skjaldkirtli til að viðhalda eðlilegri starfsemi.

Lenvatinib skerðir utanaðkomandi bælingu skjaldkirtils (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðþéttni skjaldvakahormóns og aðlaga skal gjöf skjaldkirtilhormóna að viðeigandi blóðþéttni skjaldvakahormóns með tilliti til meðferðarmarkmiðs fyrir viðkomandi sjúkling.

Niðurgangur

Oft hefur verið tilkynnt um niðurgang hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi, yfirleitt snemma á meðferðartímabilinu (sjá kafla 4.8, „Lýsing á völdum aukaverkunum“). Hefja skal læknismeðferð við niðurgangi án tafar til þess að koma í veg fyrir vökvaskort. Hætta skal meðferð með lenvatiníbi ef 4. stigs niðurgangur er viðvarandi þrátt fyrir læknismeðferð.

Vandamál tengd sárgræðslu

Formlegar rannsóknir á áhrifum lenvatiníbs á sárgræðslu hafa ekki verið gerðar. Greint hefur verið frá seinkun sárgræðslu hjá sjúklingum sem fá lenvatinib. Íhuga ætti að stöðva gjöf lenvatiníbs tímabundið hjá sjúklingum sem gangast undir stórar skurðaðgerðir. Takmörkuð klínísk reynsla er til staðar varðandi hvenær rétt sé að hefja aftur meðferð með lenvatiníbi í kjölfar stórrar skurðaðgerðar. Því ætti ákvörðun um að hefja aftur meðferð með lenvatiníbi í kjölfar stórrar skurðaðgerðar að byggjast á klínísku mati á sárgræðslu.

Sérstakir hópar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga af öðrum kynþáttum en hvítum eða asískum og um sjúklinga ≥ 75 ára. Lenvatinib skal nota með varúð hjá slíkum sjúklingum m.t.t. minnkaðs þols fyrir lenvatiníbi hjá asískum sjúklingum og öldruðum sjúklingum (sjá „Aðrir sérstakir hópar“ í kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lenvatiníbs strax í kjölfar sórafeníbs eða annarra krabbameinslyfja og hætta á viðbótareiturverkunum gæti mögulega verið fyrir hendi nema viðeigandi útskolunartími (washout period) sé hafður á milli meðferða. Lágmarksútskolunartími í klínískum rannsóknum var 4 vikur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lenvatinib

Krabbameinslyf

Samhliðagjöf lenvatiníbs, karbóplatíns og paklítaxels hefur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf þessara þriggja lyfja.

Áhrif lenvatiníbs á önnur lyf

CYP3A4 hvarfefni

Klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum hjá krabbameinssjúklingum leiddu í ljós að plasmáþéttni mídazolams (sem er næmt hvarfefni CYP3A og P-gp) breyttist ekki í návist lenvatiníbs. Því er ekki búist við marktækum lyfjamilliverkunum milli lenvatiníbs og annarra hvarfefna CYP3A4/Pgp.

Getnaðarvarnartöflur til inntöku

Ekki er vitað hvort lenvatinib getur dregið úr virkni getnaðarvarnarhormóna og því eiga konur sem nota hormónagetnaðarvarnir til inntöku einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri skulu forðast að verða þungaðar og verða að nota mjög örugga getnaðarvörn á meðan þær eru á meðferð með lenvatiníbi og í að minnsta kosti einn mánuð eftir að meðferð er hætt. Ekki er vitað hvort lenvatiníbi getur dregið úr virkni getnaðarvarnarhormóna og því eiga konur sem nota hormónagetnaðarvarnir til inntöku einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvörn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lenvatiníbs á meðgöngu. Lenvatiníbi olli eiturverkunum á fósturvísu og vansköpunum þegar það var gefið rottum og kaninum (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Lenvatiníbi á meðgöngu nema meðferð sé nauðsynleg og þá eftir vandlegt mat á þörfum móðurinnar og hættunni fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort lenvatiníbi skilst út í brjóstamjólk. Lenvatiníbi og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti, og því mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota lenvatiníbi (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Áhrif á frjósemi hjá mönnum eru óþekkt. Hins vegar hafa eiturverkanir á eistu og eggjastokka sést hjá rottum, hundum og öpum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lenvatiníbi hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna aukaverkana svo sem þreytu og sundls. Sjúklingar sem fá þessi einkenni skulu gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi lenvatiníbs í samsettri meðferð með everolimus eru byggðar á niðurstöðum um 62 sjúklinga þar sem eingöngu algengar aukaverkanir hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein voru skilgreindar. Aukaverkanirnar sem greint er frá í þessum kafla eru byggðar á samanteknum upplýsingum um öryggi hjá 62 sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein (sjá kafla 5.1) og 458 sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima).

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru hjá sjúklingahópnum með nýrnafrumukrabbamein og sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (komu fyrir hjá $\geq 30\%$ sjúklinga) voru niðurgangur (80,6%), háþrýstingur (70,1%)*, þreyta (59,7%), minnkuð matarlyst (53,7%), þyngdartap (52,6%)*, uppköst (48,4%), ógleði (45,2%), próteinmiga (38,9%)*, munnbólga (36,9%)*, höfuðverkur (35,8%)*, raddtruflanir (35,6%)* handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPE) (34,1%)*, bjúgur á útlimum (33,9%) og of hátt kólesteról í blóði (30,6%). Háþrýstingur og próteinmiga hafa tilhneigingu til að koma fyrir snemma í lenvatiníbi meðferðinni (sjá kafla 4.4 og „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8; stjórnumerktar tíðnitölur eru frá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein).

Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi (11,3%), slagæðasegarek (3,9%)*, hjartabilun (1,6%), heilablæðing (1,6%), blæðing í æxli innan höfuðkúpu (0,7%)*, PRES/RPLS (0,2%)* og lifrabíbilun (0,2%)* (stjórnumerktar tíðnitölur eru frá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein).

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini (sjá kafla 5.1), leiddu aukaverkanir til þess að skammtar voru minnkaðir hjá 67,7% sjúklinga og meðferð var hætt hjá 18 sjúklingum (29,0%). Algengustu

aukaverkanir ($\geq 5\%$) sem leiddu til þess að skammtar voru minnkaðir í hópnum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus, voru niðurgangur (21,0%), blóðflagnafæð (6,5%) og uppköst (6,5%).

Tafla yfir aukaverkanir í rannsóknum á nýrnafrumukrabbameini og sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini
Svipaðar aukaverkanir komu fyrir í klínískum rannsóknum á nýrnafrumukrabbameini og sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini. Aukaverkanir sem eru algengari í samsettri meðferð en einlyfjameðferð með lenvatinibi eru vanstarfsemi í skjaldkirtli (þ.m.t. hækkuð þéttni skjaldvakahormóns í blóði), of hátt kólesteról í blóði og verulegur niðurgangur.

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og voru tilkynntar eftir markaðssetningu lenvatinibs eru taldar upp í töflu 4.

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4 Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá sjúklingum í meðferð með lenvatinibi

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fræðiorð*)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfærasýking		Ígerð í spöng	
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð ^a	Eitilfrumnafæð ^a	Fleygdrep í milta	
Innkirtlar	Vanstarfssemi skjaldkirtils** Hækkuð þéttni skjaldvakahormóns í blóði ^{‡**}			
Efnaskipti og næring	Of lágt kalsíum í blóði [‡] Of hátt kólesteról í blóði ^{b**} Of lágt kalíum í blóði Minnkuð matarlyst Þyngdartap	Vökvaskortur Of lágt magnesíum í blóði ^b		
Geðræn vandamál	Svefnleysi			
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Bragðskynstruflun	Heilaslag	Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla Útlímslömum Tímabundin blóðþurrð í heila	
Hjarta		Hjartadrep ^{c,†} Hjartabilun QT-lenging í hjartalínuriti Minnkað útfallsbrot		

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fræðiorð*)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Blæðing ^{d, †, ‡} Háþrýstingur ^{e, ‡} Lágur blóðþrýstingur		Rof á ósæð ^{***}	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Raddtruflun	Lungnasegarek [†]	Loftbrjóst	
Meltingarfæri	Niðurgangur ^{†, **} Verkir frá meltingarfærum og kviðverkir ^f Uppköst Ógleði Bólga í munni ^g Verkur í munni ^h Hægðatregða Meltingartruflanir Munnþurrkur	Endaþarmsfistill Vindgangur Hækkun lípasa Hækkun amýlasa	Brisbólga	
Lifur og gall		Hækkun aspartat-aminótransferasa [†] Of lágt albúmín í blóði [†] Hækkun alanín-aminótransferasa [†] Hækkun alkalískos fosfatasa í blóði Óeðlileg lifrarstarfsemi Hækkun gammaglutamýltransferasa ^k Hækkun bilirúbíns í blóði [†] Gallblöðrubólga	Skemmdir á lifrarfrumum/lifrabólga ⁱ	
Húð og undirhúð	Handa-fóta heilkenni Roði í lófum Útbrot Hármissir	Ofvöxtur í hornlagi húðþekju		
Stoðkerfi og stoðvefur	Bakverkir Liðverkir Vöðvaverkir Verkur í útlím Stoðkerfisverkir			
Nýru og þvaggfæri	Próteinmiga [†]	Nýrnabilun ^{†, †, ‡} Skert nýrnastarfsemi [†] Kreatínínhækkun í blóði Hækkun þvagefnis í blóði	Nýrungaheilkenni	

Flokkun eftir líffærum (MedDRA fræðiorð*)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta Þróttleysi Bjúgur á útlimum	Lasleiki	Seinkuð sáragræðsla***	Fistill utan meltingarvegar ^k

*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1. Fræðiorðum hefur verið endurraðað í þann líffæraflokk sem á best við m.t.t. viðkomandi marklíffæris.

