

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

LENVIMA 4 mg hörð hylki
LENVIMA 10 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

LENVIMA 4 mg hörð hylki

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

LENVIMA 10 mg hörð hylki

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

LENVIMA 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.

LENVIMA 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

Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (DTC)

LENVIMA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með ágengt, sérhæft (differentiated) skjaldkirtilskrabbamein (totukrabbamein/skjaldbúskrabbamein/Hürthlefrumkrabbamein), sem er ífarandi staðbundið eða með meinvörpum, og svarar ekki meðferð með geislavirku jöði.

Lifrarfrumkrabbamein (HCC)

LENVIMA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumkrabbamein (hepatocellular carcinoma, HCC) sem hafa ekki áður fengið altæka meðferð (sjá kafla 5.1).

Legslímukrabbamein (EC)

LENVIMA sem gefið er með pembrolizumab er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið eða endurkomið legslímukrabbamein og versnun sjúkdóms (disease progression) við eða eftir meðferð með lyfjum sem innihalda platínu, óháð kringumstæðum, og sem geta ekki gengist undir skurðaðgerð eða geislameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Hefja skal hagstæðustu lækni meðferð (þ.e. meðhöndlun eða meðferð) við ógleði, uppköstum og niðurgangi áður en hlé er gert á meðferð með lenvatiníbi eða skammtur minnkaður, veita skal virka meðferð við eiturvekunum á meltingarfæri til þess að draga úr hættunni á skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun (sjá kafla 4.4).

Skammtar

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 klínískur ávinningur er greinilegur eða þar til óásættanlegar eiturvekanir koma fram.

Sérhæft (differentiated) skjaldkirtilskrabbamein (DTC)

Ráðlagður sólarhringskammtur af lenvatiníbi er 24 mg (tvö 10 mg hylki og eitt 4 mg hylki) einu sinni á sólarhring. Sólarhringskammtinn skal aðlaga eftir þörfum í samræmi við meðferðaráætlun varðandi skammta/eiturvekanir.

Skammtaaðlögun og stöðvun meðferðar við DTC

Við meðhöndlun aukaverkana getur þurft að gera meðferðarhlé, aðlaga skammta eða hætta meðferð með lenvatiníbi (sjá kafla 4.4). Vegna vægra eða miðlungsmikilla aukaverkana (t.d. 1. eða 2. stigs) þarf yfirleitt ekki að gera hlé á meðferð með lenvatiníbi, nema sjúklingurinn þoli þær ekki þrátt fyrir hagstæðustu meðferð. Þegar um er að ræða alvarlega (t.d. 3. stigs) aukaverkanir eða aukaverkanir sem sjúklingurinn þolir ekki þarf að gera hlé á meðferð með lenvatiníbi þar til þær ganga til baka að 0. til 1. stigi eða upphafsgildi.

Ef um er að ræða eiturvekanir sem tengjast lenvatiníbi (sjá töflu 4) skal hefja meðferð aftur með minni skammti af lenvatiníbi eftir að aukaverkanirnar batna/ganga til baka að 0 til 1. stigi eða upphafsgildi eins og lagt er til í töflu 1.

Tafla 1 Breytingar á skammti frá ráðlögðum sólarhringskammti af lenvatiníbi hjá sjúklingum með DTC^a		
Skammtastig	Skammtur á sólarhring	Fjöldi hylkja
Ráðlagður sólarhringskammtur	24 mg til inntöku einu sinni á sólarhring	Tvö 10 mg hylki og eitt 4 mg hylki
Fyrsta skammtaminnkun	20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring	Tvö 10 mg hylki
Önnur skammtaminnkun	14 mg til inntöku einu sinni á sólarhring	Eitt 10 mg hylki og eitt 4 mg hylki
Þriðja skammtaminnkun	10 mg til inntöku einu sinni á sólarhring ^a	Eitt 10 mg hylki

^a: Frekari skammtaminnkun skal vera einstaklingsmiðuð við hvern sjúkling fyrir sig þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skammta sem eru minni en 10 mg.

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).

Lifrarfrumukrabbamein

Ráðlagður sólarhringskammtur af lenvatinibi er 8 mg (tvö 4 mg hylki) einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með líkamsþyngd sem er <60 kg og 12 mg (þrjú 4 mg hylki) einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með líkamsþyngd sem er ≥60 kg. Skammtaaðlögun er eingöngu byggð á eiturverkunum sem koma fram og ekki á breytingum á líkamsþyngd meðan á meðferð stendur. Sólarhringskammtinn skal aðlaga eftir þörfum í samræmi við meðferðaráætlun varðandi skammta/eiturverkanir.

Skammtaaðlögun og stöðvun meðferðar við HCC

Við meðhöndlun aukaverkana getur þurft að gera meðferðarhlé, aðlaga skammta eða hætta meðferð með lenvatinibi. Vegna vægra eða miðlungsmikilla aukaverkana (t.d. 1. eða 2. stigs) þarf yfirleitt ekki að gera hlé á meðferð með lenvatinibi, nema sjúklingurinn þoli þær ekki þrátt fyrir hagstæðustu meðferð. Sjá töflu 4 um eiturverkanir í tengslum við lenvatinib. Upplýsingar um eftirlit, skammtaaðlögun og stöðvun meðferðar er að finna í töflu 2.

Tafla 2 Breytingar á skammti frá ráðlögðum sólarhringskammti af lenvatinibi hjá sjúklingum með HCC			
Upphafsskammtur		≥60 kg líkamsþyngd 12 mg (þrjú 4 mg hylki til inntöku einu sinni á sólarhring)	<60 kg líkamsþyngd 8 mg (tvö 4 hylki til inntöku einu sinni á sólarhring)
Viðvarandi og óbærilegar 2. og 3. stigs eiturverkanir^a			
Aukaverkun	Breyting	Aðlagður skammtur^b (≥60 kg líkamsþyngd)	Aðlagður skammtur^b (<60 kg líkamsþyngd)
Fyrsta tilvik ^c	Gerið hlé þar til þær ganga til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi ^d	8 mg (tvö 4 mg hylki) til inntöku einu sinni á sólarhring	4 mg (eitt 4 mg hylki) til inntöku einu sinni á sólarhring
Annað tilvik (sömu viðbrögð eða ný viðbrögð)	Gerið hlé þar til þær ganga til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi ^d	4 mg (eitt 4 mg hylki) til inntöku einu sinni á sólarhring	4 mg (eitt 4 mg hylki) til inntöku annan hvern dag
Þriðja tilvik (sömu viðbrögð eða ný viðbrögð)	Gerið hlé þar til þær ganga til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi ^d	4 mg (eitt 4 mg hylki) til inntöku annan hvern dag	Hættið meðferð
Lífshættulegar eiturverkanir (4. stig): Hættið meðferð^e			
a.	Hefjið lyfjameðferð við ógleði, uppköstum eða niðurgangi áður en hlé er gert eða skammtaaðlögun.		
b.	Dragið smám saman úr skammti miðað við fyrri skammtastærð (12 mg, 8 mg, 4 mg eða 4 mg annan hvern dag).		
c.	Eiturverkanir á blóðmynd eða próteinmiga-ekki er krafist skammtaaðlögunar í fyrsta skipti.		
d.	Hefja má skömmun á ný þegar eiturverkanir á blóðmynd hafa gengið til baka að 2. stigi; halda má meðferð áfram þegar próteinmiga hefur gengið til baka að minna en 2 g/24 klst.		
e.	Að undanskildum óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum sem ekki eru metnar sem lífshættulegar, sem meðhöndla skal sem 3. stigs.		

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

Legslímukrabbamein

Ráðlagður skammtur af LENVIMA er 20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring með pembrolizumab, annaðhvort 200 mg á 3 vikna fresti eða 400 mg á 6 vikna fresti, gefið sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum þar til óásættanleg eiturverkun eða versnun sjúkdóms kemur fram (sjá kafla 5.1).

Nánari upplýsingar um skömmtun pembrolizumab má finna í samantekt á eiginleikum pembrolizumab.

Skammtaáðlögun og meðferð á legslímukrabbameini stöðvuð

Upplýsingar um eiturverkanir sem tengjast lenvatinib má finna í töflu 4. Þegar LENVIMA er gefið með pembrolizumab skal gera hlé á skömmtun, minnka skammt eða hætta meðferð með LENVIMA eftir því sem við á (sjá töflu 3). Gera skal hlé á skömmtun eða hætta meðferð með pembrolizumab samkvæmt leiðbeiningunum í samantekt á eiginleikum fyrir pembrolizumab. Skammtaminnkun er ekki ráðlögð fyrir pembrolizumab.

Tafla 3 Breytingar á skammti frá ráðlögðum sólarhringskammti af lenvatinibi hjá sjúklingum með legslímukrabbamein^a		
Upphafsskammtur með pembrolizumab		20 mg til inntöku einu sinni á dag (tvö 10-mg hylki)
Viðvarandi og óbærilegar 2. og 3. stigs eiturverkanir		
Aukaverkun	Breyting	Aðlagður skammtur
Fyrsta tilvik	Gerið hlé þar til aukaverkun gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi	14 mg til inntöku einu sinni á sólarhring (eitt 10-mg hylki + eitt 4-mg hylki)
Annað tilvik (sömu viðbrögð eða ný viðbrögð)	Gerið hlé þar til aukaverkun gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi	10 mg til inntöku einu sinni á sólarhring (eitt 10-mg hylki)
Þriðja tilvik (sömu viðbrögð eða ný viðbrögð)	Gerið hlé þar til aukaverkun gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi	8 mg til inntöku einu sinni á sólarhring (tvö 4-mg hylki)
Lífshættulegar eiturverkanir (4. stig): Hættið meðferð^b		
a.	Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um minni skammta en 8 mg.	
b.	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 svæsnar aukaverkanir (t.d. 3. stigs).	

Tafla 4 Aukaverkanir sem krefjast skammtaaðlögunar lenvatinibs			
Aukaverkun	Alvarleiki	Aðgerð	Skammtaminnkun og meðferð með lenvatinibi hafin á ný
Háþrýstingur	3. stig (þrátt fyrir hagstæðustu blóðþrýstingslækkandi meðferð)	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0., 1. eða 2. stigi. Sjá ítarlegar leiðbeiningar í töflu 5 í kafla 4.4.
	4. stig	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Próteinmiga	≥2 g/24 klst.	Meðferðarhlé	Gengur til baka og fer undir 2 g/24 klst.
Nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)	-----	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Skert nýrnastarfsemi eða nýrnabilun	3. stig	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi.
	4. stig*	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Truflun á hjartastarfsemi	3. stig	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi.
	4. stig	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)/Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (RPLS)	Öll stig	Meðferðarhlé	Íhuga skal að hefja meðferð aftur með minni skammti ef aukaverkunin gengur til baka að 0.-1. stigi.
Eiturverkanir á lifur	3. stig	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi.
	4. stig*	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Segarek í slagæðum	Öll stig	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Blæðingar	3. stig	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0.-1. stigi.
	4. stig	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Rof í meltingarvegi eða fistill	3. stig	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi.
	4. stig	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Fistill utan meltingarvegar	4. stig	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
Lenging QT bils	>500 ms	Meðferðarhlé	Gengur til baka að <480 ms eða upphafsgildi.

Tafla 4 Aukaverkanir sem krefjast skammtaaðlögunar lenvatinibs			
Aukaverkun	Alvarleiki	Aðgerð	Skammtaminnkun og meðferð með lenvatinibi hafin á ný
Niðurgangur	3. stig	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi.
	4. stig (þrátt fyrir læknismeðferð)	Hætta meðferð	Skal ekki hefja á ný.
*4. stigs rannsóknaniðurstöður sem sýna óeðlileg gildi sem ekki eru talin lífshættuleg skal meðhöndla eins og svæsnar aukaverkanir (t.d. 3. stigs).			

Sérstakir hópar

DTC

Sjúklingar sem eru ≥ 75 ára, af asískum kynstofni, með samverkandi sjúkdóma (svo sem háþrýsting og skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi) eða eru léttari en 60 kg virðast hafa minnkað þol fyrir lenvatinibi (sjá kafla 4.8). Allir sjúklingar nema þeir sem hafa verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá hér á eftir) skulu byrja meðferð á ráðlögðum 24 mg skammti, og eftir það skal aðlaga skammtinn frekar með tilliti til einstaklingsbundins þols.

HCC

Sjúklingar sem eru ≥ 75 ára, af hvítum kynstofni, kvenkyns eða sem eru með meiri skerðingu á lifrarstarfsemi í upphafi (Child-Pugh A á 6. stigi samanborið við 5. stig) virðast hafa minnkað þol fyrir lenvatinibi.

Sjúklingar með HCC nema þeir sem hafa verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi skulu byrja meðferð á ráðlögðum 8 mg skammti (tvö 4 mg hylki) fyrir líkamsþyngd < 60 kg og 12 mg (þrjú 4 mg hylki) fyrir líkamsþyngd ≥ 60 kg, og eftir það skal aðlaga skammtinn frekar með tilliti til einstaklingsbundins þols.

Sjúklingar með háan blóðþrýsting

Blóðþrýstingur 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 og 4.8).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

DTC

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts 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 14 mg einu sinni á sólarhring. Frekari skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg m.t.t. einstaklingsbundins þols. Sjá einnig kafla 4.8.

HCC

Hjá sjúklingahópnum sem tóku þátt í HCC rannsókninni var ekki þörf á skammtaaðlögun með tilliti til lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A). Þær afar takmörkuðu upplýsingar sem liggja fyrir nægja ekki til að hægt sé að gefa ráðleggingar um skammta fyrir sjúklinga með HCC og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B). Mælt er með nánu eftirliti með heildaröryggi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Lenvatinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) og er ekki ráðlagt til notkunar hjá þessum sjúklingum.

EC

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um samsetta meðferð með lenvatiníbi og pembrolizumab hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts 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 lenvatiníbi 10 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Lesa skal samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pembrolizumab til að fá upplýsingar um skömmun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Frekari skammtaádlögun getur verið nauðsynleg m.t.t. einstaklingsbundins þols.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

DTC

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 14 mg einu sinni á sólarhring. Frekari skammtaádlögun getur verið nauðsynleg m.t.t. einstaklingsbundins þols. Sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi voru ekki rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun lenvatiníbs hjá þeim (sjá kafla 4.8).

HCC

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts með tilliti til nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að hægt sé að gefa ráðleggingar um skammta fyrir sjúklinga með HCC og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

EC

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 lenvatiníbi einu sinni á sólarhring. Lesa skal samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pembrolizumab til að fá upplýsingar um skömmun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi og því er meðferð með lenvatiníbi ekki ráðlögð fyrir þessa sjúklinga.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammts með tilliti til aldurs. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára (sjá kafla 4.8).

