

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/Hürthle-frumukrabbamein), sem er ífarandi staðbundið eða með meinvörpum, og svarar ekki meðferð með geislavirku joði.

Lifrarfrumukrabbamein (HCC)

LENVIMA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein (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 læknismeðferð (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 eiturvefnum 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 eiturvefningar koma fram.

Sérhæft (differentiated) skjaldkirtilskrabbamein (DTC)

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

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 eiturvefningar 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 sólarhringsskammti af lenvatiníbi hjá sjúklingum með DTC^a		
Skammtastig	Skammtur á sólarhring	Fjöldi hylkja
Ráðlagður sólarhringsskammtur	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 sólarhringsskammtur 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. Sólarhringsskammtinn 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 sólarhringsskammti 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.

Skammtaaðlögun 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 sólarhringsskammti af lenvantiníbi 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.

Tafla 4 Aukaverkanir sem krefjast skammtaaðlögunar lenvatinibs			
Aukaverkun	Alvarleiki	Aðgerð	Skammtaminnkun og meðferð með lenvatinibi hafin á ný
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.
Niðurgangur	3. stig	Meðferðarhlé	Gengur til baka að 0.-1. stigi eða upphafsgildi.
	4. stig (þrátt fyrir lækni meðferð)	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 lenvatiníbi 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 nánú eftirliti með heildaröryggi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2). Lenvatiníb 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 skömmtun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Frekari skammtaaðlögun 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 skammtaaðlögun 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.

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 skömmtun 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

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum 2 til <18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Lenvatinib er ekki ætlað börnum yngri en 2 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3).

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

Gleypa má lenvatinib-hylki í heilu lagi með vatni eða gefa sem dreifu sem er blönduð með því að setja heil(t) hylki í vatn, eplasafa eða mjólk. Dreifuna má gefa með inntöku eða magaslöngu. Ef dreifan er gefin með magaslöngu skal blanda hana með vatni (sjá kafla 6.6 um blöndun og gjöf dreifunnar).

Ef lenvatinib-dreifan er ekki notuð við blöndun má geyma hana í lokuðu íláti í kæli við 2°C til 8°C í allt að 24 klukkustundir. Eftir að dreifan hefur verið tekin úr kæli skal hrista hana í um 30 sekúndur fyrir notkun. Ef hún er ekki notuð innan 24 klukkustunda frá blöndun, skal farga dreifunni.

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 lenvatiníbi, venjulega snemma á meðferðartímabilinu (sjá kafla 4.8). Blóðþrýstingur þarf að vera vel meðhöndlaður áður en meðferð með lenvatiníbi er hafin og ef sjúklingar eru með þekkthan háan blóðþrýsting þurfa þeir að hafa verið á stöðugum skammti af blóðþrýstingslækkandi lyfi í að minnsta kosti 1 viku áður en þeir fá

meðferð með lenvatiníbi. Greint hefur verið frá alvarlegum fylgikvillum háþrýstings sem er ekki vel meðhöndlaður, þar á meðal rof á ósæð. Mikilvægt er að greina háan blóðþrýsting snemma og meðhöndla hann á árangursríkan hátt til þess að lágmarka þörf á því að gera hlé á lenvatiníbméðferð og minnka skammta. Hefja skal meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum strax og hár blóðþrýstingur hefur verið staðfestur. Blóðþrýsting skal mæla eftir einnar viku meðferð með lenvatiníbi, því næst á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina og svo mánaðarlega eftir það. Val á blóðþrýstingslækkandi lyfi skal vera einstaklingsbundið og fara eftir klínískum aðstæðum sjúklings og fylgja hefðbundinni læknisfræðilegri meðferð. Hjá einstaklingum sem hafa fram að þessu haft eðlilegan blóðþrýsting skal hefja meðferð með einu lyfi úr einum flokki blóðþrýstingslækkandi lyfja þegar hár blóðþrýstingur greinist. Hjá sjúklingum sem þegar eru á blóðþrýstingslækkandi lyfi má auka skammtinn af því blóðþrýstingslækkandi lyfi sem þeir eru á, ef það á við, eða bæta við einu eða fleiri lyfjum úr öðrum flokki blóðþrýstingslækkandi lyfja. Þegar nauðsynlegt er skal veita þá meðferð við 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 lenvatiníbi og hefjið meðferð við háþrýstingi ef hún er ekki þegar hafin EÐA Haldið áfram meðferð með lenvatiníbi og aukið skammtinn af núverandi háþrýstingsmeðferð eða hefjið viðbótarmeðferð við háþrýstingi
Slagbilsþrýstingur ≥ 160 mmHg eða Lagbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg þrátt fyrir hagstæðustu háþrýstingsmeðferð	1. Gerið hlé á meðferð með lenvatiníbi 2. Þegar slagbilsþrýstingur er ≤ 150 mmHg, lagbilsþrýstingur ≤ 95 mmHg, og sjúklingurinn hefur verið á stöðugum skammti af háþrýstingslyfi í að minnsta kosti 48 klst., haldið áfram meðferð með lenvatiníbi með minni skammti (sjá kafla 4.2)
Lífshættulegar afleiðingar (illkynja háþrýstingur, skerðing á taugastarfsemi eða háþrýstingskreppa)	Bráðra aðgerða er þörf. Hætta skal meðferð með lenvatiníbi og veita viðeigandi læknisfræðilega meðferð.