** : Þessar aukaverkanir koma oftast fyrir af samsettri meðferð en af einlyfjameðferð með lenvatinibi.

***: Hefur komið upp eftir markaðssetningu lenvatinibs.

†: Þ.m.t. tilvik þar sem um dauðsföll var að ræða.

‡: Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8, til nánari skilgreiningar.

Eftirfarandi fræðiorðum hefur verið slegið saman:

- a: Blóðflagnafæð felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna. Eitilfrumnafæð felur í sér eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.
- b: Of lágt magnesíum í blóði felur í sér of lágt magnesíum í blóði og lækkun magnesíums í blóði. Of hátt kólesteról í blóði felur í sér of hátt kólesteról í blóði og hækkun kólesteróls í blóði.
- c: Hjartadrep felur í sér hjartadrep og brátt hjartadrep.
- d: Blæðing felur í sér: blóðnasir, blóðhósta, blóðmigu, mar, blóð í hægðum, blæðingu í tannhold, depilblæðingar, blæðingu í lungu, blæðingu frá endaparmi, blóð í þvagi, margúl, blæðingu frá leggöngum, blæðingu í augnslímhúð, blæðingu frá gyllinæð, blæðingu í æxli innan höfuðkúpu, blæðingu í barkakýli, flekkblæðingar, aukna tilhneigingu til að fá marbletti, blæðingu eftir inngríp, purpura, blæðingu í húð, rof ædagúls, slagæðarblæðingu, blæðingu í auga, magablæðingu, blæðandi bólgu í maga og skeifugörn, blæðingu í meltingarvegi, blóðug uppköst, blæðingu, heilablæðingu, sortusaur, millitíðablæðingar, blæðingu í naglbed, fleiðruholsblæðingu, blæðingar eftir tíðahvörf, blæðandi bólgu í endaparmi, margúl í nýrum, blæðingu í milta, flisablæðingar, innanskúmsblæðingu, blæðingu í barka og blæðingu í æxli.
- e: Háþrýstingur felur í sér: háþrýsting, lífshættulegan háþrýsting, hækkaðan lagbilsþrýsting og hækkaðan blóðþrýsting.
- f: Verkir frá meltingarfærum og kviðverkir fela í sér: óþægindi í kviðarholi, kviðverki, verki í neðri hluta kviðar, verki í efri hluta kviðar, eymsli í kvið, óþægindi á magasvæði og verki frá meltingarfærum.
- g: Bólga í munni felur í sér: sár í munnslímhúð (munnangur), munnbólgu, tungubólgu, sár í munni og slímhúðarbólgu.
- h: Verkur í munni felur í sér: verk í munni, verk í tungu og verk í munnkoki.
- i: Skemmdir á lifrarfrumum og lifrabólga fela í sér: lifrarskemmdir af völdum lyfja, fitulifur og lifrarskemmdir af völdum ófullnægjandi gallrennslis.
- j: Nýrnabilun felur í sér: bráða nýrnabilun vegna blóðþrýstingsfalls, nýrnabilun, bráðar nýrnaskemmdir og drep í nýrnápíplum.
- k: Fistill utan meltingarvegar felur í sér tilvik fistils sem kemur fram utan maga og þarma, eins og fistill í barka, barka-vélinda, vélinda, kynfærum kvenna og húð.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Háþrýstingur (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) var greint frá háþrýstingi hjá 41,9% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatinibi ásamt everolimus (tíðni 3. stigs eða 4. stigs háþrýstings var 12,9%) og 10,0% sjúklinga í hópnum sem fékk everolimus (tíðni 3. stigs eða 4. stigs háþrýstings var 2,0%). Miðgildi tímans fram að hækkun blóðþrýstings var 4,9 vikur (á hvaða stigi sem var) og 6,9 vikur (á ≥ 3 . stigi) hjá hópnum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (e. differentiated thyroid carcinoma (DTC)) (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var greint frá háþrýstingi (þ.m.t. háþrýstingi, lífshættulegum háþrýstingi, hækkuðum lagbilsþrýstingi og hækkuðum blóðþrýstingi) hjá 72,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatinibi og 16% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Miðgildi

tímans fram að hækkun blóðþrýstings var 16 dagar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatiníbi. Aukaverkanir á 3. stigi eða meira (þ.m.t. 1 aukaverkun á 4. stigi) komu fyrir hjá 44,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi samanborið við 3,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í flestum tilvikum löguðust aukaverkanirnar eða hurfu eftir að gert var hlé á meðferð, en það var gert hjá 13% sjúklinga, eða eftir að skammtar voru minnkaðir, sem var gert hjá 13,4% sjúklinga. Hjá 1,1% sjúklinga leiddi háþrýstingur til þess að meðferð var hætt til frambúðar.

Próteinmiga (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) var greint frá próteinmigu hjá 30,6% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus (8,1% voru ≥ 3 . stigs) og 14,0% sjúklinga í hópnum sem fékk everolimus (2,0% voru ≥ 3 . stigs). Miðgildi tímans fram að því að prótein kom fram í þvagi var 6,1 vika (á hvaða stigi sem var) og 20,1 vika (af ≥ 3 . stigi) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus. Próteinmiga leiddi til þess að meðferð var hætt til frambúðar hjá 4,8% sjúklinga.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var greint frá próteinmigu hjá 33,7% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 3,1% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Miðgildi tímans fram að því að prótein var í þvagi var 6,7 vikur. Aukaverkanir á 3. stigi komu fyrir hjá 10,7% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi en komu ekki fyrir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í flestum tilvikum löguðust aukaverkanirnar eða hurfu eftir að gert var hlé á meðferð, en það var gert hjá 16,9% sjúklinga, eða eftir að skammtar voru minnkaðir, sem var gert hjá 10,7% sjúklinga. Próteinmiga leiddi til þess að meðferð var hætt til frambúðar hjá 8,0% sjúklinga.

Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1), kom nýrnabilun fyrir hjá 8,1% sjúklinganna í hópnum sem fékk lenvatiníbi ásamt everolimus og skert nýrnastarfsemi kom fyrir hjá 3,2% (9,7% sjúklinga fengu 3. stigs nýrnabilun eða skerta nýrnastarfsemi). Í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með everolimus fengu 2,0% sjúklinganna nýrnabilun (2,0% voru á 3. stigi).

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) fengu 5% sjúklinga nýrnabilun og 1,9% fengu skerta nýrnastarfsemi (3,1% sjúklinga fengu ≥ 3 . stigs nýrnabilun eða skerðingu á nýrnastarfsemi). Í lyfleysuhópnum fengu 0,8% sjúklinga nýrnabilun eða skerta nýrnastarfsemi (0,8% voru ≥ 3 . stigs).

Truflun á hjartastarfsemi (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1), var tilkynnt um minnkað útfallsbrot/hjartabilun hjá 4,8% sjúklinga (3,2% voru ≥ 3 . stigs) í hópnum sem fékk meðferð með everolimus ásamt lenvatiníbi og 4,0% sjúklinga í hópnum sem fékk everolimus (2,0% voru ≥ 3 . stigs). Miðgildi tímans fram að minnkuðu útfallsbroti og hjartabilun (á öllum stigum) var 15,7 vikur og 32,8 vikur (≥ 3 . stigs) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var tilkynnt um minnkað útfallsbrot/hjartabilun hjá 6,5% sjúklinga (1,5% voru ≥ 3 . stigs) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi og hjá 2,3% í lyfleysuhópnum (engin tilvik voru ≥ 3 . stigs).

Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) / Heilkenni afturkræfs aftari heilahvítukvilla (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) var 1 tilfelli af PRES (3. stigs) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi og það átti sér stað eftir 18,4 vikna meðferð. Engin slík tilvik voru tilkynnt í hópnum sem fékk lenvatiníbi ásamt everolimus eða hópnum sem fékk everolimus einlyfjameðferð.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var 1 tilvik af PRES (2. stigs) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi en engin tilvik voru tilkynnt í lyfleysuhópnum.

Á meðal 1.166 sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi voru 4 tilvik (0,3%) af PRES (0,3% voru 3. stigs eða 4. stigs) sem öll gengu til baka eftir meðferð og/eða eftir að hlé var gert á meðferð, eða eftir að meðferð var hætt til frambúðar.