Börn

Lenvatinib skal ekki gefa börnum yngri en 2 ára vegna ónógs öryggis sem kom fram í dýrarannsóknunum (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 kafla 4.8).

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). Gleypa skal hylkin í heilu lagi með vatni. Til þess að forðast endurtekna útsetningu fyrir innihaldi hylkjanna skulu umönnunaraðilar ekki opna hylkin.

Að öðrum kosti má bæta lenvatinib hylkjum við án þess að brjóta þau eða mylja með því að setja matskeið af vatni eða eplasafa í lítið glas og búa þannig til dreifu. Láta þarf hylkin liggja í vökvanum í a.m.k. 10 mínútur og hræra í a.m.k. 3 mínútur til að leysa upp hylkið. Gleypa skal dreifuna. Eftir að

dreifan hefur verið drukkin, skal bæta sama magni af vatni eða eplasafa (einni matskeið) við í glasið og þyrlla því nokkrum sinnum. Gleypa skal aukavökvann.

Upplýsingar um meðferð ásamt pembrolizumab má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir pembrolizumab.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstagjöf (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 lenvatinibi, venjulega snemma á meðferðartímabilinu (sjá kafla 4.8). Blóðþrýstingur þarf að vera vel meðhöndlaður áður en meðferð með lenvatinibi 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 lenvatinibi. 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 lenvatinibmeðferð og minnka skammta. Hefja skal meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum strax og hár blóðþrýstingur hefur verið staðfestur. Blóðþrýsting skal mæla eftir einnar viku meðferð með lenvatinibi, því næst á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina og svo mánaðarlega eftir það. Val á blóðþrýstingslækkandi lyfi skal vera einstaklingsbundið og fara eftir klíniskum 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 háþrýstingi sem ráðlögð er í töflu 5.

Tafla 5 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 lenvatinibi og hefjið meðferð við háþrýstingi ef hún er ekki þegar hafin EÐA Haldið áfram meðferð með lenvatinibi og aukið skammtinn af núverandi háþrýstingsmeðferð eða hefjið viðbótarmeðferð við háþrýstingi
Slagbilsþrýstingur ≥ 160 mmHg eða Lagbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg þrátt fyrir hagstæðustu háþrýstingsmeðferð	1. Gerið hlé á meðferð með lenvatinibi 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 lenvatinibi með minni skammti (sjá kafla 4.2)

Tafla 5 Ráðlögð meðferð við háþrýstingi	
Blóðþrýstingur mörk	Ráðlögð meðferð
Lífshættulegar afleiðingar (illkynja háþrýstingur, skerðing á taugastarfsemi eða háþrýstingskreppa)	Bráðra aðgerða er þörf. Hætta skal meðferð með lenvatiníbi og veita viðeigandi læknisfræðilega meðferð.

Slagæðargúlpar og flýsjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlpa og/eða flýsjun slagæðar. Áður en notkun á lenvatiníbi er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlpa.

Próteinmiga

Greint hefur verið frá próteinmigu hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi, sem yfirleitt kemur fyrir snemma í meðferðinni (sjá 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 lenvatiníbi ef nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) kemur fram.

Eiturverkanir á lifur

Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast lifur sem komið hafa fram hjá sjúklingum með DTC sem fengu meðferð með lenvatiníbi voru m.a. hækkun alanínámínótransferasa (ALT), hækkun aspartatamínótransferasa (AST) og hækkun á bilirúbíni í blóði. Tilkynnt hefur verið um lifrabílun og bráða lifrabólgu (<1% sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum með DTC á meðferð með lenvatiníbi. Tilvik lifrabílnar voru yfirleitt hjá sjúklingum sem voru með ágengan sjúkdóm með meinvörpum.

Aukaverkanir sem tengjast lifur, þ.m.t. lifrarheilakvilli og lifrabílun (þ.m.t. lífshættulegar aukaverkanir), komu oftast fram hjá HCC sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatiníbi í REFLECT rannsókninni (sjá kafla 4.8), samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með sorafeníbi. Sjúklingar með meiri skerðingu á lifrarstarfsemi og/eða meiri æxlisbyrði í lifur við upphafsgildi voru í aukinni hættu á að fá lifrarheilakvilla og lifrabílun. Lifrarheilakvilli kom einnig oftast fram hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Tilkynnt var um u.þ.b. helming tilvika lifrabílnar og þriðjung tilvika lifrarheilakvilla hjá sjúklingum með versnandi sjúkdóm.

Upplýsingar um sjúklinga með HCC og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) eru afar takmarkaðar og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Þar sem lenvatinib útskilst að mestu leyti með umbrotum í lifur, er gert ráð fyrir aukinni útsetningu hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Algengustu aukaverkanirnar sem tengjast lifur sem komið hafa fram hjá sjúklingum með EC sem fengu meðferð með lenvatiníbi og pembrolizumab voru m.a. hækkun alanínámínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT). Tilkynnt hefur verið um lifrabílun og lifrabólgu (<1%; sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum með EC sem fengu meðferð með lenvatiníbi og pembrolizumab.

Mælt er með nánu eftirliti með heildaröryggi hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). 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. Fylgjast

skal með sjúklingum með HCC með tilliti til versnandi lifrastarfsemi, þ.m.t. lifrarheilakvilla. Ef um eiturvefkanir á lifur er að ræða getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá nýrnabilun og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi (sjá í kafla 4.8). 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. 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 lenvatiníbi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Niðurgangur

Oft hefur verið tilkynnt um niðurgang hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lenvatiníbi, sem kemur yfirleitt fram snemma á meðferðartímanum (sjá í kafla 4.8). Hefja skal meðferð við niðurganginum fljótt til að koma í veg fyrir ofþornun. Hætta skal meðferð með lenvatiníbi ef 4. stigs niðurgangur verður viðvarandi þrátt fyrir meðferð.

Truflun á hjartastarfsemi

Greint hefur verið frá hjartabilun (<1%) og minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi (sjá kafla 4.8). 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).

Afturkræft aftara heilakvillahailekenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) / Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

Greint hefur verið frá tilvikum um PRES, einnig þekkt sem RPLS, hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi (<1%; sjá kafla 4.8). 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 kafla 4.4). Hjá sjúklingum með einkennum PRES getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Segarek í slagæðum

Tilkynnt hefur verið um segarek í slagæðum (heillaslag, tímabundið blóðþurrðarslag í heila, og hjartadrep) hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi (sjá kafla 4.8). Lenvatiníbi hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa haft segarek í slagæð 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 lenvatiníbi ef segarek í slagæð á sér stað.

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.

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 kafla 4.8). Við eftirlit eftir markaðssetningu komu alvarlegar og banvænar blæðingar frá hálsslagæð oftast 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 íflettingar/íferðar æxlisfruma í vef stórra blóðæða (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. Tilkynnt hefur verið um eitt banvænt tilvik blæðingar í æxli í lifur hjá sjúklingi með HCC.

Framkvæma skal skimun og eftirmeðferð hvað varðar æðahnútablæðingar frá vélinda hjá sjúklingum með skorpulífur í samræmi við hefðbundna umönnun áður en meðferð með lenvatiníbi er hafin.

Ef um blæðingar er að ræða getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, aðlaga skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 3 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 meltingarvegjar

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 sáragræðsluferli 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). Fylgjast skal með hjartalínuriti hjá öllum sjúklingum í upphafi og reglulega meðan á meðferð stendur 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 fram kemur lenging QT-bils >500 ms. Meðferð með lenvatiníbi skal haldið áfram með minni skammti þegar lenging QTc-bils hefur minnkað niður í <480 msek eða upphafsgildi.

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. Hafa skal reglulegt eftirlit með

blóðsöltum (magnesium, kalíum og kalsíum) meðan á meðferð stendur. Hafa skal eftirlit með kalsíummagni í blóði að minnsta kosti mánaðarlega og gefa skal kalsíum ef þörf krefur meðan á meðferð með lenvatiníbi stendur. Gera skal hlé á meðferð með lenvatiníbi eða breyta skammtinum ef þörf krefur með tilliti til alvarleika, breytinga á hjartalínuriti og varanleika blóðkalsíumlækkunar.

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

Greint hefur verið frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lenvatiníbi (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð með lenvatiníbi er hafin og með reglulegu millibili allan meðferðartímann. Meðhöndla skal vanstarfsemi skjaldkirtils í samræmi við staðlaðar lækni meðferðir til að viðhalda eðlilegri starfsemi skjaldkirtils.

Lenvatinib skerðir utanaðkomandi bælingu skjaldkirtils (sjá kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðþéttni skjaldvakahormóns og aðlaga skal gjöf skjaldkirtilshormóna að viðeigandi blóðþéttni skjaldvakahormóns með tilliti til meðferðarmarkmiðs fyrir viðkomandi sjúkling.

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.

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá tilvikum beindreps í kjálka hjá sjúklingum sem fá meðferð með lenvatiníbi. Greint var frá sumum þessara tilvika hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð, áður eða samhliða, til að hindra niðurbrot beina (antiresorptive bone therapy) og/eða önnur lyf sem hindra æðamyndun, t.d. bevasizumab, týrósinínásahemla, mTOR-hemla. Því skal gæta varúðar þegar lenvatinib er notað annaðhvort samhliða eða í kjölfar meðferðar til að hindra niðurbrot beina og/eða annarra lyfja sem hindra æðamyndun.

Ífarandi tannaðgerðir eru þekktur áhættuþáttur. Íhuga skal tannskoðun og viðeigandi fyrirbyggjandi tannmeðferð áður en meðferð með lenvatiníbi er hafin. Forðast skal ífarandi tannaðgerðir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið eða fá bisfosfónöt í æð ef þess er kostur (sjá kafla 4.8).

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 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.

Sjúklingar með ECOG PS ≥ 2 voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum (fyrir utan skjaldkirtilskrabbamein).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lenvatinib

Krabbameinslyf

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

Áhrif lenvatinibs á önnur lyf

Klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum hjá krabbameinssjúklingum leiddu í ljós að plasmabéttni mídazólams (sem er næmt hvarfefni CYP3A og P-gp) breyttist ekki í návist lenvatinibs. Því er ekki búist við marktækum lyfjamilliverkunum milli lenvatinibs 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 getnaðavörn (sjá kafla 4.6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

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

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lenvatinib skilst út í brjóstamjólki. Lenvatinib og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti, og því má ekki nota lenvatinib meðan á brjóstgjöf stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Áhrif á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. 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

Lenvatinib 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

DTC

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru (komu fyrir hjá $\geq 30\%$ sjúklinga) eru háþrýstingur (68,6%), niðurgangur (62,8%), minnkuð matarlyst (51,5%), þyngdartap (49,1%), þreyta (45,8%), ógleði (44,5%), próteinmiga (36,9%), munnbólga (35,8%), uppköst (34,5%), raddtruflanir (34,1%), höfuðverkur (34,1%) og handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPE)) (32,7%). Háþrýstingur og próteinmiga hafa tilhneigingu til að koma fyrir snemma í lenvatinibmeðferðinni (sjá kafla 4.4 og 4.8). Flestar aukaverkanirnar sem voru af 3.-4. stigi komu fyrir á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar nema niðurgangur sem kom fyrir á öllu meðferðartímabilinu og þyngdartap sem hafði tilhneigingu til að verða meira með tímanum.

Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi (2,4%), segarek í slagæðum (3,9%), hjartabilun (0,7%), blæðing í æxli innan höfuðkúpu (0,7%), PRES/RPLS (0,2%), lifrabilun (0,2%) og segarek í slagæðum (heilaslag (1,1%), tímabundið blóðþurrðarslag í heila (0,7%) og hjartadrep (0,9%)).

Hjá 452 sjúklingum með sérhæft (differentiated) skjaldkirtilskrabbamein sem ekki svarar meðferð með geislavirku jöði var skammtur minnkaður hjá 63,1% sjúklinga og meðferð hætt hjá 19,5% sjúklinga, vegna aukaverkunar. Þær aukaverkanir sem algengast var að leiddu til skammtaminnkunar (hjá $\geq 5\%$ sjúklinga) voru háþrýstingur, próteinmiga, niðurgangur, þreyta, PPE, þyngdartap og minnkuð matarlyst. Þær aukaverkanir sem algengast var að leiddu til þess að meðferð með lenvatinibi væri hætt voru próteinmiga, þróttleysi, háþrýstingur, heilaslag, niðurgangur og lungnasegarek.

HCC

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru (komu fyrir hjá $\geq 30\%$ sjúklinga) eru háþrýstingur (44,0%), niðurgangur (38,1%), minnkuð matarlyst (34,9%), þreyta (30,6%) og þyngdartap (30,4%).

Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru lifrabilun (2,8%), lifrarheilakvilli (4,6%), æðahnútablæðingar í vélinda (1,4%), heilablæðing (0,6%), segarek í slagæðum (2,0%), þar á meðal hjartadrep (0,8%), heiladrep (0,4%) og heilaslag (0,4%) og nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi (1,4%). Fækkun daufkyrninga var algengari hjá sjúklingum með HCC (8,7% með lenvatinibi heldur en sjúklingum með aðrar tegundir æxla sem ekki voru HCC (1,4%)) sem ekki tengdist sýkingu, sýklasótt eða lífhimnubólgu af völdum baktería.

Hjá 496 sjúklingum með HCC var skammtur aðlagður (hlé eða minnkun) hjá 62,3% sjúklinga og meðferð hætt hjá 20,2% sjúklinga, vegna aukaverkunar. Þær aukaverkanir sem algengast var að leiddu til skammtaaðlögunar (hjá $\geq 5\%$ sjúklinga) voru minnkuð matarlyst, niðurgangur, próteinmiga, háþrýstingur, þreyta, PPE og fækkun blóðflagna. Þær aukaverkanir sem algengast var að leiddu til þess að meðferð með lenvatinibi væri hætt voru lifrarheilakvilli, þreyta, aukið bilirúbín í blóði, próteinmiga og lifrabilun.

EC

Rannsókn á öryggi lenvatinibi ásamt pembromizulabi fór fram hjá 530 sjúklingum með langt gengið EC sem fengu 20 mg einu sinni á sólarhring og 200 mg af pembrolizumabi á 3 vikna fresti.