Slagæðargúlpar og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlpa og/eða flysjun 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 lenvatiníbi. 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 aspartatámínótransferasa (AST) og hækkun á bilirúbíni í blóði. Tilkynnt hefur verið um lifrabílu og bráða lifrabólgu ($< 1\%$ sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum með DTC á meðferð með lenvatiníbi. Tilvik lifrabílu voru yfirleitt hjá sjúklingum sem voru með ágengan sjúkdóm með meinvörpum.

Aukaverkanir sem tengjast lifur, þ.m.t. lifrarheilakvilli og lifrabilun (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 lifrabilun. Lifrarheilakvilli kom einnig oftast fram hjá sjúklingum 75 ára og eldri. Tilkynnt var um u.þ.b. helming tilvika lifrabilunar 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 lenvatiníbi 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 lifrabilun og lifrabólgu (<1%; sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum með EC sem fengu meðferð með lenvatiníbi og pembrolizumab.

Mælt er með nánun 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 lifrarstarfsemi, þ.m.t. lifrarheilakvilla. Ef um eiturvekanir 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 heilakvillaheilkenni (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 (heilaslag, 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 villivaxtakrabbamein 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 meltingarveg

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 hægjan 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 blóðmagnesiumlækkun auka hættuna á QT-lengingu og því skal hafa eftirlit með jafnvægi blóðsalta og leiðrétt 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.

Lenvatiníbi 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 sáragræðslu

Formlegar rannsóknir á áhrifum lenvatiníbs á sáragræðslu hafa ekki verið gerðar. Greint hefur verið frá seinkun sáragræðslu hjá sjúklingum sem fá lenvatiníbi. 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 sáragræðslu.

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, týrósínkínasahemla, 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 lenvatinibi 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).

Æxlislýsuheilkenni

Lenvatinib getur valdið æxlislýsuheilkenni sem kann að vera banvænt. Áhættuþættir fyrir æxlislýsuheilkenni eru meðal annars, en ekki bundnir við, mikið æxlisálag, skert nýrnastarfsemi sem fyrir er og vökvaskortur. Fylgjast skal vandlega með þessum sjúklingum og þeir meðhöndlaðir eins og við á og íhuga skal fyrirbyggjandi vökvagjöf.

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 lenvatinibi hjá asískum sjúklingum og öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lenvatinibs 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 paklitaxels 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 brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu forðast að verða þungaðar og verða að nota mjög örugga getnaðarvörn 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 eiturvefnum á fósturvísa 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 föstrið.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

Áhrif á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Hins vegar hafa eiturvekanir 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 jóði 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 dauðfyrninga var algengari hjá sjúklingum með HCC (8,7% með lenvatiníbi 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 lenvatiníbi væri hætt voru lifrarheilakvilli, þreyta, aukið bilirúbín í blóði, próteinmiga og lifrabilun.