Eiturverkanir á lifur (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) voru algengustu aukaverkanirnar á lifur sem greint var frá í hópnum sem fékk lenvatiníb ásamt everolimus, hækkun á lifrarendímum, þ.m.t. hækkun á alanínamínótransferasa (9,7%), aspartatamínótransferasa (4,8%), alkalískum fosfatasa (4,8%) og bilirúbíni í blóði (3,2%). Miðgildi tímans fram að aukaverkunum á lifur var 6,7 vikur (á hvaða stigi sem var) og 14,2 vikur (≥ 3 . stigs) hjá sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus. Aukaverkanir á lifur sem voru 3. stigs komu fyrir hjá 3,2% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus. Aukaverkanir á lifur leiddu til þess að gert var hlé á meðferð hjá 1,6% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 1,6% sjúklinga og meðferð var hætt til frambúðar hjá 3,2% sjúklinga.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá og tengdust lifur, lækkun albúmíns í blóði (9,6% fyrir lenvatiníb samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu) og hækkun á lifrarendímum, þ.m.t. hækkun á alanínamínótransferasa (7,7% fyrir lenvatiníb samanborið við 0 fyrir lyfleysu), aspartatamínótransferasa (6,9% fyrir lenvatiníb samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu) og bilirúbíni í blóði (1,9% fyrir lenvatiníb samanborið við 0% fyrir lyfleysu). Miðgildi tímans fram að aukaverkunum á lifur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatiníbi var 12,1 vika. Aukaverkanir á lifrarstarfsemi á 3. stigi eða meira (þ.m.t. 1 tilvik á 5. stigi sem var lifrabilun) komu fyrir hjá 5,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi samanborið við 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanir á lifrarstarfsemi leiddu til þess að gert var hlé á meðferð hjá 4,6% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 2,7% sjúklinga og meðferð var hætt til frambúðar hjá 0,4%.

Á meðal 1.166 sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi voru 3 tilvik (0,3%) lifrabilunar sem öll leiddu til dauða. Eitt þeirra var hjá sjúklingi sem ekki var með nein meinvörp í lifur. Einnig var um að ræða eitt tilfalli bráðrar lifrabólgu hjá sjúklingi sem hafði ekki meinvörp í lifur.

Slagæðasegarek (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) var tilkynnt um tilvik slagæðasegareks hjá 1,6% sjúklinga í hópnum sem fékk lenvatiníb ásamt everolimus. Tíminn fram að því var 69,6 vikur. Í hópnum sem fékk everolimus vat tilkynnt um slagæðasegarek hjá 6,0% sjúklinga (4,0% voru ≥ 3 . stigs). Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var tilkynnt um slagæðasegarek hjá 5,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og hjá 2,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Á meðal 1.166 sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi voru 5 tilvik (0,4%) segareks í slagæðum (3 tilvik hjartadrepis og 2 tilvik heilaslags) sem leiddu til dauða.

Blæðingar (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) var greint frá blæðingum hjá 38,7% (8,1% voru ≥ 3 . stigs) sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus. Aukaverkanir sem voru af $\geq 2,0\%$ tíðni voru: blóðnasir (22,6%), blóð í þvagi (4,8%) og magablæðing (3,2%). Miðgildi tímans fram að upphafi fyrstu blæðinga var 10,2 vikur (á hvaða stigi sem var) og 7,6 vikur (≥ 3 . stigs) hjá hópnum sem fékk lenvatiníb ásamt everolimus. Tíðni alvarlegra blæðinga var 4,8% (heilablæðing, magablæðing og blæðing í lið). Meðferð var hætt vegna blæðingatilvika hjá 3,2% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus. Eitt dauðsfall af völdum heilablæðingar átti sér stað í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus og eitt dauðsfall af völdum blæðingar innan höfuðkúpu í hópnum sem fékk lenvatiníb.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var greint frá blæðingu hjá 34,9% (1,9% voru af ≥ 3 . stigi) sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi samanborið við 18,3% (3,1% voru af ≥ 3 . stigi) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Aukaverkanir

sem voru af $\geq 0,75\%$ hærri tíðni en af lyfleysu voru: blóðnasir (11,9%), blóðmiga (6,5%), mar (4,6%), blæðing frá tannholdi (2,3%), blóð í hægðum (2,3%), blæðing frá endaparmi (1,5%), margúll (1,1%), blæðing frá gyllinæð (1,1%), blæðing í barkakýli (1,1%), depilblæðingar (1,1%) og blæðing í æxli innan höfuðkúpu (0,8%). Í rannsókninni var 1 tilvik banvænnar blæðingar innan höfuðkúpu á meðal 16 sjúklinga sem fengu lenvatinib og höfðu meinvörp í miðtaugakerfi við upphafsgildi.

Miðgildi tímans fram að upphafi fyrstu blæðingar hjá sjúklingum á meðferð með lenvatinibi var 10,1 vika. Enginn munur kom fram á tíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu lenvatinib og sjúklingum sem fengu lyfleysu (3,4% samanborið við 3,8%), aukaverkana sem leiddu til þess að meðferð væri hætt fyrir en áætlað var (1,1% samanborið við 1,5%) eða aukaverkana sem leiddu til þess að hlé var gert á meðferð (3,4% samanborið við 3,8%) eða skammtar minnkaðir (0,4% samanborið við 0).

Á meðal 1.166 sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatinibi var greint frá blæðingum af 3. stigi eða hærra hjá 2% sjúklinga, 3 sjúklingar (0,3%) fengu blæðingar á 4. stigi og 5 sjúklingar (0,4%) fengu aukaverkun á 5. stigi þ.m.t. slagæðablæðingu, heilablæðingu, blæðingu í æxli innan höfuðkúpu, blóðhósta og blæðingu í æxli.

Of lágt kalsíum í blóði (sjá „Lenging QT-bils“ í kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) var greint frá of lágu kalsíum í blóði hjá 8,1% sjúklinga sem fengu lenvatinib ásamt everolimus (3,2% voru ≥ 3 . stigs) og 4,0% sjúklinga í hópnum sem fékk everolimus (engin voru ≥ 3 . stigs). Miðgildi tímans fram að því að kalsíum var orðið of lágt var 28,3 vikur (á hvaða stigi sem var) og 45,9 vikur (≥ 3 . stigs) í hópnum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus. Ein 4. stigs aukaverkun kom fyrir meðan á meðferð stóð. Ekki þurfti að minnka skammta eða gera hlé á meðferð í neinu tilviki of lágs kalsíums og meðferð var ekki hætt af völdum of lágs kalsíums hjá neinum sjúklingi.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var greint frá of lágu kalsíum í blóði hjá 12,6% sjúklinga sem fengu lenvatinib, en engin tilvik komu fyrir í lyfleysuarminum. Miðgildi tímans fram að því að kalsíum var orðið of lágt hjá sjúklingum á meðferð með lenvatinibi var 11,1 vika. Aukaverkanir af alvarleika á 3. eða 4. stigi komu fyrir hjá 5,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatinibi samanborið við 0 sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flestar aukaverkanir gengu til baka eftir stuðningsmeðferð án þess að hlé væri gert á meðferð eða skammtar minnkaðir, en það gerðist hjá 1,5% og 1,1% sjúklinga, í hvoru tilviki fyrir sig; 1 sjúklingur með of lágt kalsíum á 4. stigi hætti á meðferð til frambúðar.

Rof í meltingarvegi og myndun fistils (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) komu tilvik sprungins botnlanga (3. stigs) fyrir hjá 1,6% sjúklinga í hópnum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus, en engin tilvik voru tilkynnt í hópnum sem fengu lenvatinib eða everolimus.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini voru tilvik rofs í meltingarvegi eða myndunar fistils tilkynnt hjá 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatinibi og hjá 0,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Fistill utan meltingarvegjar (sjá kafla 4.4)

Notkun lenvatinibs hefur verið tengd tilvikum fistlamyndunar, þ.m.t. tilvikum sem leiddu til dauða. Tilkynningar um fistla á öðrum svæðum en í maga eða þörmum komu fram við mismunandi ábendingar. Greint var frá slíkum aukaverkuninni á mismunandi tímamörum meðan á meðferð stóð, allt frá tveimur vikum til meira en 1 ári frá upphafi meðferðar með lenvatinibi, þar sem miðgildi biðtímans var u.þ.b. 3 mánuðir.

Lenging QT-bils (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1) var tilkynnt um lengingu QTc-bils, meiri en 60 msek., hjá 11% sjúklinga í hópnum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus. Tíðni lengra QTc-bils en 500 msek. var 6% í hópnum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus. Engin tilvik lengingar QTc-bils umfram 500 msek. eða meiri en 60 msek. komu fyrir í hópnum sem fékk everolimus.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var tilkynnt um lengingu QT/QTc-bils hjá 8,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og hjá 1,5% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Tíðni lengingar á QT-bili umfram 500 msek. var 2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatiníbi en engin tilvik voru tilkynnt í lyfleysuhópnum.