Algengustu aukaverkanirnar (komu fram hjá $\geq 20\%$ sjúklinga) voru háþrýstingur (63%), niðurgangur (57%), vanstarfsemi skjaldkirtils (56%), ógleði (51%), minnkuð matarlyst (47%), uppköst (39%), þreyta (38%), þyngdartap (35%), liðverkir (33%), próteinmiga (29%), harðlífi (27%), höfuðverkur (27%), þvagfærasýking (27%), radtruflun (25%), kviðverkir (23%), þróttleysi (23%), handa-fóta heilkenni (23%), bólga í munni (23%), blóðleysi (22%) og of lágt magnesíum í blóði (20%).

Algengustu alvarlegu (≥ 3 . Stigs) aukaverkanirnar (komu fram hjá $\geq 5\%$ sjúklinga) voru háþrýstingur 37,2%, þyngdartap (9,1%), niðurgangur (8,1%), hækkun lípasa (7,7%), minnkuð matarlyst (6,4%), þróttleysi (6%), þreyta (6%), of lágt kalíum í blóði (5,7%), blóðleysi (5,3%) og próteinmiga (5,1%).

Meðferð með lenvatinibi var hætt hjá 30,6% sjúklinga og meðferð með bæði lenvatinibi og pembrolizumabi var hætt hjá 15,3% sjúklinga vegna aukaverkana. Algengustu aukaverkanirnar (komu fram hjá $\geq 1\%$ sjúklinga) sem leiddu til þess að meðferð með lenvatinibi var hætt voru háþrýstingur (1,9%), niðurgangur (1,3%), þróttleysi (1,3%), minnkuð matarlyst (1,3%), próteinmiga (1,3%) og þyngdartap (1,1%).

Hlé var gert á meðferð með lenvatinibi vegna aukaverkana hjá 63,2% sjúklinga. Hlé var gert á meðferð með lenvatinibi og pembrolizumab vegna aukaverkana hjá 34,3% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar (komu fram hjá $\geq 5\%$ sjúklinga) sem leiddu til þess að hlé var gert á meðferð með lenvatinibi voru háþrýstingur (12,6%), niðurgangur (11,5%), próteinmiga (7,2%), uppköst (7%), þreyta (5,7%) og minnkuð matarlyst (5,7%).

Skammtaminnkun lenvatinibs vegna aukaverkana var gerð hjá 67,0% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar (komu fram hjá $\geq 5\%$ sjúklinga) sem leiddu til skammtaminnkunar lenvatinibs voru háþrýstingur (16,2%), niðurgangur (12,5%), handa-fóta heilkenni (9,1%), þreyta (8,7%), próteinmiga (7,7%), minnkuð matarlyst (6,6%), ógleði (5,5%), þróttleysi (5,1%) og þyngdartap (5,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingar um öryggi lenvatinibs sem einlyfjameðferð eru byggðar á gögnum frá 452 sjúklingum með DTC og 496 sjúklingum með HCC og fela eingöngu í sér lýsingu á algengum aukaverkunum hjá sjúklingum með DTC og HCC. Aukaverkanirnar sem fram koma í þessum kafla eru byggðar á upplýsingum um öryggi, bæði frá DTC og HCC sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Upplýsingar um öryggi lenvatinibs sem samsett meðferð eru byggðar á gögnum frá 530 sjúklingum með EC sem fengu meðferð með lenvatinibi ásamt pembrolizumab (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum á DTC, HCC og EC og voru tilkynntar eftir markaðssetningu lenvatinibs eru taldar upp í töflu 6. Í tíðniflokkum fyrir aukaverkanir kemur fram hóflegasta matið á tíðni frá sjúklingahópunum. Aukaverkanir sem vitað er að geta komið fram með lenvatinibi eða lyfjum í samsettri meðferð sem gefin eru ein og sér geta komið fram þegar lyfin eru gefin í samsettri meðferð, jafnvel þótt slíkar aukaverkanir hefi ekki verið tilkynntar í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð.

Nánari upplýsingar um öryggi við gjöf lenvatinibs í samsettri meðferð er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf í samsettri meðferð (pembrolizumab).

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Koma örsjaldan fyrir (< 10.000)

- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Table 6 Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá sjúklingum í meðferð með lenvatiníbi[§]		
Flokkun eftir líffærum (MedDRA fræðiorð)	Lenvatinib einlyfjameðferð	Samsett meðferð með pembrolizumab
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	Þvagfærasýking	Þvagfærasýking
Sjaldgæfar	Ígerð í spöng	Ígerð í spöng
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Blóðflagnafæð ^{a, †} Eitilfrumnafæð ^{a, †} Hvítfrumnafæð ^{a, †} Daufkyrningafæð ^{a, †}	Blóðflagnafæð ^{a, †} Eitilfrumnafæð ^{a, †} Hvítfrumnafæð ^{a, †} Daufkyrningafæð ^{a, †} Blóðleysi
Sjaldgæfar	Fleygdrep í milta	
Innkirtlar		
Mjög algengar	Vanstarfsemi skjaldkirtils Hækkun þéttni skjaldvakahormóns í blóði* [†]	Vanstarfsemi skjaldkirtils Hækkun þéttni skjaldvakahormóns í blóði*
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	Of lágt kalsíum í blóði* [†] Of lágt kalíum í blóði [†] Of hátt kólesteról í blóði ^{b, †} Of lágt magnesíum í blóði ^{b, †} Þyngdartap Minnkuð matarlyst	Of lágt kalsíum í blóði* [†] Of lágt kalíum í blóði [†] Of hátt kólesteról í blóði ^{b, †} Of lágt magnesíum í blóði ^{b, †} Þyngdartap Minnkuð matarlyst
Algengar	Vökvaskortur	Vökvaskortur
Geðræn vandamál		
Mjög algengar	Svefnleysi	
Algengar		Svefnleysi
Taugakerfi		
Mjög algengar	Sundl Höfuðverkur Bragðskynstruflun	Sundl Höfuðverkur Bragðskynstruflun
Algengar	Heilaslag [†]	
Sjaldgæfar	Afturkræft aftara heilakvillahaileikenni Lömun í einum útlím Skammvinn heilablóðþurrð	Afturkræft aftara heilakvillahaileikenni Heilaslag [†] Lömun í einum útlím Skammvinn heilablóðþurrð
Hjarta		
Algengar	Hjartadrep ^{c, †}	Lenging QT-bils í hjartalínuriti

	Hjartabilun Lenging QT-bils í hjartalínuriti Minnkað útfallsbrot	
Sjaldgæfar		Hjartadrep ^{c,†} Hjartabilun Minnkað útfallsbrot
Æðar		
Mjög algengar	Blæðing ^{d,*,†} Háþrýstingur ^{e,*} Lágur blóðþrýstingur	Blæðing ^{d,*,†} Háþrýstingur ^{e,*}
Algengar		Lágur blóðþrýstingur
Tíðni ekki þekkt	Slagæðargúlpar og flysjun slagæðar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Raddtruflun	Raddtruflun
Algengar	Lungnasegarek [†]	Lungnasegarek [†]
Sjaldgæfar	Loftbrjóst	Loftbrjóst
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Niðurgangur Verkir frá meltingarfærum og kviðverkir ^f Uppköst Ógleði Bólga í munni ^g Verkur í munni ^h Harðlífi Meltingartruflanir Munnþurrkur Hækkun lípasa [‡] Hækkun amýlasa [‡]	Niðurgangur Verkir frá meltingarfærum og kviðverkir ^f Uppköst Ógleði Bólga í munni ^g Verkur í munni ^h Harðlífi Munnþurrkur Hækkun lípasa Hækkun amýlasa [‡]
Algengar	Endaþarmsfistill Vindgangur	Brisbólga ⁱ Vindgangur Meltingartruflanir
Sjaldgæfar	Brisbólga ⁱ	Endaþarmsfistill
Lifur og gall		
Mjög algengar	Hækkun bilirúbins í blóð ^{j,*,‡} Of lágt albúmín í blóð ^{j,*,‡} Hækkun alanín-amínótransferasa ^{*,‡} Hækkun aspartat-amínótransferasa ^{*,‡} Hækkun alkalískos fosfatasa í blóð ^{i,‡} Hækkun gamma-glútamýltransferasa [‡]	Hækkun bilirúbins í blóð ^{j,*,‡} Of lágt albúmín í blóð ^{j,*,‡} Hækkun alanín-amínótransferasa ^{*,‡} Hækkun aspartat-amínótransferasa ^{*,‡} Hækkun alkalískos fosfatasa í blóð ^{i,‡}
Algengar	Lifrabílan ^{k,*,†} Lifrarheilakvilli ^{l,*,†} Óeðlileg lifrarstarfsemi Gallblöðrubólga	Gallblöðrubólga Óeðlileg lifrarstarfsemi Hækkun gamma-glútamýltransferasa

Sjaldgæfar	Skemmdir á lifrarfrumum/lifrabólga ^m	Lifrabilun ^{k,*†} Lifrarheilakvilli ^{l,†} Skemmdir á lifrarfrumum/lifrabólga ^m
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Handa-fóta heilkenni Útbrot Hármissir	Handa-fóta heilkenni Útbrot
Algengar	Ofvöxtur í hornlagi húðþekju	Hármissir
Sjaldgæfar		Ofvöxtur í hornlagi húðþekju
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	Bakverkir Liðverkir Vöðvaverkir Verkur í útlím Stoðkerfisverkir	Bakverkur Liðverkir Vöðvaverkir Verkur í útlím
Algengar		Stoðkerfisverkir
Sjaldgæfar	Beindrep í kjálka	
Nýru og þvafæri		
Mjög algengar	Próteinmiga [*] Kreatínínhækkun í blóði [‡]	Próteinmiga [*] Kreatínínhækkun í blóði [‡]
Algengar	Nýrnabilun ^{n,*†} Skert nýrnastarfsemi [*] Hækkun þvagefnis í blóði	Nýrnabilun ^{n,*†}
Sjaldgæfar	Nýrungaheilkenni	Skert nýrnastarfsemi [*] Hækkun þvagefnis í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Þreyta Þróttleysi Bjúgur á útlímum	Þreyta Þróttleysi Bjúgur á útlímum
Algengar	Lasleiki	Lasleiki
Sjaldgæfar	Seinkuð sáragræðsla	Seinkuð sáragræðsla
Tíðni ekki þekkt	Fistill utan meltingarvegar	

§: Ekki er hægt að rekja tíðni aukaverkana í töflu 6 að öllu leyti til lenvatiníbs eingöngu. Undirliggjandi sjúkdómar eða önnur lyf notuð ásamt lenvatiníbi gætu verið áhrifavaldar.

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

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

‡: Tíðni byggist á upplýsingum frá rannsóknarstofu.

Eftirfarandi fræðiorðum hefur verið slegið saman:

a: Blóðflagnafæð felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna. Daufkyrningafæð felur í sér daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga. Hvítfrumnafæð felur í sér hvítfrumnafæð og fækkun hvíttra blóðkorna. 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: Felur í sér öll blæðingahugtök.

Blæðingahugtök sem komu fyrir hjá 5 eða fleiri einstaklingum með DTC voru: blóðnasir, blóðhósti, blóðmiga, mar, rautt blóð í hægðum, blæðing í tannholdi, depilblæðingar, blæðing í lungum, blæðing frá endaparmi, blóð í þvagi, margúll og blæðing frá leggöngum.

Blæðingahugtök sem komu fyrir hjá 5 eða fleiri einstaklingum með HCC voru: blóðnasir, blóðmiga, blæðing í tannholdi, blóðhósti, æðahnútablæðingar frá vélinda, blæðing frá gyllinæð, blæðing frá munni, blæðing frá endaþarmi og blæðing í efri hluta meltingarvegar.

e: Háþrýstingur felur í sér: háþrýsting, háþrýstingskreppu, hækkaðan hlébilspýsting, réttstöðuháþrýsting 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: sármyndandi munnbólgu, munnangur, fleiður í tannholdi, sár í tannholdi, blöðrur á munnslímhúð, munnbólgu, tungubólgu, sár í munni og slímhúðarbólgu.

h: Verkur í munni felur í sér: verk í munni, tungusviða, verk í tannholdi, óþægindi í munnkoki, verk í munnkoki og óþægindi í tungu.

i: Brisbólga felur í sér: brisbólgu og bráða brisbólgu.

j: Bilirúbíndreyri felur í sér: bilirúbíndreyra, hækun á bilirúbíni í blóði, gulu og hækun á tengdu bilirúbíni.

Blóðalbúmínlækkun felur í sér blóðalbúmínlækkun og lækkun albúmíns í blóði.

k: Lifrabílu felur í sér: lifrabílu, bráða lifrabílu og langvarandi lifrabílu.

l: Lifrarheilakvilli felur í sér: lifrarheilakvilla, lifrárdá, efnaskiptaheilakvilla og heilakvilla.

m: Skemmdir á lifrarfrumum/lifrabólga felur í sér: lifrarskemmdir af völdum lyfja, fitulífur og lifrarskemmdir af völdum ófullnægjandi gallrennslis.

n: Nýrnabilunartilvik fela í sér: bráða nýrnabilun vegna blóðþrýstingsfalls, nýrnabilun, bráða nýrnabilun, bráðan nýrnaskaða og drep í nýrnapiplum.

o: 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)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá háþrýstingi (þ.m.t. háþrýstingi, háþrýstingskreppu, hækkuðum hlébilspýstingi og hækkuðum blóðþrýstingi) hjá 72,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 16% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Miðgildi tímans fram að hækun blóðþrýstings var 16 dagar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatiníbi.

Aukaverkanir 3. stigs eða meira (þ.m.t. ein 4. stigs aukaverkun) 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.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá háþrýstingi (þ.m.t. háþrýstingi, hækkuðum blóðþrýstingi, hækkuðum hlébilspýstingi og réttstöðuháþrýstingi) hjá 44,5% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 3. stigs háþrýstingur kom fram hjá 23,5%. Miðgildi tímans fram að hækun blóðþrýstings var 26 dagar. Í flestum tilvikum löguðust aukaverkanirnar eða hurfu eftir að gert var hlé á meðferð, en það var gert hjá 3,6% sjúklinga, eða eftir að skammtar voru minnkaðir, sem var gert hjá 3,4% sjúklinga. Hjá einum einstaklingi (0,2%) þurfti að hætta notkun lenvatiníbs vegna háþrýstings.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá háþrýstingi hjá 65% sjúklinga í lenvatiníbi ásamt pembrolizumab hópnum. Aukaverkanir 3. stigs eða meira komu fram hjá 38,4% sjúklinga í lenvatiníbi ásamt pembrolizumab hópnum. Miðgildi tímans fram að hækun blóðþrýstings í lenvatiníbi ásamt pembrolizumab hópnum var 15 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 11,6% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 17,7% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 2,0% sjúklinga.