EC

Rannsókn á öryggi lenvatiníbi 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%), raddtruflun (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 lenvatiníbi var hætt hjá 30,6% sjúklinga og meðferð með bæði lenvatiníbi 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 lenvatiníbi 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 lenvatiníbi vegna aukaverkana hjá 63,2% sjúklinga. Hlé var gert á meðferð með lenvatiníbi 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 lenvatiníbi voru háþrýstingur (12,6%), niðurgangur (11,5%), próteinmiga (7,2%), uppköst (7%), þreyta (5,7%) og minnkuð matarlyst (5,7%).

Skammtaminnkun lenvatiníbs vegna aukaverkana var gerð hjá 67,0% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar (komu fram hjá $\geq 5\%$ sjúklinga) sem leiddu til skammtaminnkunar lenvatiníbs 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 lenvatiníbs 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 hefði 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.

Tafla 6 Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá sjúklingum í meðferð með lenvatinibi [§]		
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 Hækkuð þéttni skjaldvakahormóns í blóði ^{*,‡}	Vanstarfsemi skjaldkirtils Hækkuð þéttni skjaldvakahormóns í blóði* Ofvirkni skjaldkirtils
Algengar		Nýrnaheittubarkarskerðing
Sjaldgæfar	Nýrnaheittubarkarskerðing	

Tafla 6 Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá sjúklingum í meðferð með lenvatiníbi [§]		
Flokkun eftir líffærum	Lenvatinib einlyfjameðferð	Samsett meðferð með pembrolizumab
(MedDRA fræðiorð)		
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	Of lágt kalsíum í blóði ^{*,‡}	Of lágt kalsíum í blóði ^{*,‡} Of lágt kalíum í blóði [‡]
	Of lágt kalíum í blóði [‡] Of hátt kólesteról í blóði ^{b,‡} Of lágt magnesíum í blóði ^{b,‡}	Of hátt kólesteról í blóði ^{b,‡}
	Þyngdartap	Of lágt magnesíum í blóði ^{b,‡}
	Minnkuð matarlyst	Þyngdartap Minnkuð matarlyst
Algengar	Vökvaskortur	Vökvaskortur
Mjög sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni [†]	Æxlislýsuheilkenni [†]
Geðræn vandamál		
Mjög algengar	Svefnleysi	
Algengar		Svefnleysi
Taugakerfi		
Mjög algengar	Sundl	Sundl
	Höfuðverkur	Höfuðverkur
	Bragðskynstruflun	Bragðskynstruflun
Algengar	Heilaslag [†]	
Sjaldgæfar	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni
	Lömun í einum útlím	Heilaslag [†]
	Skammvinn heilablóðþurrð	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,*,†}	Blæðing ^{d,*,†}
	Háþrýstingur ^{c,*} Lágur blóðþrýstingur	Háþrýstingur ^{c,*}
Algengar		Lágur blóðþrýstingur
Tíðni ekki þekkt	Slagæðargúlpar og flysjun slagæðar	