Hækkun skjaldvakahormóns í blóði (sjá „Skert bæling á skjaldvakahormóni (Thyroid Stimulating Hormone (TSH)) / Truflun á starfsemi skjaldkirtils“ í kafla 4.4.) (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini (sjá kafla 5.1) kom vanstarfsemi skjaldkirtils fyrir hjá 24% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus og 2% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með everolimus. Öll tilvik vanstarfsemi skjaldkirtils í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus voru 1. stigs eða 2. stigs. Hjá þeim sjúklingum sem voru með eðlilegt gildi skjaldvakahormóns í upphafi kom fram hækkun skjaldvakahormóns frá upphafsgildi hjá 60,5% sjúklinganna sem voru á meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus en ekki hjá neinum sjúklinganna sem fengu everolimus eitt sér.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) voru 88% allra sjúklinga með upphafsgildi skjaldvakahormóns minna en eða jafnt og 0,5 millieiningar/l. Hjá þeim sjúklingum sem voru með eðlilegt gildi skjaldvakahormóns í upphafi kom hækkun skjaldvakahormóns frá upphafsgildi yfir 0,5 millieiningar/l fram hjá 57% sjúklinga sem voru á lenvatiníbi meðferð samanborið við 14% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Niðurgangur (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini (sjá kafla 5.1) var tilkynnt um niðurgang hjá 80,6% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus (21,0% voru ≥ 3 . stigs) og hjá 34,0% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með everolimus (2,0% voru ≥ 3 . stigs). Miðgildi tímans fram að upphafi niðurgangs var 4,1 vika (á öllum stigum) og 8,1 vika (≥ 3 . stigs) hjá hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt everolimus. Niðurgangur var algengasta ástæða þess að hlé var gert á meðferð/skammtar minnkaðir og kom fyrir aftur eftir að skammtar voru minnkaðir. Niðurgangur varð til þess að meðferð var hætt hjá einum sjúklingi.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Lenvima) var tilkynnt um niðurgang hjá 67,4% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi (9,2% voru ≥ 3 . stigs) og hjá 16,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum (engin tilvik voru ≥ 3 . stigs).

Börn

Sjá nánari upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2.

Aðrir sérstakir hópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem voru ≥ 75 ára. Hins vegar sjúklingar sem voru ≥ 75 ára og með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein líklegri til að fá háþrýsting á 3. eða 4. stigi, próteinmigu, minnkaða matarlyst og vökvaskort.

Kyn

Hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein var tíðni háþrýstings hærrí hjá konum (þ.m.t. háþrýstings af 3. eða 4. stigi), próteinmigu, og handa-fóta heilkennis, en hjá körlum var hærrí tíðni minnkaðs útfallsbrots, rofs í meltingarvegi og fistilmyndunar.

Kynþáttur

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um asíska sjúklinga með nýrnafrumukrabbamein. Hins vegar var tíðni bjúgs á útlimum, háþrýstings, þreytu, handa-fóta heilkennis, próteinmigu, blóðflagnafæðar og hækkaðrar blóðþéttni skjaldvakahormóns hærrí hjá asískum sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein en hjá hvítum sjúklingum.

Háþrýstingur við upphaf meðferðar

Sjúklingar með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem voru með háþrýsting við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni eftirfarandi aukaverkana á 3. eða 4. stigi: háþrýstings, próteinmigu, niðurgangs og vökvaskorts. Þeir fengu einnig alvarlegri tilvik af vökvaskorti, lágum blóðþrýstingi, lungnasegareki, illkynja fleiðruvökvamyndun, gáttatífi og einkennum frá meltingarfærum (kviðverkjum, niðurgangi og uppköstum). Sjúklingar með nýrnafrumukrabbamein sem voru með háþrýsting við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni eftirfarandi aukaverkana á 3. eða 4. stigi: vökvaskorts, þreytu og háþrýstings.

Sykursýki við upphaf meðferðar

Sjúklingar með nýrnafrumukrabbamein sem voru með sykursýki við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni eftirfarandi aukaverkana á 3. eða 4. stigi: háþrýstings, of hárra þriglýseríða í blóði og bráðrar nýrnabilunar.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með nýrnafrumukrabbamein með skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar var tíðni háþrýstings og handa-fóta heilkennis og tíðni háþrýstings af 3. eða 4. stigi, þróttleysis, þreytu og blóðkalsíumlækkunar hærri hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar sem voru með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein og skerta nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni háþrýstings af 3. eða 4. stigi, próteinmigu, þreytu, munnbólgu, bjúgs á útlimum, blóðflagnafæðar, vökvaskorts, QT-lengingar á hjartalínuriti, vanstarfsemi skjaldkirtils, blóðnatríumlækkunar, hækkunar á blóðþéttni skjaldvakahormóns og lungnabólgu samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þessir sjúklingar höfðu einnig hærri tíðni aukaverkana á nýru og tilhneigingu til hærri tíðni aukaverkana á lifur. Sjúklingar sem voru með nýrnafrumukrabbamein og skerta nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni þreytu á 3. stigi.

Sjúklingar sem eru <60 kg að þyngd

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með nýrnafrumukrabbamein sem eru <60 kg að þyngd. Hins vegar höfðu sjúklingar með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem voru léttir (<60 kg) hærri tíðni handa-fóta heilkennis, próteinmigu, 3. eða 4. stigs blóðkalsíumlækkunar og blóðnatríumlækkunar, og tilhneigingu til hærri tíðni minnkaðrar matarlystar á 3. eða 4. stigi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stærstu skammtarnir af lenvatiníbi sem notaðir voru í klínískum rannsóknum voru 32 mg og 40 mg á sólarhring. Röng lyfjagjöf fyrir slysi sem leiddi til stakra 40 til 48 mg skammta átti sér einnig stað í klínískum rannsóknum. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fyrir við þessa skammta voru háþrýstingur, ógleði, niðurgangur, þreyta, munnbólga, próteinmiga, höfuðverkur og versnun handa-fóta heilkennis. Einnig hefur verið greint frá ofskömmun lenvatiníbs þar sem um var að ræða staka gjöf 6-falds til 10-falds ráðlagðs sólarhringsskammts. Þessi tilvik tengdust aukaverkunum sem voru í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi lenvatiníbs (þ.e. nýrna- og hjartabilun), eða voru án aukaverkana.

Ekkert sértækt mót efni er til við ofskömmun lenvatiníbs. Ef grunur leikur á ofskömmun, skal hætta gjöf lenvatiníbs og veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01XE29

Verkunarháttur

Lenvatinib er hemill á týrósinkínasa viðtaka sem veldur sértækri hömlun á kínasavirkni eftirfarandi viðtaka æðapelsvaxtarþáttar (vascular endothelial growth factor (VEGF)): VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4); til viðbótar við aðra týrósinkínasa viðtaka sem tengjast æðamyndandi og krabbameinsvaldandi ferlum, þ.m.t. eftirfarandi viðtaka fyrir trefjakímfrumu vaxtarþátt (fibroblast growth factor (FGF)): FGFR1, 2, 3, og 4, blóðflagnaafleiddan vaxtarþátt (platelet derived growth factor (PDGF)) viðtaka PDGFR α , KIT, og RET. Samsetning lenvatinibs og everolimus sýndi aukin æðamyndunarhemjandi áhrif og aukna hömlun á æxlisvexti, sem sjá má af minni fjölgun manna-innanþekjufrumna, minnkun píplumyndunar og VEGF merkja (signalling) *in vitro* og minna rúmmáli æxla í ósamkynja græðlingum úr músum í líkönum af nýrnafrumkrabbameini hjá mönnum, umfram það sem á sér stað af hvoru lyfi fyrir sig.

Þó að það hafi ekki verið rannsakað beinlínis með lenvatinibi, er gengið út frá því að verkunarháttur m.t.t. háls blóðþrýstings sé tilkominn vegna hömlunar á VEGFR2 í æðapelsfrumum. Á svipaðan hátt, án þess að hafa verið rannsakað beint, er gengið út frá því að verkunarháttur m.t.t. próteinmigu sé tilkominn vegna fækkunar (downregulation) VEGFR1- og VEGFR2-viðtaka í fætlufrumum í gauklum.

Verkunarháttur m.t.t. vanstarfsemi skjaldkirtils er ekki að fullu ljós.

Verkunarháttur versnunar á of háu kólesteróli af samsettu meðferðinni hefur ekki verið rannsakaður sérstaklega og er ekki að fullu ljós.

Þó að verkunarháttur versnunar niðurgangs af samsettu meðferðinni hafi ekki verið rannsakaður sérstaklega er gengið út frá því að hann sé vegna skertrar þarmastarfsemi í tengslum við verkunarhátt lyfjanna hvors fyrir sig – VEGF/VEGFR og c-KIT hömlun af völdum lenvatinibs ásamt mTOR/NHE3 hömlun af völdum everolimus.

Verkun og öryggi

Fjölsetra, slembiröðuð, opin rannsókn var gerð til að meta öryggi og verkun lenvatinibs gefins eins sér eða í samsettri meðferð með everolimus hjá einstaklingum með óskurðtækt nýrnafrumkrabbamein sem var ífarandi eða með meinvörpum. Rannsóknin samanstóð af fasa 1b sem gerður var til að finna rétta skammta og fasa 2 hluta. Fasi 1b tók til 11 sjúklinga sem fengu samsetta meðferð með 18 mg af lenvatinibi ásamt 5 mg af everolimus. Í fasa 2 hlutanum voru alls teknir inn 153 sjúklingar með óskurðtækt nýrnafrumkrabbamein sem var ífarandi eða með meinvörpum eftir eina fyrri VEGF-miðaða meðferð. Alls fengu 62 sjúklingar samsetta meðferð með lenvatinibi og everolimus í ráðlögðum skömmtum. Sjúklingarnir þurftu, ásamt fleiru, að hafa vefjafræðilega staðfest ráðandi nýrnafrumkrabbamein af tærfrumugerð, myndgreiningu sem sýnir fram á framgang sjúkdóms samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1), eina fyrri VEGF-miðaða meðferð og gildi á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) frammistöðumati (Performance Status (PS)) 0 eða 1.