Próteinmiga (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) 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 af 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 0,8% sjúklinga.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá próteinmigu hjá 26,3% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og aukaverkanir af 3. stigi komu fyrir hjá 5,9%. Miðgildi tímans fram að því að prótein var í þvagi var 6,1 vika. Í flestum tilvikum löguðust aukaverkanirnar eða hurfu eftir að gert var hlé á meðferð, en það var gert hjá 6,9% sjúklinga, eða eftir að skammtar voru minnkaðir, sem var gert hjá 2,5% sjúklinga. Próteinmiga leiddi til þess að meðferð var hætt til frambúðar hjá 0,6% sjúklinga.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá próteinmigu hjá 29,6% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 5,4% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að því að prótein var í þvagi var 34,5 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 6,2% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 7,9% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 1,2% sjúklinga.

Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) kom nýrnabilun fyrir hjá 5,0% sjúklinga og skert nýrnastarfsemi hjá 1,9% (3,1% sjúklinga var með ≥ 3 . stigs tilvik nýrnabilunar eða skertrar nýrnastarfsemi). Í lyfleysuhópnum kom nýrnabilun eða skert nýrnastarfsemi fram hjá 0,8% sjúklinga (0,8% var af ≥ 3 . stigi).

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) kom nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi fyrir hjá 7,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi. Aukaverkanir af 3. stigi eða hærra komu fyrir hjá 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) kom nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi fyrir hjá 18,2% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab. Aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 4,2% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi kom fram var 86,0 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 3,0% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 1,7% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 1,2% sjúklinga.

Truflun á hjartastarfsemi (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá minnkuðu útfallsbroti/hjartabilun hjá 6,5% sjúklinga (1,5% var af ≥ 3 . stigi) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi og 2,3% í lyfleysuhópnum (ekkert var af ≥ 3 . stigi).

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá truflun á hjartastarfsemi (þ.m.t. hjartabilun, hjartalosti og hjarta- og lungnabilun) hjá 0,6% sjúklinga (0,4% var af ≥ 3 . stigi) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá truflun á hjartastarfsemi hjá 1,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 0,5% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til truflun á hjartastarfsemi kom fram var 112,0 dagar. Skammtar voru minnkaðir hjá 0,2% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með lenvatiníbi hjá 0,2% sjúklinga.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) / Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (RPLS) (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var 1 tilvik af PRES (2. stigs) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi og ekki var greint frá neinu tilviki í lyfleysuhópnum.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var 1 tilvik af PRES (2. stigs) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi.

Á meðal 1.823 sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með lenvatiníbi í klínískum rannsóknum voru 5 tilvik (0,2%) af PRES (0,3% voru af 3. eða 4. stigi), sem öll gengu til baka eftir meðferð og/eða þegar hlé var gert á meðferðinni eða henni hætt til frambúðar.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var eitt tilvik af PRES (1. stigs) í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab. Gert var hlé á meðferð með lenvatiníbi.

Eiturverkanir á lifur (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá og tengdust lifur, lækkun albúmíns í blóði (9,6% fyrir lenvatiníbi samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu) og hækkun á lifrarendímum, þ.m.t. hækkun á alanínámínótransferasa (7,7% fyrir lenvatiníbi samanborið við 0 fyrir lyfleysu), aspartatamínótransferasa (6,9% fyrir lenvatiníbi samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu) og bilirúbíni í blóði (1,9% fyrir lenvatiníbi 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 3. stigs eða meira (þ.m.t. 1 tilvik af 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 lifur 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.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá og tengdust eiturverkunum á lifur, hækkun á bilirúbíni í blóði (14,9%), hækkun á aspartatamínótransferasa (13,7%), hækkun á alanínamínótransferasa (11,1%), lækkun albúmíns í blóði (9,2%) lifrarheilakvilli (8,0%), hækkun gamma-glútamýltransferasa (7,8%) og hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði (6,7%). Miðgildi tímans fram að því að aukaverkanir sem tengdust eiturverkunum á lifur komu fram var 6,4 vikur. Eiturverkanir á lifur af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 26,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi. Lifrabilun (þ.m.t. banvænar aukaverkanir hjá 12 sjúklingum) kom fyrir hjá 3,6% sjúklinga (allar voru af ≥ 3 . stigi). Lifrarheilakvilli (þ.m.t. banvæn tilvik hjá 4 sjúklingum) kom fyrir hjá 8,4% sjúklinga (5,5% var af ≥ 3 . stigi). Sautján 17 (3,6%) dauðsföll urðu vegna eiturverkana á lifur af völdum lenvatiníbs og 4 (0,8%) dauðsföll í sorafenib arminum. Aukaverkanir sem tengjast eiturverkunum á lifur leiddu til þess að gert var hlé á meðferð hjá 12,2% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 7,4% sjúklinga og meðferð var hætt til frambúðar hjá 5,5%.

Í klínískum rannsóknum þar sem 1.327 sjúklingar fengu einlyfjameðferð með lenvatiníbi við öðrum ábendingum en HCC var greint frá lifrabilun (þ.m.t. banvænum tilvikum) hjá 4 sjúklingum (0,3%), lifrarskemmdum hjá 2 sjúklingum (0,2%), bráðri lifrabólgu hjá 2 sjúklingum (0,2%) og lifrarfrumuskemmdum hjá 1 sjúklingi (0,1%).

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá eiturverkunum í lifur hjá 33,7% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 12,1% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að því að aukaverkanir sem tengdust eiturverkunum á lifur komu fram var 56,0 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 5,2% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 3,0% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 1,2% sjúklinga.

Segarek í slagæðum (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá tilvikum segareks í slagæðum hjá 5,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 2,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá tilvikum segareks í slagæðum hjá 2,3% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi.

Á meðal 1.823 sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með lenvatiníbi í klínískum rannsóknum voru 10 tilvik (0,5%) segareks í slagæðum (5 tilvik hjartadreps og 5 tilvik heilaslags) sem leiddu til dauða.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá tilvikum segareks í slagæðum hjá 3,7% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 2,2% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að því að aukaverkanir sem tengdust segareki í slagæðum var 59,0 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 0,2% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 2,0% sjúklinga.

Blæðingar (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá blæðingum 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 $\geq 0,75\%$ hærrí tíðni en af lyfleysu voru: blóðnasir (11,9%), blóð í þvagi (6,5%), mar (4,6%), blæðing frá tannholdi (2,3%), rautt 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 lenvatiníb og höfðu meinvörp í miðtaugakerfi við upphafsgildi.

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

HCC

Í 3. stigs rannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá blæðingum hjá 24,6% sjúklinga og 5,0% voru af ≥ 3 . stigi. Aukaverkanir sem voru af 3. stigi komu fyrir hjá 3,4%, aukaverkanir af 4. stigi hjá 0,2% og 7 sjúklingar (1,5%) höfðu aukaverkanir af 5. stigi, þ.m.t. heilablæðingu, blæðingu í efri hluta meltingarvegar og blæðingu í æxli. Miðgildi tímans fram að upphafi fyrstu blæðinga var 11,9 vikur. Blæðingartilvik leiddu til þess að gert var hlé á meðferð hjá 3,2% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 0,8% sjúklinga og meðferð var hætt til frambúðar hjá 1,7% sjúklinga.

Í klínískum rannsóknum þar sem 1.327 sjúklingar fengu einlyfjameðferð með lenvatiníbi við ábendingum öðrum en HCC, var greint frá blæðingum af ≥ 3 . stigi eða herra hjá 2% sjúklinga, 3 sjúklingar (0,2%) fengu blæðingar af 4. stigi og 8 sjúklingar (0,6%) fengu aukaverkun af 5. stigi þ.m.t. slagæðablæðingu, heilablæðingu, blæðingu innan höfuðkúpu, blæðingu í æxli innan höfuðkúpu, blóðuppköst, sortusaur, blóðhósta og blæðingu í æxli.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá blæðingum hjá 24,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 3,0% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi fyrstu blæðinga var 65,0 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 1,7% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 1,2% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 1,7% sjúklinga.

Blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá blóðkalsíumlækkun hjá 12,6% sjúklinga sem fengu lenvatiníb, en engin tilvik komu fyrir í lyfleysuarminum. Miðgildi tímans fram að því að kalsíum var orðið of lágt hjá sjúklingum á meðferð með lenvatiníbi var 11,1 vika. Aukaverkanir með alvarleika af 3. eða 4. stigi komu fyrir hjá 5,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi 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 blóðkalsíumlækkun af 4. stigi hætti á meðferð til frambúðar.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá blóðkalsíumlækkun hjá 1,1% sjúklinga og aukaverkanir af 3. stigi komu fyrir hjá 0,4%. Blóðkalsíumlækkun olli því að hlé var gert á meðferð með lenvatiníbi hjá einum einstaklingi (0,2%) og skammtar voru ekki minnkaðir eða meðferð hætt til frambúðar í neinu tilvikum.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá blóðkalsíumlækkun hjá 3,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 1,0% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að blóðkalsíumlækkun var 148,0 dagar. Ekki var greint frá skammtaaðlögun lenvatiníbs.

Rof í meltingarvegi og myndun fistils (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá rofi í meltingarvegi eða fistlamyndun hjá 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 0,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá rofi í meltingarvegi eða fistlamyndun hjá 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá fistlamyndun hjá 2,5% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 2,5% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að fyrstu myndun fistils var 117,0 dagar. Meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 1,0% sjúklinga. Greint var frá rofi í meltingarvegi hjá 3,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 3,0% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að því að rof í meltingarvegi greindist fyrst var 42 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 0,5% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 3,0% sjúklinga

Fistill utan meltingarvegjar (sjá kafla 4.4)

Notkun lenvatiníbs 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 aukaverkuninni á mismunandi tímamörum meðan á meðferð stóð, allt frá tveimur vikum til meira en 1 ári frá upphafi meðferðar með lenvatiníbi, þar sem miðgildi biðtímans var u.þ.b. 3 mánuðir.

Lenging QT bils (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá lengingu QT/QTc bils hjá 8,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 1,5% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Tíðni lengingar QT bils sem nam meira en 500 ms var 2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatiníbi samanborið við engar tilkynningar í lyfleysuhópnum.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá lengingu QT/QTc bils hjá 6,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi. Tíðni lengingar QTcF bils sem nam meira en 500 ms var 2,4%.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá lengingu QT bils hjá 3,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 0,5% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að því að lenging QT bils kom fyrst fram var 115,5 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 0,2% sjúklinga og skammtar lenvatiníbs voru minnkaðir hjá 0,5% sjúklinga.

Hækkun skjaldvakahormóns í blóði (sjá kafla 4.4.)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) 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.

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) voru 89,6% allra sjúklinga með upphafsgildi skjaldvakahormóns undir efri mörkum eðlilegra gilda. Hækkun skjaldvakahormóns yfir efri mörk eðlilegra gilda kom fram frá upphafsgildi hjá 69,6% sjúklinga sem voru á lenvatiníbi meðferð.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá 68,2% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og aukaverkanir af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 1,2% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að því að vanstarfsemi skjaldkirtils greindist fyrst var 62,0 dagar. Hlé var gert á meðferð hjá 2,2% sjúklinga og skammtar lenvatiníbs voru minnkaðir hjá 0,7% sjúklinga.

Greint var frá hækkun skjaldvakahormóns í blóði hjá 12,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab og engar aukaverkanir af ≥ 3 . stigi greindust hjá sjúklingum. Hlé var gert á meðferð hjá 0,2% sjúklinga.

Niðurgangur (sjá kafla 4.4)

DTC

Í 3. stigs lykilrannsókninni SELECT (sjá kafla 5.1) var greint frá niðurgangi hjá 67,4% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með lenvatiníbi (9,2% var af ≥ 3 . stigi) og hjá 16,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum (ekkert var af ≥ 3 . stigi).

HCC

Í 3. stigs rannsókninni REFLECT (sjá kafla 5.1) var greint frá niðurgangi hjá 38,7% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi (4,2% var af ≥ 3 . stigi).

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) var greint frá niðurgangi hjá 54,2% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt pembrolizumab (7,6% fengu aukaverkanir af ≥ 3 . stigi). Hlé var gert á meðferð hjá 10,6% sjúklinga, skammtar voru minnkaðir hjá 11,1% sjúklinga og meðferð með lenvatiníbi var hætt hjá 1,2% sjúklinga.

Börn

Klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir um börn (sjá kafla 4.2).

Aðrir sérstakir hópar

Aldraðir

DTC

Sjúklingar ≥ 75 ára voru líklegri til að fá háþrýsting af 3. eða 4. stigi, próteinmigu, minnkaða matarlyst og vökvaskort.

HCC

Sjúklingar ≥ 75 ára voru líklegri til að fá háþrýsting, próteinmigu, minnkaða matarlyst, þróttleysi, þurrk, sundl, lasleika, útlægan bjúg, kláða og lifrarheilakvilla. Lifrarheilakvilli kom fyrir með meira en tvöfaldri tíðni hjá sjúklingum á aldrinum ≥ 75 ára (17,2%) samanborið við sjúklinga < 75 ára (7,1%). Lifrarheilakvilli hafði tilhneigingu til að tengjast sjúkdómseiginleikum í upphafi rannsóknar eða með samhlíða notkun lyfja. Tilvik segareks í slagæðum komu einnig fyrir með aukinni tíðni í þessum aldurshópi.

EC

Sjúklingar ≥ 75 ára voru líklegri til að fá þvagfærasýkingar og háþrýsting af ≥ 3 . stigi ($\geq 10\%$ aukning samanborið við sjúklinga < 65 ára).

Kyn

DTC

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

HCC

Hjá konum var hærri tíðni háþrýstings, þreytu, QT-bils lengingar á hjartalínuriti og hárlöss. Hjá körlum var hærri tíðni (26,5%) raddtruflunar en hjá konum (12,3%), þyngdartaps og fækkunar blóðflagna. Lifrabílagartilvik komu eingöngu fram hjá karlkyns sjúklingum.

Kynþáttur

DTC

Hjá asískum sjúklingum var tíðni bjúgs á útlimum, háþrýstings, þreytu, handa-fóta heilkennis, próteinmigu, munnbólgu, blóðflagnafæðar og vöðvaverkja hærri ($\geq 10\%$ munur) en hjá hvítum sjúklingum, en tíðni niðurgangs, þyngdartaps, ógleði, uppkasta, hægðatregðu, þróttleysis, kviðverkja, verkja í útlimum og munnþurrks var hærri hjá hvítum sjúklingum. Minnka þurfti skammta lenvatnibis hjá herra hlutfalli asískra sjúklinga samanborið við hvíta sjúklinga. Miðgildi tímans fram að fyrstu skammtaminnkun og meðaldagsskammturinn var minni hjá asískum sjúklingum samanborið við hvíta sjúklinga.