Tafla 6 Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá sjúklingum í meðferð með lenvatiníbi [§]		
Flokkun eftir líffærum	Lenvatinib einlyfjameðferð	Samsett meðferð með pembrolizumab
(MedDRA fræðiorð)		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Raddtruflun	Raddtruflun
Algengar	Lungnasegarek [†]	Lungnasegarek [†]
Sjaldgæfar	Loftbrjóst	Loftbrjóst
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Niðurgangur	Niðurgangur
	Verkir frá meltingarfærum og kviðverkir ^f	Verkir frá meltingarfærum og kviðverkir ^f
	Uppköst	Uppköst
	Ógleði	Ógleði
	Bólga í munni ^g	Bólga í munni ^g
	Verkur í munni ^h	Verkur í munni ^h
	Harðlífi	Harðlífi
	Meltingartruflanir	Munnþurrkur
	Munnþurrkur Hækkun lípasa [‡] Hækkun amýlasa [‡]	Hækkun lípasa Hækkun amýlasa [‡]
Algengar	Endaþarmsfistill	Brisbólga ⁱ
	Vindgangur	Vindgangur
	Rof í meltingarvegi	Meltingartruflanir
		Ristilbólga
		Rof í meltingarvegi
Sjaldgæfar	Brisbólga ⁱ Ristilbólga	Endaþarmsfistill
Lifur og gall		
Mjög algengar	Hækkun bilirúbíns í blóði ^{j,*‡} Of lágt albúmín í blóði ^{j,*‡} Hækkun alanín-amínótransferasa ^{*,‡}	Hækkun bílirúbíns í blóði ^{j,*‡} Of lágt albúmín í blóði ^{j,*‡} Hækkun alanín-amínótransferasa ^{*,‡}
	Hækkun aspartat-amínótransferasa ^{*,‡} Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði [‡] Hækkun gamma-glútamýltransferasa [‡]	Hækkun aspartat-amínótransferasa ^{*,‡} Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði [‡]
Algengar	Lifrabílan ^{k,*‡}	Gallblöðrubólga
	Lifrarheilakvilli ^{l,*‡}	Óeðlileg lifrarstarfsemi
	Óeðlileg lifrarstarfsemi	
	Gallblöðrubólga	Hækkun gamma-glútamýltransferasa
Sjaldgæfar	Skemmdir á lifrarfrumum/lifrabólga ^m	Lifrabílan ^{k,*‡} Lifrarheilakvilli ^{l,‡}
		Skemmdir á lifrarfrumum/lifrabólga ^m

Tafla 6 Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá sjúklingum í meðferð með lenvatiníbi [§]		
Flokkun eftir líffærum	Lenvatinib einlyfjameðferð	Samsett meðferð með pembrolizumab
(MedDRA fræðiorð)		
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Handa-fóta heilkenni	Handa-fóta heilkenni
	Útbrot	Útbrot
	Hármissir	
Algengar	Ofvöxtur í hornlagi húðþekju	Hármissir
Sjaldgæfar		Ofvöxtur í hornlagi húðþekju
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	Bakverkir	Bakverkur
	Liðverkir	Liðverkir
	Vöðvaverkir	Vöðvaverkir
	Verkur í útlím	Verkur í útlím
	Stoðkerfisverkir	
Algengar		Stoðkerfisverkir
Sjaldgæfar	Beindrep í kjálka	
Nýru og þvæfæri		
Mjög algengar	Próteinmiga [*]	Próteinmiga [*]
	Kreatínínhækkun í blóði [‡]	Kreatínínhækkun í blóði [‡]
Algengar	Nýrnabilun ^{n, *, †}	Nýrnabilun ^{n, *, †}
	Skert nýrnastarfsemi [*]	
	Hækkun þvæfnis í blóði	
Sjaldgæfar	Nýrungaheilkenni	Skert nýrnastarfsemi [*] Hækkun þvæfnis í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Þreyta	Þreyta
	Þróttleysi	Þróttleysi
	Bjúgur á útlímum	Bjúgur á útlímum
Algengar	Lasleiki	Lasleiki
Sjaldgæfar	Seinkuð sáragræðsla	Seinkuð sáragræðsla
Tíðni ekki þekkt	Fistill utan meltingarveg ^o	

§: 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 aukaverkunar“ 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. Hvítfrumnafeð felur í sér hvítfrumnafeð og fækkun hvítra blóðkorna. Eitilfrumnafeð felur í sér eitilfrumnafeð 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 endaþarmi, 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 hlébilsþrýsting, 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, hækkuð á bilirúbíni í blóði, gulu og hækkuð á tengdu bilirúbíni. Blóðalbúmínlækkun felur í sér blóðalbúmínlækkun og lækkun albúmíns í blóði.
- k: Lifrabíln felur í sér: lifrabíln, bráða lifrabíln og langvarandi lifrabíln.
- l: Lifrarheilakvilla felur í sér: lifrarheilakvilla, lifrardá, 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 aukaverkunar

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 hlébilsþrýstingi og hækkuðum blóðþrýstingi) hjá 72,8% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 16% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Miðgildi tímans fram að hækkuðum blóðþrýstingi 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 hlébilsþrýstingi og réttstöðuháþrýstingi) hjá 44,5% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi og 3. stigs háþrýstingur kom fram hjá 23,5%. Miðgildi tímans fram að hækkuðum blóðþrýstingi 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 hækkuðum blóðþrýstingi 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 lenvatinibi 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 lenvatinibi 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 lenvatinibi 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 lenvatinibi 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 lenvatinibi 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 lenvatinibi 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 lenvatinibi. Aukaverkanir af 3. stigi eða hærra komu fyrir hjá 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatinibi.