Sjúklingum var slembiraðað í einn af 3 örmum: 18 mg af lenvatinibi ásamt 5 mg af everolimus, 24 mg af lenvatinibi eða 10 mg af everolimus í hlutföllunum 1:1:1. Sjúklingum var lagskipt eftir hemóglóbínigildi (≤ 13 g/dl og > 13 g/dl fyrir karla og $\leq 11,5$ g/dl og $> 11,5$ g/dl fyrir konur) og leiðréttu kalsíumgildi í sermi (≥ 10 mg/dl og < 10 mg/dl). Miðgildi meðalsólarhringsskammts á hvern einstakling í arminum sem fékk samsetta meðferð var 13,5 mg af lenvatinibi (75,0% af tilætluðum skammti sem var 18 mg) og 4,7 mg af everolimus (93,6% af tilætluðum skammti sem var 5 mg). Endanlega var skammtastærð í arminum sem fékk samsetta meðferð 18 mg hjá 29% sjúklinga, 14 mg hjá 31% sjúklinga, 10 mg hjá 23% sjúklinga, 8 mg hjá 16% sjúklinga og 4 mg hjá 2% sjúklinga.

Af þeim 153 sjúklingum sem var slembiraðað voru 73% karlar, miðgildi aldurs var 61 ár, 37% voru 65 ára eða eldri, 7% voru 75 ára eða eldri og 97% voru af hvíta kynstofninum. Meinvörp voru til staðar hjá 95% sjúklinganna og óskurðtækur ífarandi sjúkdómur var til staðar hjá 5%. Allir sjúklingarnir voru með upphafsgildi ECOG PS annaðhvort 0 (55%) eða 1 (45%) með svipaða dreifingu í öllum þremur örmunum. Óhagstæð áhætta (poor risk) samkvæmt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) kom fram hjá 39% sjúklinga í arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus, 44% í lenvatinib arminum og 38% í everolimus arminum. Óhagstæð áhætta samkvæmt IMDC (International mRCC Database Consortium) kom fram hjá 20% sjúklinga í arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus, 23% í lenvatinib arminum og 24% í everolimus arminum. Miðgildi tímans frá greiningu fram að fyrsta skammti var 32 mánuðir í meðferðararminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus, 33 mánuðir í lenvatinib arminum og 26 mánuðir í everolimus arminum. Allir sjúklingarnir höfðu fengið eina fyrri meðferð með VEGF-hemli; 65% með sunitinibi, 23% með pazopanibi, 4% með tivozanibi, 3% með bevasizumabi, 2% með sorafenibi og 2% með axitinibi.

Aðalmæligildið fyrir verkun, samkvæmt mati rannsakandans á æxlissvörun, var lifun án versnunar (progression-free survival (PFS)) í arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus samanborið við arminn sem fékk everolimus og í arminum sem fékk lenvatinib samanborið við arminn sem fékk everolimus. Önnur mæligildi fyrir verkun voru m.a. heildarlifun (overall survival (OS)) og hlutlæg svörunartíðni (objective response rate (ORR)) samkvæmt mati rannsakandans. Mat á æxlum var samkvæmt RECIST 1.1. viðmiðum.

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka og klínískt mikilvæga lengingu á lifun án versnunar í arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus samanborið við everolimus arminn (sjá töflu 5 og mynd 1). Samkvæmt post-hoc könnunargreiningu sem gerð var á niðurstöðum hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga í hverjum undirhópi fyrir sig, sáust jákvæðu áhrifin á lifun án versnunar óháð því hvaða fyrri VEGF-miðaða meðferð var notuð: sunitinib (áhættuhlutfall = 0,356 [95% CI: 0,188; 0,674] eða önnur meðferð (áhættuhlutfall = 0,350 [95% CI: 0,148; 0,828]). Einnig var lengri lifun án versnunar í lenvatinib arminum samanborið við everolimus arminn. Heildarlifun var lengri í arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus (sjá töflu 5 og mynd 2). Rannsóknin var ekki nægilega öflug til greiningar á heildarlifun.

Áhrif samsettu meðferðarinnar á lifun án versnunar og hlutlæga svörunartíðni voru einnig studd af post-hoc aftursýnni óháðri blindaðri endurskoðun skannana. Í arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus sást tölfræðilega marktæk og klínískt mikilvæg lenging á lifun án versnunar samanborið við everolimus arminn. Niðurstöður fyrir hlutlæga svörunartíðni samsvöruðu mati rannsakanda, 35,3% í arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus, með eina fullkomna svörun og 17 hlutasvaranir; engir einstaklinganna í everolimus arminum sýndu hlutlæga svörun ($P < 0,0001$) sem var arminum sem fékk lenvatinib ásamt everolimus í hag.

Tafla 5 Niðurstöður varðandi verkun gegn nýrnafrumukrabbameini			
	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Lifun án versnunar^a samkvæmt mati rannsakanda			
Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum (95% CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus samanborið við everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
P-gildi lenvatinib + everolimus samanborið við everolimus	0,0005	-	-

Tafla 5 Niðurstöður varðandi verkun gegn nýrnafrumukrabbameini			
	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Lifun án versunar^a samkvæmt post-hoc aftursýnni óháðri endurskoðun			
Miðgildi lifunar án versunar í mánuðum (95% CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus samanborið við everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
P-gildi lenvatinib + everolimus samanborið við everolimus	0,003	-	-
Heildarlifun^c			
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b lenvatinib + everolimus samanborið við everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Tíðni hlutlægrar svörunar n (%) samkvæmt mati rannsakanda			
Fullkomin svörun	1 (2)	0	0
Hlutasvörun	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Tíðni hlutlægrar svörunar	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stöðugur sjúkdómur	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Tímalengd svörunar, mánuðir, miðgildi (95% CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Mat á æxlum var samkvæmt RECIST 1.1. viðmiðum. Lokadagur gagna = 13. júní 2014

Prósentur eru byggðar á heildarfjölda einstaklinga í heildarþýði greiningar (Full Analysis Set) innan viðkomandi meðferðarhóps.

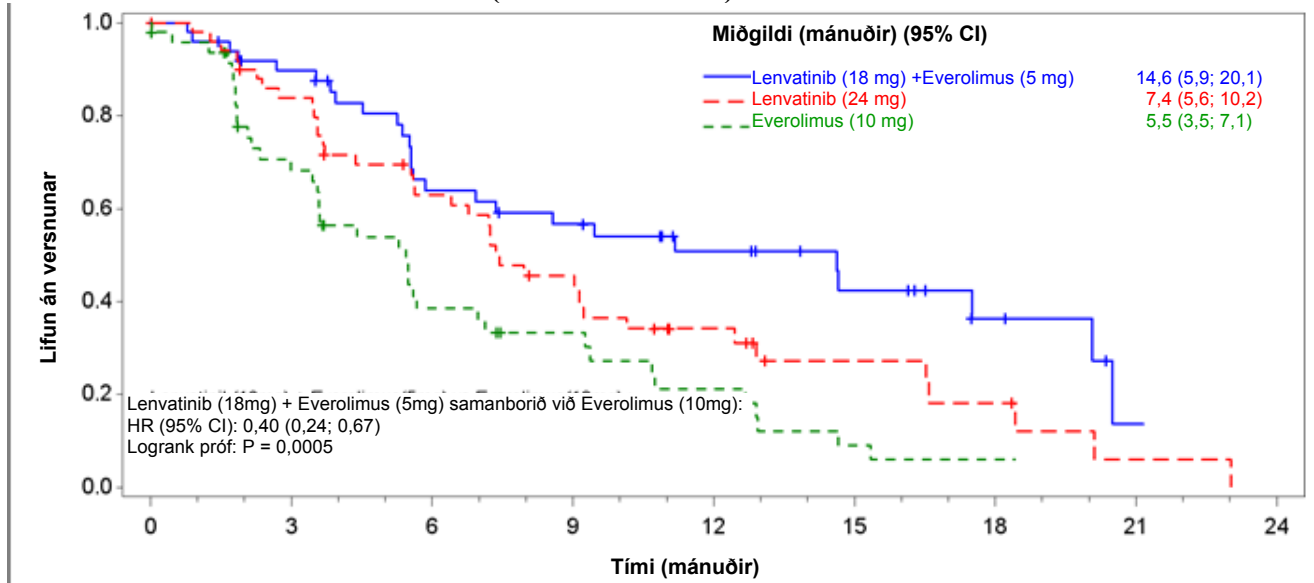
CI = öryggisbil (confidence interval), NE = ekki hægt að meta (not estimable)

^aPunktmát er byggt á Kaplan-Meier aðferð og 95% öryggisbil er byggt á Greenwood jöfnunni með log-log vörpun.

^bLagskipt áhættuhlutfall er byggt á lagskiptu Cox aðhvarfslíkani með lyfjameðferð sem skýribreytu og hemóglóbín og leiðrétt kalsíum í sermi sem lög. Efron aðferðin var notuð til leiðréttingar á jöfnum atvikum (tied events).