HCC

Hjá asískum sjúklingum var tíðni próteinmigu, fækkunar daufkyrninga, fækkunar blóðflagna, fækkunar hvítra blóðkorna og handa-fóta heilkennis hærri en hjá hvítum sjúklingum, en tíðni þreytu,

lifrarheilakvilla, bráðs nýrnaskaða, kviða, þróttleysis, ógleði, blóðflagnafæðar og uppkasta var hærri hjá hvítum sjúklingum.

EC

Hjá asískum sjúklingum var tíðni blóðleysis, lasleika, fækkunar daufkyrninga, munnbólgu, fækkunar blóðflagna, próteinmigu og handa-fóta heilkennis hærri ($\geq 10\%$ munur) en hjá hvítum sjúklingum, en tíðni slímhúðarbólgu, kviðverkja, niðurgangs, þvagfærasýkingar, þyngdartaps, of lágs magnesíums í blóði, sundls, þróttleysis og þreytu hærri hjá hvítum sjúklingum.

Háþrýstingur við upphaf meðferðar

DTC

Sjúklingar sem voru með háþrýsting við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni eftirfarandi aukaverkana af 3. til 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).

Skert lifrarstarfsemi

DTC

Sjúklingar sem voru með skerta lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni háþrýstings og handa-fóta heilkennis og hærri tíðni háþrýstings af 3. eða 4. stigi, þróttleysis, þreytu og blóðkalsíumlækkunar samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

HCC

Sjúklingar sem voru með Child-Pugh (CP) á 6. stigi við upphaf meðferðar (u.þ.b. 20% sjúklinga í REFLECT rannsókninni) höfðu hærri tíðni minnkaðrar matarlystar, þreytu, próteinmigu, lifrarheilakvilla og lifrabilunar samanborið við sjúklinga með CP á 5. stigi við upphaf meðferðar. Tilvik eiturvekana á lifur og blæðinga komu einnig fyrir með hærri tíðni hjá sjúklingum með CP á 6. stigi samanborið við sjúklinga með CP á 5. stigi.

Skert nýrnastarfsemi

DTC

Sjúklingar sem voru með skerta nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni háþrýstings af 3. til 4. stigi, próteinmigu þreytu, munnbólgu, bjúgs á útlimum, blóðflagnafæðar, vökvaskorts, QT-lengingar, vanstarfssemi 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.

HCC

Sjúklingar sem voru með skerta nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar höfðu hærri tíðni þreytu, vanstarfssemi skjaldkirtils, þurrks, niðurgangs, minnkaðrar matarlystar, próteinmigu og lifrarheilakvilla. Þessir sjúklingar höfðu einnig hærri tíðni aukaverkana á nýru og segareks í slagæðum.

Sjúklingar sem eru <60 kg að þyngd

DTC

Léttir (<60 kg) sjúklingar höfðu hærri tíðni handa-fóta heilkennis, próteinmigu 3. eða 4. gráðu blóðkalsíumlækkunar og blóðnatríumlækkunar, og tilhneigingu til hærri tíðni minnkaðrar matarlystar af 3. eða 4. gráðu.

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 lenvatinibi 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 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 lenvatinibs 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 lenvatinibs (þ.e. nýrna- og hjartabilun), eða voru án aukaverkana.

Einkenni og meðferð

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX08

Lenvatinib er fjölkínasahemill sem hefur aðallega sýnt æðamyndunarhemjandi áhrif *in vitro* og *in vivo*, en bein hömlun á æxlisvexti sást einnig í *in vitro* líkönum.

Verkunarháttur

Lenvatinib er hemill á týrósínkínasa 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 týrósínkínasa viðtaka sem tengjast æðamyndandi og krabbameinsvaldandi ferlum, þ.m.t. eftirfarandi viðtaka fyrir trefjakímfrumu vaxtarþátt (fibroblast growth factor (FGF)): FGFR1, 2, 3, og 4, blóðflöguafleiddan vaxtarþátt (platelet derived growth factor (PDGF)) viðtaka PDGFR α , KIT, og RET.

Að auki hafði lenvatinib sértæka, beina virkni gegn frumufjölgun í lifrarfrumulínum sem eru háðar virkjuðum FGFR-merkjum (signalling), sem rekja má til hömlunar á FGFR-merkjum af völdum lenvatinibs.

Lenvatinib fækkaði æxlistengdum átfrumum, fjölgaði virkjuðum frumudrepanði T-frumum og sýndi aukna virkni gegn æxlum í eingena músaræxlislíkönnum ásamt and PD-1 einklöna mótefni, samanborið við hvora meðferðina fyrir sig.

Þó að það hafi ekki verið rannsakað beinlínis með lenvatinibi, er gengið út frá því að verkunarháttur m.t.t. háa 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 fætlufumum í gauklum.

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

Verkun og öryggi

Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem svarar ekki meðferð með geislavirku jöði

SELECT rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 392 sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem sýndi ekki svörun við geislavirku jöði. Sjúklingarnir höfðu haft versnandi sjúkdóm síðastliðna 12 mánuði (+1 mánaðar gluggi) samkvæmt óháðu, miðlægu mati á geislagreiningu, áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina. Skilgreiningin á því að ekki væri svörun við geislavirku jöði var eitt eða fleiri mælanlegt svæði þar sem jöð var annaðhvort ekki tekið upp í vef eða þar sem um versnun var að ræða þrátt fyrir meðferð með geislavirku jöði, eða að samanlögð virkni geislavirks jöðs væri >600 mCi eða 22 GBq eftir síðasta skammtinn að minnsta kosti 6 mánuðum fyrir þátttöku í rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir landsvæðum (Evrópa, Norður-Ameríka, og önnur svæði), fyrri VEGF/VEGFR-miðaðri meðferð (sjúklingar gætu hafa fengið 0 eða 1 fyrri VEGF/VEGFR-miðaða meðferð) og aldri (≤ 65 ára eða >65 ára). Aðalmælingin á verkun var lifun án versnunar (progression-free survival (PFS)) samkvæmt óháðu, blindu, mati á geislagreiningu þar sem notast var við RECIST 1.1 viðmið (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Aðrar mælingar á verkun voru heildarsvörunartíðni og heildarlifun. Sjúklingar í lyfleysuarminum gátu valið að fá meðferð með lenvatinibi á þeim tímamarki þegar versnun sjúkdómsins var staðfest.

Sjúklingum sem voru hæfir til inntöku í rannsóknina og voru með mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST 1.1 var slembiraðað 2:1 til að fá lenvatinib 24 mg einu sinni á sólarhring (n=261) eða lyfleysu (n=131). Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar voru í jafnvægi í báðum meðferðarhópnum við upphaf rannsóknar. Af þeim 392 sjúklingum sem var slembiraðað, höfðu 76,3% ekki fengið fyrri VEGF/VEGFR-miðaða meðferð, 49,0% voru konur, 49,7% voru evrópskir og miðgildi aldurs var 63 ár. Vefjafræðilega höfðu 66,1% staðfesta greiningu á totukrabbameini í skjaldkirtli og 33,9% höfðu skjaldbúskrabbamein þ. á m. 14,8% af Hürthle-frumugerð og 3,8% af tærfrumugerð. Meinvörp voru til staðar hjá 99% sjúklinga: í lungum hjá 89,3%, eitlum hjá 51,5%, beinum hjá 38,8%, lifur hjá 18,1%, fleiðru hjá 16,3%, og heila hjá 4,1%. Meirihluti sjúklinganna var með gildið 0 á frammistöðumati ECOG; 42,1% voru með gildið 1; 3,9% voru með hærra gildi en 1. Miðgildi samanlagðrar virkni geislavirks jöðs sem gefið var fyrir þátttöku í rannsókninni var 350 mCi (12,95 GBq).

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka lengingu lifunar án versnunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatinibi samanborið við þá sem fengu lyfleysu ($<0,0001$) (sjá mynd 1). Jákvæðu áhrifin á lifun án versnunar komu fram hjá öllum undirhópnum; m.t.t. aldurs (eldri eða yngri en 65 ára), kyns, kynþáttar, vefjafræðilegrar undirflokkunar og landsvæðis, og þeim sem fengu 0 eða 1 fyrri VEGF/VEGFR-miðaðar meðferðir. Eftir staðfestingu á sjúkdómsversnun með óháðu mati hafði 109 sjúklingum (83,2%), sem hafði verið slembiraðað á lyfleysu, verið víxlað yfir á opna meðferð með lenvatinibi þegar aðalgreiningin á verkun fór fram.

Hlutlæg svörunartíðni (fullkomin svörun og hlutasvörun) samkvæmt óháðu mati á geislagreiningu var marktækt ($p<0,0001$) hærra hjá hópnum sem fékk lenvatinib (64,8%) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (1,5%). Fjórir einstaklingar (1,5%) sem voru á meðferð með lenvatinibi náðu fullkominni svörun og

165 einstaklingar (63,2%) náðu hlutasvörun, en enginn sjúklinganna sem fékk lyfleysu náði fullkominni svörun og 2 einstaklingar (1,5%) náðu hlutasvörun.

Miðgildi tímans fram að fyrstu skammtaminnkun var 2,8 mánuðir. Miðgildi tímans fram að hlutlægrri svörun var 2,0 mánuðir (95% CI: 1,9; 3,5), en hins vegar kom svörunin fram á 30 dögum eða fyrr á 24 mg skammti hjá 70,4% sjúklinganna sem fengu fullkomna svörun eða hlutasvörun.

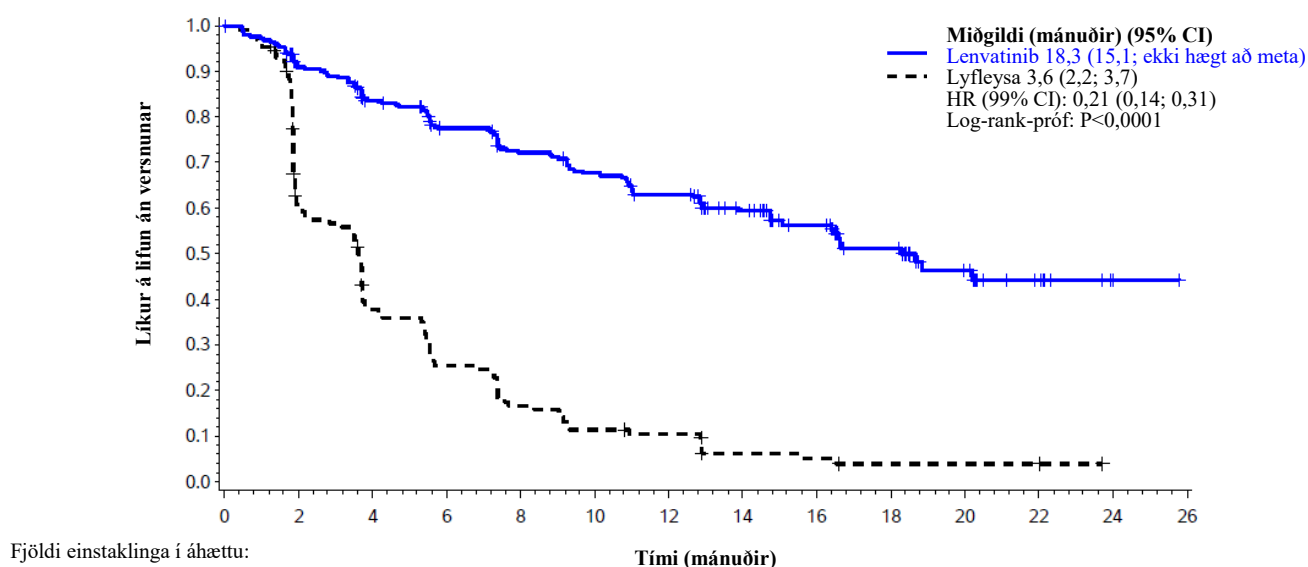
Greiningin á heildarlifun var trufluð vegna þeirrar staðreyndar að sjúklingar sem voru á lyfleysu og fengu staðfesta sjúkdómsversnun höfðu val um að víxla yfir á opna meðferð með lenvatiníbi. Enginn tölfraðilega marktækur munur var á heildarlifun milli meðferðarhópanna þegar aðalgreiningin á verkun fór fram (HR=0,73; 95%CI: 0,50; 1,07, p=0,1032). Miðgildi heildarlifunar hafði ekki verið náð, hvorki fyrir hópinn sem fékk lenvatiníð né hópinn sem víxlað var af lyfleysu.

Tafla 7 Niðurstöður varðandi verkun hjá DTC sjúklingum		
	Lenvatiníð N=261	Lyfleysa N=131
Lifun án versnunar^a		
Fjöldi versnana eða dauðsföll (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum (95% CI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
HR (99% CI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-gildi ^b	<0,0001	
Sjúklingar sem höfðu ekki fengið fyrri VEGF/VEGFR-miðaða meðferð (%)		
Fjöldi versnana eða dauðsföll	195 (74,7)	104 (79,4)
Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum (95% CI)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
HR (95% CI) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Sjúklingar sem höfðu fengið 1 fyrri VEGF/VEGFR-miðaða meðferð (%)		
Fjöldi versnana eða dauðsföll	66 (25,3)	27 (20,6)
Miðgildi lifunar án versnunar í mánuðum (95% CI)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
HR (95% CI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Tíðni hlutlægrar svörunar^a		
Fjöldi einstaklinga með hlutlæga svörun (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P-gildi ^b	<0,0001	
Fjöldi tilvika fullkominnar svörunar	4	0
Fjöldi tilvika hlutasvörunar	165	2
Miðgildi tíma fram að hlutlægrri svörun, ^d mánuðir (95% CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Tímalengd svörunar, ^d mánuðir, miðgildi (95% CI)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
HR (95% CI) ^{b,e}	0,73 (0,50; 1,07)	
P-gildi ^{b,e}	0,1032	

CI, öryggisbil (confidence interval); NE, ekki hægt að meta (not estimable); HR, áhættuhlutfall (hazard ratio); RPSFT, „rank preserving structural failure time model“; VEGF/VEGFR, æðapelsvaxtarþáttur/viðtaki æðapelsvaxtarþáttar (vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor).

- a: Óháð mat á geislagreiningu.
- b: Lagskipt eftir landsvæðum (Evrópa samanborið við Norður-Ameríku samanborið við önnur svæði), aldurshópur (≤ 65 ára samanborið við >65 ára), og fyrri VEGF/VEGFR-miðuð meðferð (0 samanborið við 1).
- c: Mat samkvæmt Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu.
- d: Metið með Kaplan-Meier-aðferð; 95% öryggisbilið var gert með almennri Brookmeyer og Crowley-aðferð hjá sjúklingum með bestu heildarsvörun fullkominnar svörunar eða hlutasvörunar.
- e: Ekki aðlagð fyrir áhrifum víxlunar.

Mynd 1 Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án versnunar - DTC



Fjöldi einstaklinga í áhættu:

Tími (mánuðir)

Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

CI, öryggisbil; NE, ekki hægt að meta.

Lifrarfrumukrabbamein

Verkun og öryggi lenvatinibs var metið í alþjóðlegri, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri 3. stigs rannsókn (REFLECT) hjá sjúklingum með óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (HCC).

Alls var 954 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort lenvatinib (12 mg [líkamspýngd í upphafi ≥ 60 kg] eða 8 mg [líkamspýngd í upphafi <60 kg]) til inntöku einu sinni á sólarhring eða sorafenib 400 mg til inntöku tvisvar á sólarhring.

Sjúklingar voru hæfir til þátttöku ef lifrarstarfsemi þeirra var í Child-Pugh flokki A og ef þeir höfðu ECOG (eastern cooperative oncology group performance score, ECOG PS) gildi fyrir frammistöðu sem var 0 eða 1. Sjúklingar sem höfðu áður fengið altæka meðferð gegn langt gengnu/óskurðtæku HCC eða fyrri meðferð gegn VEGF voru útilokaðir. Myndgreining af markskemmdum, sem áður voru meðhöndlaðir með geislameðferð eða svæðisbundinni meðferð varð að sýna vísbendingar um framvindu sjúkdóms. Sjúklingar voru einnig útilokaðir ef myndgreining sýndi sjúkdómsíferð í $\geq 50\%$ lifrar, skýra íflettingu í vef gallrásar eða aðalgrein portæðarinnar (Vp4).

- Lýðfræðileg sjúkdómseinkenni og einkenni sem voru til staðar í upphafi voru svipuð í lenvatinib og sorafenib hópnum og eru sýnd hér að neðan fyrir alla 954 slembiröðuðu sjúklingana:

- Miðgildi aldurs: 62 ár
- Karlar: 84%
- Hvítir: 29%, Asíubúar: 69%, svartir eða afrísk-amerískir: 1,4%
- Líkamsþyngd: <60 kg -31%, 60-80 kg -50%, >80 kg -19%
- ECOG-gildi fyrir frammistöðu (ECOG PS) 0: 63%, ECOG PS 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Uppruni sjúkdóms: lifrabólga B (50%), lifrabólga C (23%), áfengi (6%)
- Fjarvera stórsærrar íflettingar í portæðavef (macroscopic portal vein invasion, MPVI): 79%
- Fjarvera MPVI, aukin útbreiðsla æxlis í lifur (extra-hepatic tumour spread, EHS) eða bæði: 30%
- Undirliggjandi skorpulifur (með óháðu mati á myndgreiningu): 75%
- Barcelona Clinic lifrarkrabbamein (BCLC) á stigi B: 20%; BCLC á stigi C: 80%
- Fyri meðferðir: lifrarnám (28%), geislameðferð (11%), svæðisbundnar meðferðir, þar með talið æðastíflun með lyfjameðferð (transarterial (chemo) embolisation) (52%), rafbrennsla (radiofrequency ablation) (21%) og inndæling etanóls um húð (4%)

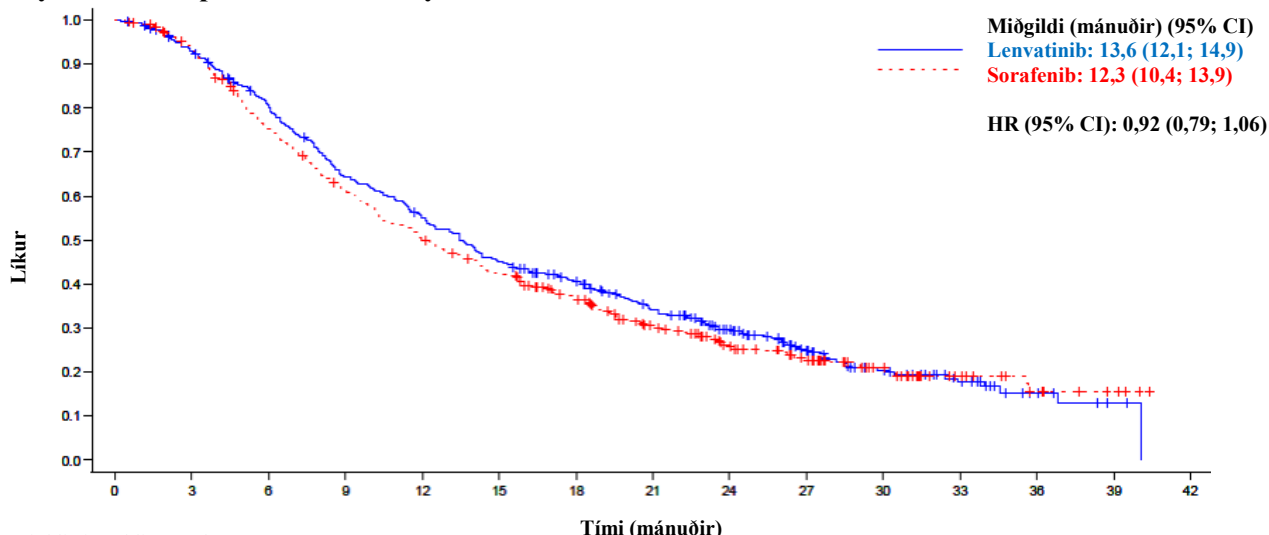
Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun (OS). Lenvatinib var jafngilt (non-inferior) sorafenibi hvað varðar heildarlifun með HR = 0,92 [95% CI af (0,79; 1,06)] og miðgildi heildarlifunar 13,6 mánuðir samanborið við 12,3 mánuði (sjá töflu 8 og mynd 2). Niðurstöðurnar fyrir staðgengils (surrogate) endapunkta (PFS og ORR) eru sýndar í töflu 8 hér fyrir neðan.

Tafla 8: Verkunarniðurstöður úr REFLECT rannsókninni á HCC				
Verkunarbreyta	Áhættuhlutfall ^{a, b} (95% CI)	P-gildi ^d	Miðgildi (95% CI) ^e	
			Lenvatinib (N=478)	Sorafenib (N=476)
Heildarlifun (OS)	0,92 (0,79;1,06)	NA	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Hlutföll (95% CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NA	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Lokadagsetning gagnasöfnunar: 13. nóvember 2016.

- Áhættuhlutfall er fyrir lenvatinib samanborið við sorafenib, byggt á Cox-líkani þar sem meðferðarhópur er þáttur.
- Lagskipt eftir svæðum (svæði 1: Asía-Kyrrahaf. Svæði 2: Vesturlönd), stórsæ ífletting í portæðarvef eða útbreiðsla utan lifrar eða bæði (já, nei), ECOG PS (0, 1) og líkamsþyngd (<60 kg, ≥60 kg).
- Niðurstöður eru byggðar á staðfestri og óstaðfestri svörun.
- P-gildi er fyrir yfirburðarprófun lenvatinibs samanborið við sorafenib.
- Fjórðungsmörk eru áætluð með Kaplan-Meier aðferðinni og 95% CI eru metin með alhæfðri Brookmeyer og Crowley aðferð
- Svörunarhlutfall (heildar- eða hlutasvörun)
- Með afturvirkri greiningu á óháðu mati á myndgreiningu. Miðgildistími hlutlægrar svörunar var 7,3 (95% CI 5,6; 7,4) mánuðir í lenvatinib arminum og 6,2 (95% CI 3,7; 11,2) mánuðir í sorafenib arminum.

Mynd 2 Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun - HCC



Fjöldi einstaklinga í áhættu:

	Tími (mánuðir)														
Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Lokadagsetning gagnasöfnunar = 13. nóvember 2016.
2. Mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) fyrir áhættuhlutfall (HR: lenvatinib samanborið við sorafenib = 1,08).
3. Miðgildi var áætlað með Kaplan-Meier aðferðinni og 95% öryggisbilið var byggt með alhæfðri Brookmeyer og Crowley aðferð.
4. HR var áætlað út frá hlutfallslegu áhættulíkani Cox með meðferð sem sjálfstæða breytu og lagskipt eftir IxRS lagskiptingarþáttum. Efron-aðferðin var notuð við jöfn atvik (ties).
5. + = gagnrýndar athuganir.

Í greiningum á undirhópum með lagskiptingarþáttum (tilvist eða fjarveru MPVI eða EHS eða bæði, ECOG PS 0 eða 1, líkamsþyngd <60 kg eða ≥60 kg og svæðum) var áhættuhlutfallið (HR) stöðugt lenvatinibi í vil fram yfir sorafenib, að undanskildum vestrænum svæðum [HR 1,08 (95% CI 0,82; 1,42), sjúklingum án EHS [HR 1,01 (95% CI 0,78; 1,30)] og sjúklingum án MPVI, EHS eða bæði [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Túlka skal niðurstöður greininga á undirhópum með varúð.

Miðgildistími meðferðarinnar var 5,7 mánuðir (Q1: 2,9, Q3: 11,1) í lenvatinib arminum og 3,7 mánuðir (Q1: 1,8, Q3: 7,4) í sorafenib arminum.

Í báðum meðferðarörmunum í REFLECT rannsókninni var miðgildi heildarlifunar u.þ.b. 9 mánuðum lengra hjá einstaklingum sem fengu krabbameinsmeðferð eftir meðferðina heldur en hjá þeim sem fengu hana ekki. Í lenvatinib arminum var miðgildi heildarlifunar 19,5 mánuðir (95% CI: 15,7; 23,0) hjá einstaklingum sem fengu krabbameinsmeðferð eftir meðferðina (43%) og 10,5 mánuðir (95% CI: 8,6; 12,2) hjá þeim sem fengu hana ekki. Í sorafenib arminum var miðgildi heildarlifunar 17,0 mánuðir (95% CI: 14,2; 18,8) hjá einstaklingum sem fengu krabbameinsmeðferð eftir meðferðina (51%) og 7,9 mánuðir (95% CI: 6,6; 9,7) hjá þeim sem fengu hana ekki. Miðgildi heildarlifunar var u.þ.b. 2,5 mánuðum lengra í lenvatinib arminum samanborið við sorafenib arminn í báðum undirhópum einstaklinga (með eða án krabbameinsmeðferðar eftir meðferð).

Legslímukrabbamein

Verkun lenvatinibs þegar það er gefið ásamt pembrolizumab var rannsökuð í rannsókn 309, sem er slembiröðuð, fjölsetra, opin, rannsókn með virkri stjórnun, á sjúklingum með langt gengið legslímukrabbamein sem höfðu áður fengið að minnsta kosti eina platínulyfjameðferð, óháð kringumstæðum, þar á meðal með formmeðferðum. Þátttakendur höfðu mögulega fengið allt að 2 meðferðir með platínulyfjum alls, svo lengi sem önnur var gefin sem formmeðferð eða viðbótarmeðferð. Sjúklingar með legslímusarkmeini (þ.m.t. þekjuvefssarkmeini (carcinosarcoma)), og sjúklingar með virkan sjálfsofnæmissjúkdóm eða kvilla sem þarfnaðist meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu mispörunarviðgerðar (MMR; dMMR eða pMMR [ekki dMMR]) með því að nota staðfest IHC próf. pMMR laginu var lagskipt frekar eftir ECOG frammistöðumati, landsvæði og fyrri sögu um geislun á mjaðmagrind. Sjúklingum var

slembiraðað (1:1) í eftirfarandi meðferðarhópa:

- lenvatinib 20 mg til inntöku einu sinni á sólarhring ásamt pembrolizumab 200 mg með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti.
- val rannsóknarlæknis um annaðhvort doxorubicin 60 mg/m² á 3 vikna fresti eða paklitaxel 80 mg/m² gefið vikulega í 3 vikur, fylgt eftir með hléi í 1 viku.

Meðferð með lenvatinibi og pembrolizumabi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1 viðmiðs, staðfest með BICR, þar til óásættanleg eiturverkun kom fram eða að hámarki í 24 mánuði fyrir pembrolizumab. Framhald rannsóknarmeðferðarinnar var heimilað eftir versnun sjúkdóms samkvæmt skilgreiningu RECIST viðmiðs, ef rannsóknarlæknir taldi að sjúklingurinn hefði klínískan ávinning af meðferðinni og þoldi meðferðina. Alls fengu 121/411 (29%) sjúklinga í lenvatinib og pembrolizumab hópnum áframhaldandi rannsóknarmeðferð umfram skilgreiningu RECIST á versnun sjúkdóms. Miðgildi tímalengdar meðferðar eftir að sjúkdómur ágerðist var 2,8 mánuðir. Lagt var mat á æxli á 8 vikna fresti.

Alls voru 827 sjúklingar skráðir í rannsóknina og þeim slembiraðað til að fá lenvatinib ásamt pembrolizumab (n = 411) eða doxorubicin (n=306) eða paklitaxel (n=110) samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Upphafsgildi þessara sjúklinga voru: miðgildi aldurs var 65 ár (á bilinu 30 til 86 ára), 50% voru 65 ára eða eldri; 61% sjúklinganna voru hvítir, 21% voru asískir og 4% voru svartir; ECOG frammistöðugildi 0 (59%) eða 1 (41%) og 84% sjúklinga voru með pMMR stöðu æxlis og 16% með dMMR stöðu. Vefjafræðilegar undirgerðir voru legslímukrabbamein (60%), vessaæxli (26%), tærfrumukrabbamein (6%), blandað (5%) og annað (3%). Allir 827 sjúklingarnir höfðu áður fengið altæka meðferð við legslímukrabbameini: 69% sjúklinga höfðu fengið eina meðferð, 28% höfðu fengið tvær og 3% höfðu fengið þrjár eða fleiri fyrri altækar meðferðir. Þrjátíu og sjö prósent sjúklinga fengu einungis formeðferð eða viðbótarmeðferð.