^cLokadagur gagna = 31. júlí 2015

**Mynd 1: Kaplan-Meier ferill yfir lifun án versunar
(Mat rannsakanda)**



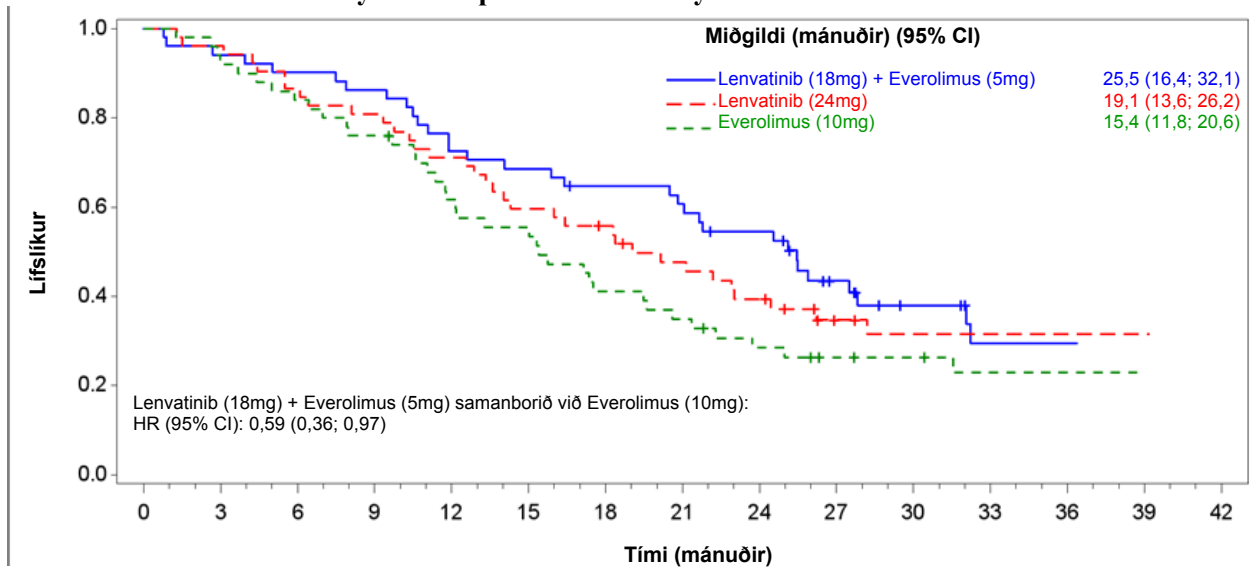
Fjöldi einstaklinga í áhættu:

L(18mg)+E(5mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
L(24mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
E(10mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	0

L(18mg) + E(5mg)=Lenvatinib 18mg + Everolimus 5mg; L(24mg)=Lenvatinib 24mg; E(10mg)=Everolimus 10mg

Lokadagur gagna: 13. júní 2014

Mynd 2. Kaplan-Meier ferill yfir heildarlifun



Fjöldi einstaklinga í áhættu:

L(18mg)+E(5mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L(24mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E(10mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L(18mg) + E(5mg)=Lenvatinib 18mg + Everolimus 5mg; L(24mg)=Lenvatinib 24mg; E(10mg)=Everolimus 10mg

Lokadagur gagna: 31. júlí 2015

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á lenvatinibi hjá öllum undirhópum barna við nýrnafrumkrabbameini.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjavarfafræðilegar breytur lenvatinibs hafa verið rannsakaðar hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, fullorðnum einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, skerta nýrnastarfsemi og föst æxli.

Frásog

Lenvatinib frásogast hratt eftir gjöf til inntöku og er t_{max} að jafnaði náð frá 1 til 4 klst. eftir að skammtur er tekinn. Matur hefur ekki áhrif á hve mikið frásogast, en hægir á frásogshraða. Þegar lyfið er gefið heilbrigðum einstaklingum með mat, seinkar hámarksþéttni um 2 klst. Heildaraðgengi hjá mönnum hefur ekki verið ákvarðað, en niðurstöður rannsóknar á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass-balance study) benda til þess að það sé u.þ.b. 85%.

Dreifing

Binding lenvatinibs *in vitro* við plasmaprótein úr mönnum er mikil og var á bilinu 98% til 99% (0,3 - 30 µg/ml, af mesílati). Þessi binding var aðallega við albúmín með minniháttar bindingu við α 1-sýruglýkóprótein og γ -glóbúlín.

In vitro var blóðþéttni/plasmabéttnihlutfallið á bilinu 0,589 til 0,608 (0,1 – 10 µg/ml, af mesílati).

In vitro rannsóknir sýna að lenvatinib er hvarfefni fyrir P-gp og BCRP. Lenvatinib sýndi hverfandi eða enga hamlandi virkni á P-gp miðlaðan og BCRP-miðlaðan flutning. Jafnframt sáust engin örvandi áhrif á P-gp mRNA tjáningu. Lenvatinib er ekki hvarfefni fyrir OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eða BSEP. Í frymisvökva í lifur hjá mönnum hamlaði lenvatinib ekki virkni aldehyðoxíðasa.

Miðgildi dreifingarrúmmáls (V_z/F) fyrsta skammts hjá sjúklingum var á bilinu 50,5 l til 92 l og var almennt samræmi milli skammtahópa á bilinu 3,2 mg til 32 mg. Hliðstæða miðgildið, fyrir dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_z/F_{ss}), var líka almennt í samræmi og var á bilinu 43,2 l til 121 lítri.

Umbrot

Sýnt var fram á að sýtókróm P450 3A4 var ráðandi (>80%) ísoformið sem tók þátt í P450-miðluðu umbroti lenvatinibs *in vitro*. Hins vegar sýna niðurstöður *in vivo* að ferli sem ekki er miðlað af P450 áttu þátt í marktækum hluta af heildarumbroti lenvatinibs. Af þessu leiðir að örvar og hemlar á CYP3A4 *in vivo* hafa lágmarksáhrif á útsetningu fyrir lenvatinibi (sjá kafla 4.5).

Í lifrarmíkrósómum úr mönnum var demetýlerað form lenvatinibs (M2) greint sem aðalumbrotsefnið. M2' og M3', aðalumbrotsefnin í hægðum hjá mönnum, voru mynduð úr M2 og lenvatinibi, hvort um sig, fyrir tilstilli aldehyðoxíðasa.

Í plasmásýnum sem tekin voru allt að 24 klst. eftir lyfjagjöf voru 97% geislavirkni í plasma samkvæmt geislalitriti (radiochromatograms) frá lenvatinibi en 2,5% til viðbótar frá M2 umbrotsefninu. Samkvæmt $AUC_{(0-\infty)}$ voru 60% heildargeislavirkinnar í plasma og 64% heildargeislavirkinnar í blóði frá lenvatinibi.

Niðurstöður rannsóknar hjá mönnum á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance/excretion study) sýna að umfang umbrota lenvatinibs er mikið hjá mönnum. Meginumbrotaleiðirnar sem greindar voru hjá mönnum voru oxun fyrir tilstilli aldehyðoxíðasa, demetýlering fyrir tilstilli CYP3A4, glútatiónsamtenging með brotthvarfi O-arylhópsins (klórfenýlhlutans) og samsetningar þessara umbrotaleiða ásamt frekari umbrotum (t.d. glúkúrónsamtengingu, vatnsrofi glútatiónhlutans, niðurbroti sýsteinhlutans og endurröðun sameinda innan sýsteinýlglysíns og sýsteinviðhengja, ásamt meðfylgjandi tvískiptingu (dimerisation). Þessar *in vivo* umbrotaleiðir eru í samræmi við niðurstöður úr *in vitro* rannsóknunum sem gerðar voru á lífefnum úr mönnum.

In vitro rannsóknir á flutningspróteinum

Sjá kaflann um dreifingu.

Brotthvarf

Plasmabéttni minnkar samkvæmt veldisfalli í tveimur þrepum eftir að C_{max} hefur verið náð. Lokahelmingunartími lenvatinibs samkvæmt veldisfalli var að meðaltali u.þ.b. 28 klst.

Eftir að 6 sjúklingum með föst æxli var gefið geislamerkt lenvatinib komu u.þ.b. tveir þriðju af geislamerkingunni fram í hægðum og u.þ.b. einn fjórði í þvagi. M3 umbrotsefnið var ráðandi greiniefnið af úrgangsefnum (~17% af skammtinum), fylgt eftir af M2' (~11% af skammtinum) og M2 (~4,4% af skammtinum).

Línulegt/ólínulegt samband

Skammtasamræmi og uppsöfnun

Hjá sjúklingum með föst æxli sem fengu staka og endurtekna skammta af lenvatinibi einu sinni á sólarhring jókst útsetning fyrir lenvatinibi (C_{max} og AUC) í réttu hlutfalli við skammtinn sem gefinn var á bilinu 3,2 til 32 mg einu sinni á sólarhring.

Við jafnvægi er uppsöfnun lenvatinibs í lágmarki. Á þessu bili var miðgildi uppsöfnunarstuðuls (Rac) á bilinu 0,96 (20 mg) til 1,54 (6,4 mg).

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf lenvatinibs eftir stakan 10 mg skammt voru metin hjá 6 einstaklingum sem allir voru með væga (Child-Pugh A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi. Metinn var 5 mg skammtur hjá 6 einstaklingum sem voru með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Átta heilbrigðir, lýðfræðilega paraðir einstaklingar voru til samanburðar og fengu þeir 10 mg skammt. Miðgildi helmingunartíma var sambærilegt hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi sem og hjá þeim sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi, en það var á bilinu 26 klst. til 31 klst. Lágur hundruðshlutfall lenvatinibskammtsins skildist út í þvagi hjá öllum hópunum (<2,16% hjá öllum meðferðarhópunum).