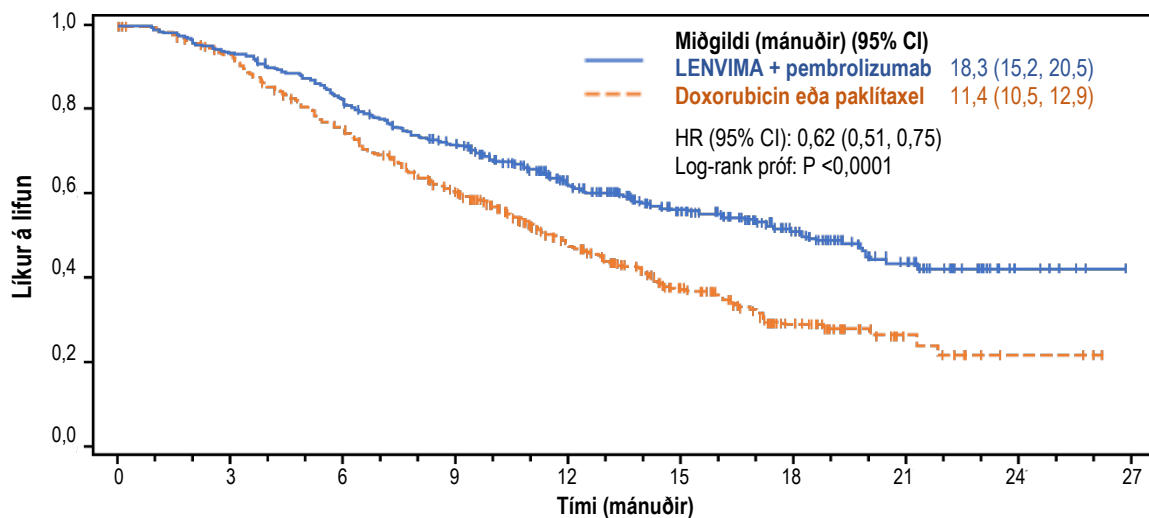
Miðgildi lengdar á rannsóknarmeðferðinni var 7,6 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 26,8 mánuðir). Miðgildi útsetningar fyrir lenvatinibi var 6,9 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 26,8 mánuðir).

Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun (OS) og lifun án versnunar (samkvæmt BICR mati með RECIST 1.1). Aukaendapunktur verkunar var hlutfall heildarsvörunar samkvæmt BICR mati með RECIST 1.1. Miðgildi tíma eftirfylgni var 11,4 mánuðir (á bilinu 0,3 til 26,9 mánuðir). Niðurstöður verkunar eftir MMR hópum voru í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar. Í töflu 9 má sjá yfirlit yfir mælingar verkunar, Kaplan-Meier ferla fyrir heildarlifun á mynd 3 og Kaplan-Meier ferla fyrir lifun án versnunar á mynd 4.

Endapunktur	LENVIMA ásamt pembrolizumab N=411	Doxorubicin eða paklitaxel N=416
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilfelli	188 (46%)	245 (59%)
Miðgildi tíma í mánuðum (95% CI)	18,3 (15,2, 20,5)	11,4 (10,5, 12,9)
Hættuhlutfall ^a (95% CI)	0,62 (0,51, 0,75)	
p-gildi ^b	<0,0001	
Lifun án versnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilfelli	281 (68%)	286 (69%)
Miðgildi tíma í mánuðum (95% CI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Hættuhlutfall ^a (95% CI)	0,56 (0,47, 0,66)	
p-gildi ^b	<0,0001	

Hlutfall hlutlægrar svörunar		
Hlutfall heildarsvörunar ^c (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Fullkomin svörun	7%	3%
Hlutasvörun	25%	12%
p-gildi ^d	<0.0001	
Lengd svörunar		
Miðgildi tíma í mánuðum ^e (svið)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
<p>a Byggt á lagskiptu Cox aðhvarfslíkani</p> <p>b Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi</p> <p>c Svörun: Besta hlutlæga svörun sem staðfest fullkomin svörun eða hlutasvörun</p> <p>d Byggt á Miettinen og Nurminen aðferð lagskipt eftir ECOG frammistöðugildi, landsvæði og sögu um geislun á mjaðmagrind.</p> <p>e Byggt á Kaplan-Meier áætlun</p>		

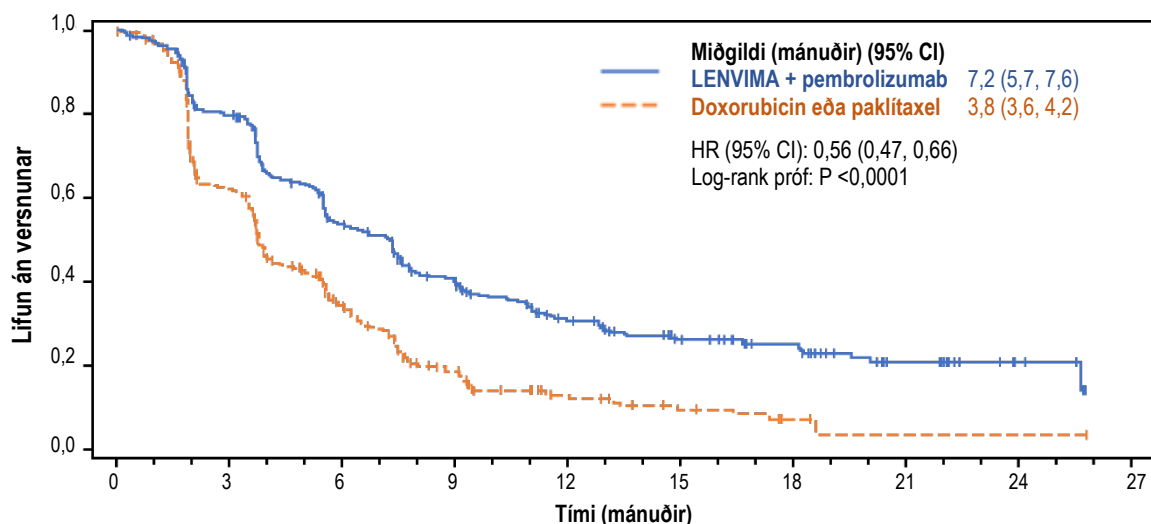
Mynd 3 Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun í rannsókn 309



Fjöldi einstaklinga í áhættu:

LENVIMA + pembrolizumab	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
Doxorubicin eða paklitaxel	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

Mynd 4 Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án versunar í rannsókn 309



Fjöldi einstaklinga í áhættu:

LENVIMA + pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicin eða paklitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Fyrir pMMR sjúklinga (n=697) var áhættuhlutfall heildarlifunar 0,68 (95% CI: 0,56, 0,84), p=0,0001, einhliða með miðgildi heildarlifunar upp á 17,4 mánuði fyrir lenvatinib og pembrolizumab samanborið við 12 mánuði fyrir krabbameinslyfjameðferð. Fyrir dMMR sjúklinga (n=130) fór fram engin tilgátuprófun. Áhættuhlutfall heildarlifunar var 0,37 (95% CI: 0,22, 0,62) þar sem miðgildi heildarlifunar náðist ekki fyrir lenvatinib og pembrolizumab á móti 8,6 mánuðum fyrir krabbameinslyfjameðferð.

Lenging á QT-bili

Stakur 32 mg skammtur af lenvatinibi lengdi ekki QT/QTc-bil samkvæmt niðurstöðum úr ítarlegri QT-rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hins vegar hefur verið greint frá hærri tíðni lengds QT/QTc-bils hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenvatinibi en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á lenvatinibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við skjaldkirtilskrabbameini sem svarar ekki meðferð með geislavirku jöði, lifrarfrumukrabbameini (HCC) og legslímukrabbameini (EC).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafraðilegar 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%. Aðgengi lenvatinibs til inntöku var gott hjá hundum (70,4%) og öpum (78,4%).

Dreifing

Binding lenvatinibs *in vitro* við plasmaprótein úr mönnum er mikil og var á bilinu 98% til 99% (0,3 - 30 µg/ml, af mesilati). Þessi binding var aðallega við albúmín með minniháttar bindingu við α1-sýruglýkóprótein og γ-glóbúlín.

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

Lenvatinib er hvarfefni fyrir P-gp og BCRP. Lenvatinib er ekki hvarfefni fyrir OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K eða útlæðisdælu fyrir gallsölt (BSEP).

Miðgildi dreifingarrúmmáls (Vz/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 (Vz/Fss), 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 plasmasýnum sem tekin voru allt að 24 klst. eftir lyfjagjöf voru 97% geislavirkni í plasma samkvæmt geislafrítiti (radiochromatograms) frá lenvatinibi en 2,5% til viðbótar frá M2 umbrotsefninu. Samkvæmt AUC_(0-∞) voru 60% heildargeislavirkninnar í plasma og 64% heildargeislavirkninnar í blóði frá lenvatinibi.

Niðurstöður rannsóknar hjá mönnum á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance/excretion study) sýna að umfang umbrots lenvatinibs er mikið hjá mönnum. Meginumbrotsleiðirnar sem greindar voru hjá mönnum voru oxun fyrir tilstilli aldehyðoxíðasa, demetýling fyrir tilstilli CYP3A4, glútaþíónsamtinging með brotthvarfi O-arýlhópsins (klórfenýlhlutans) og samsetningar þessara umbrotsleiða ásamt frekari umbrotum (t.d. glúkúrónsamtingingu, vatnsrofi glútaþíónhlutans, niðurbroti sýsteinhlutans og endurröðun sameinda innan sýsteinýlglysíns og sýsteinviðhengja, ásamt meðfylgjandi tvískiptingu (dimerisation)). Þessar *in vivo* umbrotsleiðir eru í samræmi við niðurstöður úr *in vitro* rannsóknunum sem gerðar voru á lífefnum úr mönnum.

Rannsóknir á flutningspróteinum in vitro

Klínískt mikilvæg hömlun á eftirfarandi flutningspróteinum, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, og BSEP, var útilokuð á grundvelli viðmiðunarmarka IC₅₀ > 50 × C_{max}, óbundið.

Lenvatinib sýndi hverfandi eða enga hamlandi virkni á P-gp miðlaðan og viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP)-miðlaðan flutning. Jafnframt sáust engin hvetjandi áhrif á P-gp mRNA tjáningu.

Lenvatinib sýndi hverfandi eða enga hamlandi virkni á OATP1B3 og MATE2-K. Lenvatinib hamlar MATE1 á veikan hátt. Í umfrymi í lifrarfrumum manna hamlaði lenvatinib ekki virkni aldehyðoxíðasa.

Brotthvarf

Plasmaþéttni 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. fjórðungur 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). Rac hjá einstaklingum með HCC og væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi var sambærilegur við það sem greint var frá fyrir önnur föst æxli.

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. 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. Sýnt hefur verið fram á að binding við plasmaprótein í plasma hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er svipuð og hjá heilbrigðu einstaklingunum sem voru paraðir við þá og engin þéttiháð binding kom fram. Sjá ráðleggingar um skammta í kafla 4.2.

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um sjúklinga með HCC og Child-Pugh B (miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi, 3 sjúklingar sem fengu lenvatinib í lykilrannsókninni) og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með HCC og Child-Pugh C (alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi). Brotthvarf lenvatinibs er að mestu leyti um lifur og útsetning gæti aukist hjá þessum sjúklingahópum.

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. Lágt hundradshlutfall lenvatinibskammtsins skildist út í þvagi hjá öllum hópunum (<2,16% hjá öllum meðferðarhópunum).

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. Sýnt hefur verið fram á að binding við plasmaprótein í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er svipuð og hjá heilbrigðu einstaklingunum sem voru paraðir við þá og engin þéttiháð binding kom fram. 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 klínískt 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 eitrefnafræðilegum breytingum í ýmsum líffærum og vefjum í tengslum við þau lyfjafræðilegu áhrif lenvatinibs sem gert er ráð fyrir, þ.m.t. nýrahnoðrabólgu (glomerulopathy), frumufæð í eistum (testicular hypocellularity), stöðvun þroska eggbúa 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 miðhjúpi, eða blæðingu) á slagæðum hjá rottum, hundum og cynomolgus öpum. Hækkuð gildi transamínasa ásamt einkennum um eiturvekanir á lifur sást einnig hjá rottum, hundum og öpum. Í lok 4 vikna afturbatímabils sást að eitrefnafræðilegu breytingarnar voru afturkræfar í öllum dýrategundunum sem rannsakaðar voru.

Eiturverkanir á erfðafni

Lenvatinib hefur ekki eiturvekanir á erfðafni.

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 (frumufæð 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 innyfla 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 eiturvekunum hjá ungum dýrum

Dauðsföll voru skammtatakmarkandi eiturvekunin 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 eiturvekunum eftir því sem þær eru yngri. Því má rekja dauðsföll til fylgikvilla frumkominna skemmda í skeifugörn ásamt öðrum hugsanlegum eiturvekunum 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 eiturvekanir sást 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) sást 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 járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk

Svart járnoxíð (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 upprunalegum þynnupakkningum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pólýamíð/ál/PVC/ál þynnupakkningar sem innihalda 10 hylki. Hver askja inniheldur 30, 60 eða 90 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Til þess að forðast endurtekna 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

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main
Þýskaland
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Lenvima 4 mg hörð hylki

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg hörð hylki

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. maí 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Þýskaland

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.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

LENVIMA 4 mg hörð hylki
lenvatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 4 mg af lenvatinibi (sem mesilat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 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 upprunalegum þynnupakkningum 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1002/001 (Pakkningastærð með 30 hörðum hylkjum)
EU/1/15/1002/003 (Pakkningastærð með 60 hörðum hylkjum)
EU/1/15/1002/004 (Pakkningastærð með 90 hörðum hylkjum)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

LENVIMA 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

LENVIMA 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

ASKJA

1. HEITI LYFS

LENVIMA 10 mg hörð hylki
lenvatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenvatinibi (sem mesilat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 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 upprunalegum þynnupakkningum 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1002/002 (Pakkningastærð með 30 hörðum hylkjum)
EU/1/15/1002/005 (Pakkningastærð með 60 hörðum hylkjum)
EU/1/15/1002/006 (Pakkningastærð með 90 hörðum hylkjum)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

LENVIMA 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

LENVIMA 10 mg hörð hylki
lenvatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Eisai

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LENVIMA 4 mg hörð hylki
LENVIMA 10 mg hörð hylki
lenvatinib

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 lækinn, 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 LENVIMA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LENVIMA
3. Hvernig nota á LENVIMA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LENVIMA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LENVIMA og við hverju það er notað

Upplýsingar um LENVIMA

LENVIMA er lyf sem inniheldur virka efnið lenvatinib. Það er notað eitt og sér til meðferðar við ágengu eða langt gengnu krabbameini í skjaldkirtli hjá fullorðnum þegar meðferð með geislavirku jöði hefur ekki reynst árangursrík við að stöðva sjúkdóminn.

LENVIMA má einnig nota eitt sér til að meðhöndla lifrarkrabbamein (*lifrarfrumukrabbamein*) hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með öðru krabbameinslyfi sem berst með blóðrásinni. Fólk fær LENVIMA þegar lifrarkrabbameinið hefur breiðst út eða ef ekki hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð.

LENVIMA má einnig nota með öðru krabbameinslyfi sem kallast pembrolizumab sem meðferð við langt gengnu krabbameini í legi (legslímukrabbamein) hjá fullorðnum þar sem krabbameinið hefur dreifst eftir fyrri meðferð með öðru krabbameinslyfi sem berst með blóði og ekki er hægt að fjarlægja krabbameinið með skurðaðgerð eða geislameðferð.

Verkun LENVIMA

LENVIMA hamlar virkni próteina sem kallast viðtakar týrósínkínasa, en þau hafa með myndun nýrra blóðæða að gera sem veita súrefni og næringu 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 LENVIMA dregið úr fjölgunarhraða krabbameinsfrumnanna og vaxtarhraða æxlisins og hjálpað til við að stöðva blóðflæðið sem er krabbameininu nauðsynlegt.

2. Áður en byrjað er að nota LENVIMA

Ekki má nota LENVIMA:

- 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 LENVIMA er notað ef þú:

- ert með háan blóðþrýsting
- ert kona og getur orðið þunguð (sjá kaflann hér á eftir um getnaðarvarnir, meðgöngu og brjóstagjöf)
- ert með sögu um hjartasjúkdóm eða heilaslag
- 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 LENVIMA ef þú þarft að gangast undir stóra skurðaðgerð þar sem LENVIMA getur haft áhrif á sárgræðslu. Hefja má notkun LENVIMA 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 óeðlilegar tengingar (sem kallast fistill) á milli mismunandi líffæra í líkamanum eða frá líffæri að húðinni
- ert með eða hefur verið með slagæðargúlpa (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg
- ert með eða hefur verið með verk í munn, tönnum og/eða kjálka, bólgu eða sár í munnholi, doða eða tilfinningu um þyngslu í kjálka, eða lausa tönn. Hugsanlega verður þér ráðlagt að fara í skoðun hjá tannlækni áður en þú byrjar að nota LENVIMA, þar sem greint hefur verið frá beinskemmdum í kjálka (beindrepi) hjá sjúklingum sem fá meðferð með LENVIMA. Ef þú þarft á ifarandi tannaðgerð eða tannskurðaðgerð að halda skaltu láta tannlækninn vita að þú ert að fá meðferð með LENVIMA, sérstaklega ef þú ert einnig að fá eða hefur fengið bisfosfónöt í æð (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinsjúkdóma)
- færð eða hefur fengið ákveðin lyf sem notuð eru til meðferðar við beinþynningu (lyf til að hindra niðurbrot beina) eða krabbameinslyf sem hafa áhrif á myndun æða (lyf sem hindra æðamyndun), þar sem aukin hætta kann að vera á beinskemmdum í kjálka.

Áður en þú tekur LENVIMA gæti læknirinn framkvæmt rannsóknir, til dæmis til að athuga blóðþrýstinginn og starfsemi lifrar og nýrna og til að kanna hvort þú sért með lítið saltmagn og mikið magn skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóðinu. Læknirinn mun ræða við þig um niðurstöður þessara rannsókna og ákveða hvort þú megir fá LENVIMA. Þú gætir þurft að fá viðbótarmeðferð með öðrum lyfjum, að fá minni skammt af LENVIMA eða að gæta sérstakrar varúðar vegna aukinnar hættu á aukaverkunum.

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

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða LENVIMA

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

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstagjöf

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

- Ef þú gætir orðið þunguð, notaðu þá mjög örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur lyfið og í að minnsta kosti einn mánuð eftir að meðferðinni lýkur. Þar sem ekki er vitað hvort LENVIMA getur dregið úr virkni getnaðarvarnartafna til inntöku skaltu einnig nota verjur svo sem hettuna

eða smokka til viðbótar, ef pillan er sú getnaðarvörn sem þú notar venjulega og þú stundar kynlíf á meðan þú ert á meðferð með LENVIMA.

- Taktu ekki LENVIMA ef þú ætlar að verða barnshafandi meðan á meðferð stendur. Það er vegna þess að það gæti valdið barninu þínu alvarlegum skaða.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með LENVIMA stendur. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að halda meðferðinni áfram.
- Hafðu ekki barn á brjósti ef þú tekur LENVIMA. Það er vegna þess að það gæti borist í brjóstamjólk og valdið barninu þínu alvarlegum skaða.

Akstur og notkun véla

LENVIMA 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 LENVIMA

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?

Skjaldkirtilskrabbamein

- Ráðlagður skammtur af LENVIMA er yfirleitt 24 mg einu sinni á sólarhring (2 hylki með 10 mg og 1 hylki með 4 mg).
- Ef þú ert með alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma er ráðlagður skammtur 14 mg einu sinni á sólarhring (1 hylki með 10 mg og 1 hylki með 4 mg).
- Læknirinn gæti minnkað skammtinn ef aukaverkanir valda þér vandkvæðum.

Lifrarkrabbamein

- Ráðlagður skammtur af LENVIMA fer eftir líkamsþyngd þinni þegar þú byrjar á meðferðinni. Skammturinn er venjulega 12 mg einu sinni á sólarhring (3 hylki með 4 mg) ef þú vegur 60 kg eða meira og 8 mg einu sinni á sólarhring (2 hylki með 4 mg) ef þú vegur minna en 60 kg.
- Læknirinn gæti minnkað skammtinn ef aukaverkanir valda þér vandkvæðum.

Legslímukrabbamein

- Ráðlagður skammtur af LENVIMA er 20 mg einu sinni á sólarhring (tvö 10 mg hylki) ásamt pembrolizumab. Læknirinn gefur þér pembrolizumab með innrennsli í bláæð, annaðhvort 200 mg á 3 vikna fresti eða 400 mg á 6 vikna fresti.
- Læknirinn gæti minnkað skammtinn ef aukaverkanir valda þér vandkvæðum.

Notkun lyfsins

- Hylkin má taka með eða án matar.
- Gleypa skal hylkin í heilu lagi með vatni eða uppleyst. Til að leysa þau upp skaltu hella matskeið af vatni eða eplasafa í lítið glas og setja hylkin í vökvann án þess að brjóta eða mylja þau. Láttu þau liggja þar í a.m.k. 10 mínútur og hræðu síðan í a.m.k. 3 mínútur til að leysa hylkisskeljarnar upp. Drekktu blönduna. Eftir að þú hefur drukkið blönduna, skaltu bæta við sama magni af vatni eða eplasafa, þyrlla því og gleypa.
- Taka skal hylkin á um það bil sama tíma á hverjum degi.
- Umönnunaraðilar skulu ekki opna hylkin til að forðast útsetningu fyrir innihaldi hylkjanna.

Hve lengi á taka LENVIMA?

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

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

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

Ef gleymist að taka LENVIMA

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.

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.
- gulnun húðar eða gulnun augnhvítunnar (gula) eða syfja, ringlun, léleg einbeiting - þetta geta verið einkenni um lifrarsjúkdóma.
- niðurgangur, ógleði og uppköst - þetta eru mjög algengar aukaverkanir sem geta orðið alvarlegar ef þær valda vökvatapi, sem getur leitt til nýrnabilunar. Læknirinn getur gefið þér lyf til að draga úr þessum aukaverkunum.
- verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, bólga eða sár í munnholi, doði eða tilfinning um þyngsl í kjálka, eða laus tönn - þetta geta verið merki um beinskemmdir í kjálka (beindrep).

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

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram af þessu lyfi þegar það er notað eitt sér:

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
- blæðingar (langalgengastar eru blóðnasir, en einnig aðrar tegundir blæðinga svo sem blóð í þvagi, marblettir, blæðingar frá tannholdi eða í meltingarvegi)
- svefntruflanir
- breytingar á magni próteins í þvagprufum (hækkað) og þvagfærasýkingar (aukin tíðni þvagláta og sársauki við þvaglát)

- höfuðverkur
- bakverkur
- roði, eymsli og þroti í húð á höndum og fótum (hand- og fótaheilkenni)
- vanstarfsemi skjaldkirtils (þreyta, þyngdaraukning, hægðatregða, kuldatilfinning, þurr húð)
- breytingar á magni kalíums (lágt) og kalsíums (lágt) í blóðprufum
- fækkun hvítra blóðkorna
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi
- fáar blóðflögur í blóði sem getur leitt til marbletta og seinkaðrar sáragræðslu
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á magnesíum í blóði (lágt), kólesteróli (hátt) og skjaldkirtilsörvandi hormóni (hátt)
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á nýrnastarfsemi og nýrnabilun
- hækkun lípasa og amýlása (meltingarensím).

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 aukinn vindgangur
- áhrif á hjarta eða blóðtappar í lungum (öndunarerfiðleikar, brjóstverkur) eða öðrum líffærum
- lifrabilun
- syfja, ringlun, léleg einbeiting, skert meðvitund sem geta verið merki um lifrabilun
- lasleiki
- bólga í gallblöðrunni
- heilaslag
- endaparmsfistill (lítill göng sem myndast milli endaparms og húðarinnar í kring)

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 (fleygdrep í milta)
- bólga í brisini
- vandamál með sáragræðslu
- beinskemmdir í kjálka (beindrep)

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

- aðrar tegundir fistla (óeðlileg tenging milli mismunandi líffæra í líkamanum eða á milli húðar og undirliggjandi vefs eins og í 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.
- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpar og flysjun slagæðar).

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram þegar þetta lyf er gefið með pembrolizumab:

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

- breytingar í þvagprufum á magni próteins (hækkað) og þvagfærasýkingar (aukin tíðni þvagláta og sársauki við þvaglát)
- fáar blóðflögur í blóði sem getur leitt til marbletta og seinkaðrar sáragræðslu
- fækkun hvítra blóðkorna
- fækkun rauðra blóðkorna
- vanstarfsemi skjaldkirtils (þreyta, þyngdaraukning, hægðatregða, kuldatilfinning, þurr húð) og breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknar á stýrihormóni skjaldkirtils (hátt)

- ofstarfsemi skjaldkirtils (einkenni geta m.a. verið hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun og þyngdartap)
- breytingar á magni kalsíums í blóðprufum (lágt)
- breytingar á magni kalíums í blóðprufum (lágt)
- breytingar á magni kólesteróls í blóðprufum (hátt)
- breytingar á magni magnesíums í blóðprufum (lágt)
- lystarleysi eða þyngdartap
- sundl
- höfuðverkur
- bakverkur
- þurrkur, særindi eða bólga í munni, breyting á bragðskyni
- blæðingar (lang algengastar eru blóðnasir, en einnig aðrar tegundir blæðinga svo sem blóð í þvagi, marblettir, blæðingar frá tannholdi eða í meltingarvegi)
- hár blóðþrýstingur
- hæsi
- ógleði og uppköst, hægðatregða, niðurgangur, kviðverkir
- hækun amýlasa (ensím sem tekur þátt í meltingunni)
- hækun lípasa (meltingarensím)
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á nýrnastarfsemi
- roði, eymsli og þroti í húð á höndum og fótum (handa- og fótaheilkenni)
- útbrot
- verkir í liðum eða vöðvum
- mikil þreyta eða máttleysi
- bólga í fótum

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

- tap á líkamsvökvum (ofþornun)
- svefntruflanir
- hjartsláttarónot
- lágur blóðþrýstingur
- blóðtappar í lungum (öndunarerfiðleikar, brjóstverkur)
- bólga í brisinu
- uppþemba eða aukinn vindgangur
- meltingartruflanir
- gallblöðrubólga
- hárlos
- nýrnabilun
- lasleiki

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

- höfuðverkur, ringlun, krampi og sjónbreytingar
- merki um heilablóðfall, þar á meðal dofatilfinning eða máttleysi í annarri hlið líkamans, svæsinn höfuðverkur, krampi, ringlun, talörðugleikar, sjónbreytingar eða sundl
- skammvinnt blóðþurrðarkast
- merki um hjartavandamál, þar á meðal brjóstverkur eða þrýstingur í brjósti, verkir í handleggjum, baki, hálsi eða kjálka, mæði, hraður eða óreglulegur hjartsláttur, hósti, blámi á vörum eða fingrum og mikil þreyta
- miklir öndunarerfiðleikar og brjóstverkur, vegna þess að loft hefur lekið úr lunga í brjóstholið þannig að lungað getur ekki þanist út

- sársaukafull sýking eða erting nálægt endaparmi
- endaparmsfistill (lítill göng sem myndast milli endaparms og húðarinnar í kring)
- lifrabilun eða merki um lifrarskemmdir, þar á meðal gulnun húðar eða gulnun augnhvítunnar (gula) eða syfja, ringlun, léleg einbeiting
- þurr húð, þykkun og kláði í húð
- vandamál með sárgræðslu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn 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 LENVIMA

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hverri þynnupakkningu 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

LENVIMA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lenvatinib.
 - LENVIMA 4 mg hörð hylki: - Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af lenvatinibi (sem mesilat).
 - LENVIMA 10 mg hörð hylki: - Hvert hart hylki inniheldur 10 mg af lenvatinibi (sem mesilat).
- 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). Prentbleikið inniheldur gljálakk, svart járnnoxíð (E172), kalíumhýdroxíð og própýlenglýkól.

Lýsing á útliti LENVIMA og pakkningastærðir

- 4 mg hylkið er með rauðgulum botni og rauðgulu loki, u.þ.b. 14,3 mm að lengd, með áletruðu „C“ á lokinu og „LENV 4 mg“ á botninum með svörtu bleki.
- 10 mg hylkið er með gulum botni og rauðgulu loki, 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 álþynnulokun sem hægt er að þrýsta hylkjunum í gegnum, í pakkningum með 30, 60 eða 90 hörðum hylkjum.
- Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 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) 800 158 58

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

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

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārštāvniecība
Tel: +371 67450497

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenia/Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Viðauki IV

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um ósk um eins árs markaðsvernd

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Eins árs markaðsvernd**

CHMP fór yfir gögnin sem markaðsleyfishafinn lagði fram og tók tillit til ákvæða í grein 14(11) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og telur að nýja ábendingin feli í sér verulegan klínískan ávinning umfram fyrirbyggjandi meðferðarúræði eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.