Útsetning fyrir lenvatinibi, samkvæmt skammtaaðlöguðu AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$ var 119%, 107%, og 180% af eðlilegri útsetningu hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, talið upp í sömu röð. Ekki er þekkt hvort binding við plasmaprótein er breytt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjá ráðleggingar um skammta í kafla 4.2.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf lenvatinibs eftir gjöf staks 24 mg skammts voru metin hjá 6 einstaklingum sem allir voru með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og borin saman við 8 heilbrigða, lýðfræðilega paraða einstaklinga. Einstaklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi voru ekki rannsakaðir.

Útsetning fyrir lenvatinibi samkvæmt upplýsingum um $AUC_{0-\infty}$ var 101%, 90% og 122% af eðlilegri útsetningu hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið upp í sömu röð. Ekki er þekkt hvort binding við plasmaprótein er breytt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjá ráðleggingar um skammta í kafla 4.2.

Aldur, kyn, þyngd, kynþáttur

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum sem fengu allt að 24 mg af lenvatinibi einu sinni á sólarhring höfðu aldur, kyn, þyngd og kynþáttur (Japanir samanborið við aðra, hvítir samanborið við aðra) engin marktæk áhrif á úthreinsun (sjá kafla 4.2).

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknunum á endurteknum skömmtum (í allt að 39 vikur) olli lenvatinib eiturefnafræðilegum breytingum í ýmsum líffærum og vefjum í tengslum við þau lyfjafræðilegu áhrif lenvatinibs sem gert er ráð fyrir, þ.m.t. nýrahnóðrabólgu (glomerulopathy), frumnafæð í eistum (testicular hypocellularity), stöðvun þroska eggþóa í eggjastokkum (ovarian follicular atresia), breytingum í meltingarvegi, breytingum í beinum, breytingum í nýrnahettum (hjá rottum og hundum), og skemmdum (fibrínlíku drepi í slagæðum, hrörnun í miðhjúi, eða blæðingu) á slagæðum hjá rottum, hundum og cynomolgus

öpum. Hækkuð gildi transamínasa ásamt einkennum um eiturverkanir á lifur sáust einnig hjá rottum, hundum og öpum. Í lok 4 vikna afturbatímabils sást að eiturefnafræðilegu breytingarnar voru afturkræfar í öllum dýrategundunum sem rannsakaðar voru.

Eiturverkanir á erfðæfni

Lenvatinib hefur ekki eiturverkanir á erfðæfni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lenvatinibs.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Engar sértækar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar á lenvatinibi til þess að meta áhrif á frjósemi. Hins vegar hafa breytingar í eistum (frumnafæð í þekjuvef sáðpípla) og eggjastokkum (stöðvun þroska eggbúa) komið fram í rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá dýrum við útsetningu sem er 11 til 15-föld (rottur) eða 0,6 til 7-föld (apar) áætluð klínísk útsetning (samkvæmt AUC) við hámarksskammt sem þolist hjá mönnum. Þessar breytingar voru afturkræfar í lok 4-vikna afturbatímabils.

Gjöf lenvatinibs meðan á líffæramyndun stóð leiddi til dauða fósturvísa og vanskapana hjá rottum (ytri einkenna hjá fósturum og missmíðar beinagrindar) við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning (samkvæmt AUC) við hámarksskammt sem þolist hjá mönnum, og kaninum (ytri einkenna hjá fósturum og missmíðar innýfla eða beinagrindar) við útsetningu sem er minni en klínísk útsetning (miðað við líkamsyfirborð; mg/m²) við hámarksskammt sem þolist hjá mönnum. Þessar niðurstöður sýna að lenvatinib getur valdið vansköpunum, líklega tengdum lyfjafræðilegri virkni lenvatinibs sem lyfs gegn æðamyndun.

Lenvatinib og umbrotsefni þess útskiljast í mjólk hjá rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum hjá ungum dýrum

Dauðsföll voru skammtatakmörkandi eiturverkin hjá ungum rottum sem fengu fyrsta skammtinn á 7. degi eftir got eða 21. degi eftir got, en þau áttu sér stað við útsetningu sem var, talið upp í sömu röð, 125-falt eða 12-falt lægri en sú útsetning sem olli dauðsföllum hjá fullorðnum rottum, sem bendir til aukins næmis fyrir eiturverkunum eftir því sem þær eru yngri. Því má rekja dauðsföll til fylgikvilla frumkominna skemmda í skeifugörn ásamt öðrum hugsanlegum eiturverkunum á óþroskuð marklíffæri.

Eiturverkanir lenvatinibs voru meira áberandi hjá yngri rottum (sem fengu fyrsta skammtinn á 7. degi eftir got) samanborið við þær sem fengu fyrsta skammtinn á 21. degi eftir got og dauðsföll og sumar eiturverkanir sáust fyrir hjá ungu rottunum við 10 mg/kg samanborið við fullorðnar rottur sem fengu sömu skammta. Vaxtarskerðing, síðkomin seinkun líkamlegs þroska og skemmdir sem raktar voru til lyfjafræðilegra áhrifa (framtennur, lærleggur [vaxtarlínur], nýru, nýrnahettur, og skeifugörn) sáust einnig hjá ungum rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kalsíumkarbónat

Mannítól

Örkristallaður sellulósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi

Talkúm

Hylkisskel
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek
Gljálakk
Svart járnnoxíð (E172)
Kalíumhýdroxíð
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýamíð/ál/PVC/ál þynnupakkningar sem innihalda 10 hylki. Hver askja inniheldur 30 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Til þess að forðast útsetningu fyrir innihaldi hylkjanna skulu umönnunaraðilar ekki opna hylkin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Þýskaland
Netfang: medinfo_de@eisai.net

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25 ágúst, 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Bretland

Eða

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Kisplyx 4 mg hörð hylki
lenvatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af lenvatinibi (sem mesílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1128/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kisplyx 4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Kisplyx 4 mg hörð hylki
lenvatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Eisai

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Kisplyx 10 mg hörð hylki
lenvatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg af lenvatinibi (sem mesílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1128/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kisplyx 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Kisplyx 10 mg hörð hylki
lenvatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Eisai

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Kisplyx 4 mg hörð hylki Kisplyx 10 mg hörð hylki

Lenvatinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kisplyx og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kisplyx
3. Hvernig nota á Kisplyx
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kisplyx
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kisplyx og við hverju það er notað

Upplýsingar um Kisplyx

Kisplyx er lyf sem inniheldur virka efnið lenvatinib. Það er notað ásamt everolimus til meðferðar hjá sjúklingum með ífarandi nýrnafrumkrabbamein þegar önnur meðferð (svokölluð „VEGF-miðuð meðferð“) hefur ekki reynst árangursrík við að stöðva sjúkdóminn.

Verkun Kisplyx

Kisplyx hamlar virkni próteina sem eru viðtakar týrósínkínasa, en þeir taka þátt í myndun nýrra blóðæða sem veita súrefni og næringarefnum til frumna og hjálpa þeim að vaxa. Þessi prótein geta verið til staðar í miklu magni í krabbameinsfrumum og með því að hamla virkni þeirra getur Kisplyx dregið úr hraða fjölgunar krabbameinsfrumna og vexti æxlisins og hjálpað til við að stöðva blóðflæðið sem er krabbameininu nauðsynlegt.

2. Áður en byrjað er að nota Kisplyx

Ekki má nota Kisplyx:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lenvatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um brjóstagjöf er að ræða (sjá kaflann hér á eftir um getnaðarvarnir, meðgöngu og brjóstagjöf).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Kisplyx er notað ef þú:

- ert með háan blóðþrýsting
- ert kona og getur orðið þunguð (sjá kaflann „Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf“ hér á eftir)
- ert með sögu um hjartasjúkdóm eða heillaslag
- ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- hefur nýlega farið í skurðaðgerð eða geislameðferð
- þarft að gangast undir skurðaðgerð. Læknirinn þinn kann að íhuga að stöðva meðferð með Kisplyx ef þú þarft að gangast undir stóra skurðaðgerð þar sem Kisplyx getur haft áhrif á sárgræðslu. Hefja má notkun Kisplyx á ný þegar fullnægjandi sárgræðsla hefur verið staðfest.
- ert eldri en 75 ára
- tilheyrir öðrum kynþætti en hvítum eða asískum
- ert léttari en 60 kg.
- ert með sögu um óeðlileg göng (sem kallast fistill) á milli mismunandi líffæra í líkamanum eða frá líffæri að húðinni

Áður en þú tekur Kisplyx mun læknirinn ef til vill mæla blóðþrýstinginn og gera ákveðnar blóðrannsóknir, til dæmis athuga lifrarstarfsemi eða nýrnastarfsemi og athuga hvort þú sért með of lítið magn salta eða of mikið magn skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði. Læknirinn mun ræða niðurstöður þessara rannsókna við þig og ákveða hvort gefa megi þér Kisplyx. Þú gætir þurft að fá viðbótarmeðferð með öðrum lyfjum, að fá minni skammt af Kisplyx eða að gæta sérstakrar varúðar vegna aukinnar hættu á aukaverkunum.

Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur Kisplyx.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Kisplyx hjá börnum og unglungum. Áhrif Kisplyx á einstaklinga yngri en 18 ára eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Kisplyx

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um jurtafjól og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Notaðu mjög örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur lyfið og í að minnsta kosti einn mánuð eftir að meðferðinni lýkur.
- Taktu ekki Kisplyx ef þungun er fyrirhuguð meðan á meðferð stendur. Það er vegna þess að það gæti valdið barninu þínu alvarlegum skaða.
- Láttu lækninn strax vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Kisplyx stendur. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að halda meðferðinni áfram.
- Hafðu ekki barn á brjósti ef þú tekur Kisplyx. Það er vegna þess að lyfið fer í brjóstamjólkina og það gæti valdið barninu þínu alvarlegum skaða.

Akstur og notkun véla

Kisplyx getur valdið aukaverkunum sem geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Forðastu að aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli eða þreytu.

3. Hvernig nota á Kisplyx

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

- Ráðlagður sólarhringsskammtur af Kisplyx er 18 mg einu sinni á sólarhring (eitt 10 mg hylki og tvö 4 mg hylki) ásamt einni 5 mg töflu af everolimus einu sinni á sólarhring.
- Ef þú ert með alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma er ráðlagður skammtur af Kisplyx 10 mg einu sinni á sólarhring (eitt 10 mg hylki) ásamt einni 5 mg töflu af everolimus einu sinni á sólarhring.
- Læknirinn gæti minnkað skammtinn ef þú færð aukaverkanir.

Notkun lyfsins

- Hylkin má taka með eða án matar.
- Gleypa skal hylkin í heilu lagi með vatni eða leysa þau upp. Til að leysa þau upp á að setja eina matskeið af vatni eða eplasafa í lítið glas og setja hylkin í vökvann án þess að brjóta þau eða mylja. Látið hylkin liggja í vökvannum í að minnsta kosti 10 mínútur. Hrærið í að minnsta kosti 3 mínútur til þess að leysa upp skel hylkjanna. Drekkið blönduna. Eftir að blandan hefur verið drukkin skal setja sama magn af vatni eða eplasafa í glasið, hreyfa glasið í hringi og drekka síðan.
- Taka skal hylkin á um það bil sama tíma á hverjum degi.
- Umönnunaraðilar skulu ekki opna hylkin, en það er til þess að forðast útsetningu fyrir innihaldi hylkjanna.

Hve lengi á taka Kisplyx?

Yfirleitt er töku lyfsins haldið áfram eins lengi og af því fæst ávinningur.

Ef tekinn er stærri skammtur af Kisplyx en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira Kisplyx en mælt er fyrir um skaltu strax hafa samband við lækni eða lyfjafræðing. Hafðu umbúðir lyfsins meðferðis.

Ef gleymist að taka Kisplyx

Ekki á að tvöfalda skammt (taka tvo skammta á sama tíma) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Hvað gera skal ef gleymist að taka skammt fer eftir því hversu langt er í næsta skammt.

- Ef 12 klst. eða meira eru fram að næsta skammti: Taktu skammtinn sem gleymdist eins fljótt og þú manst eftir því. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef minna en 12 klst. eru fram að næsta skammti: Slepptu skammtinum sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram af þessu lyfi.

Láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum - þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- dofi eða máttleysi í annarri hlið líkamans, svæsin höfuðverkur, krampi, rugl, talörðugleikar, sjóntruflanir eða svimi - þetta geta verið merki um heilaslag, heilablæðingu eða áhrif á heilann af völdum verulegrar hækkunar á blóðþrýstingi.
- brjóstverkur eða þrýstingur fyrir brjósti, verkur í handleggjum, baki, hálsi eða kjálka, mæði, hraður eða óreglulegur hjartsláttur, hósti, blámi á vörum eða fingrum, mikil þreyta - þetta geta verið merki um áhrif á hjarta, blóðtappa í lungum eða loftleka frá lungum í brjóstið sem kemur í veg fyrir að lungun geti fyllst af lofti.
- svæsnir magaverkir (kviðverkir) - geta orsakast af gati á þarmavegg eða fistli (gat á þörmum sem tengist öðrum hluta líkamans eða húðarinnar með göngum).
- svartar, tjörukenndar eða blóðugar hægðir eða blóðugur hósti - þetta geta verið merki um blæðingar inni í líkamanum.

- niðurgangur, ógleði og uppköst - þetta eru mjög algengar aukaverkanir sem geta orðið alvarlegar ef þær valda því að þú ofþornar, sem getur leitt til nýrnabilunar. Læknirinn getur gefið þér lyf til að draga úr þessum aukaverkunum.

Láttu lækninn strax vita ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hár eða lágur blóðþrýstingur
- lystarleysi eða þyngdartap
- ógleði og uppköst, hægðatregða, niðurgangur, kviðverkir, meltingartruflanir
- mikil þreyta eða máttleysi
- hæsi
- bjúgur á fótleggjum
- útbrot
- þurrkur, særindi eða bólga í munni, breyting á bragðskyni
- verkir í liðum eða vöðvum
- sundl
- hárlos
- blæðing (langalgengastar eru blóðnasir en blæðing getur einnig verið af öðrum toga svo sem blóð í þvagi, marblettir, blæðing frá tannholdi eða í meltingarvegi)
- svefntruflanir
- mikið magn próteins í þvagi og þvagfærasýkingar (aukin tíðni þvagláta og sársauki við þvaglát)
- höfuðverkur og bakverkur
- roði, eymsli og þroti í húð á höndum og fótum (hand- og fótaheilkenni)
- breytingar á magni kalíums (lágt), kalsíums (lágt), kólesteróls (hátt) og skjaldvakahormóns (hátt) í blóðprufum
- vanstarfsemi skjaldkirtils (þreyta, þyngdaraukning, hægðatregða, kuldatilfinning, húðþurrkur)
- blóðflagnafæð, en það getur leitt til marbletta og seinkaðrar sáragræðslu.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- tap á líkamsvökvum (ofþornun)
- hjartsláttarónot
- þurr húð, þykkun og kláði í húð
- uppþemba eða loft í þörmum
- áhrif á hjarta eða blóðtappar í lungum (öndunarerfiðleikar, brjóstverkur) eða öðrum líffærum
- lasleiki
- heilaslag
- bólga í gallblöðrunni
- endaparmsfistill (lítil göng sem myndast milli endaparms og húðarinnar í kring)
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarendímum, hvítum blóðkornum (fá), magnesíum í blóði (lágt)
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á nýrnastarfsemi og nýrnabilun
- hækkun lípasa og amýlasa (ensím sem taka þátt í meltingunni).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sársaukafull sýking eða erting nálægt endaparmsopi
- lítið heilaslag
- lifrarskemmdir
- verulegir verkir í efri hluta kviðar vinstra megin sem geta komið ásamt hita, hrolli, ógleði og uppköstum
- bólga í brisini
- vandamál með sáragræðslu

- mikill bakverkur, verkur í brjóstkassa eða kviðarholi í kjölfar þess að ósæðarveggur hefur rofnað og innvortis blæðing á sér stað.

Tíðni ekki þekkt (greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir markaðssetningu lenvatiníbs en tíðni þeirra er ekki þekkt)

- aðrar tegundir fistla (óeðlileg tenging milli mismunandi líffæra í líkamanum eða frá húð að undirliggjandi vef eins og hálsi og barka). Einkenni fara eftir því hvar fistill er staðsettur. Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir nýjum eða óvenjulegum einkennum eins og hósta þegar þú kyngir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kisplyx

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kisplyx inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lenvatiníb.
 - Kisplyx 4 mg hörð hylki: - Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af lenvatiníbi (sem mesílat).
 - Kisplyx 10 mg hörð hylki: - Hvert hart hylki inniheldur 10 mg af lenvatiníbi (sem mesílat).
- Önnur innihaldsefni eru kalsíumkarbónat, mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi og talkúm. Hylkið inniheldur hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172). Prentblekið inniheldur gljálakk, svart járnnoxíð (E172), kalíumhýdroxíð og própýlenglýkól.

Lýsing á útliti Kisplyx og pakkningastærðir

- Kisplyx 4 mg hart hylki: rauðgulur botn og rauðgult lok, u.þ.b. 14,3 mm að lengd, með áletruðu „C“ á lokinu og „LENV 4 mg“ á botninum með svörtu bleki.
- Kisplyx 10 mg hart hylki: gulur botn og rauðgult lok, u.þ.b. 14,3 mm að lengd, með áletruðu „C“ á lokinu og „LENV 10 mg“ á botninum með svörtu bleki.
- Hylkin eru fánleg í þynnupakkningum úr pólýamíði/áli/PVC með álpynnulokun sem hægt er að þrýsta hylkjunum í gegnum, í pakkningum með 30 hylkjum.

Markaðsleyfishafi

Eisai GmbH
 Lyoner Straße 36
 60528 Frankfurt am Main
 Þýskaland
 Netfang: medinfo_de@eisai.net

Framleiðandi

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Bretland.

Eða

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

România

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

Slovenija

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
(Nemčija)

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

Eisai Europe Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).