EC

Í 3. stigs rannsókn 309 (sjá kafla 5.1) kom nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi fyrir hjá 18,2% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatinibi 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 lenvatinibi 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 (ekki 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 albúmins í blóði (9,6% fyrir lenvatiníbi samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu) og hækkun á lifrarensímum, 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%) lifrabílnar sem öll leiddu til dauða. Eitt þeirra var hjá sjúklingi sem ekki var með nein meinvörp í lifur. Einnig var um að ræða eitt tilfelli 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 eiturveikunum á lifur, hækkun á bilirúbíni í blóði (14,9%), hækkun á aspartatamínótransferasa (13,7%), hækkun á alanínámínótransferasa (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 eiturveikunum á lifur komu fram var 6,4 vikur. Eiturveikanir á lifur af ≥ 3 . stigi komu fram hjá 26,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lenvatiníbi. Lifrabíln (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 eiturveikana á lifur af völdum lenvatiníbs og 4 (0,8%) dauðsföll í sorafeníð arminum. Aukaverkanir sem tengjast eiturveikunum 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 lifrabíln (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 eiturveikunum 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 eiturveikunum 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 $\geq 0,75\%$ hærri 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 endaþarmi (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 lenvatiníð 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 lenvatiníð 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 hærri 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 lenvatiníð, 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 tilviki.

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 tímapunktum 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).

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

Í rannsóknum 207, 216, 230 og 231 hjá börnum (sjá kafla 5.1) var heildaröryggi einlyfjameðferðar með lenvatiníbi eða samsettrar meðferðar með annað hvort ifosfamíði og etoposíði eða everolimus í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sem fengu meðferð með lenvatiníbi.

Hjá sjúklingum með beinsarkmein, sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, var oftast tilkynnt um loftbrjóst en hjá fullorðnum með DTC, HCC, RCC og EC. Í rannsókn 207, kom loftbrjóst fram hjá 6 sjúklingum (10,9%) sem fengu einlyfjameðferð með lenvatiníbi og 7 sjúklingum (16,7%) sem fengu meðferð með lenvatiníbi samhliða ifosfamíði og etoposíði. Í heild hættu 2 sjúklingar í rannsóknarmeðferðinni vegna loftbrjóst. Í rannsókn 230 var greint frá loftbrjósti hjá alls 14 sjúklingum (11 sjúklingar [28,2%] fengu meðferð með lenvatiníbi ásamt ifosfamíði og etoposíði og 3 sjúklingar [7,7%] fengu meðferð með ifosfamíði og etoposíði). Í rannsókn 216 var tilkynnt um loftbrjóst hjá 3 sjúklingum (4,7%) með Ewing-sarkmein, rákavöðvasarkmein og nýrakímsæxli; allir 3 sjúklingar höfðu meinvörp í lungum við upphaf meðferðar. Í rannsókn 231 var tilkynnt um loftbrjóst hjá 7 sjúklingum (5,5%) með snældufrumusarkmein, ósérhæfð sarkmein (undifferentiated sarcoma), rákavöðvasarkmein, illkynja taugaslíðursæxli í úttaug, liðslímusarkmein, snældufrumukrabbamein og illkynja beinmyndandi slímtrefjaæxli; allir 7 sjúklingar höfðu meinvörp í lungum eða grunnsjúkdóm í brjóstvegg eða fleiðruholi við upphaf meðferðar. Í rannsóknum 216, 230 og 231 hætti enginn sjúklingur meðferð vegna loftbrjóst. Tilvik loftbrjóst virtust aðallega tengjast meinvörpum í lungum og undirliggjandi sjúkdómi.

Í skammtaákvörðunarhópi sem fékk einlyfjameðferð í rannsókn 207 voru algengustu ($\geq 40\%$) tilkynntu aukaverkanirnar minnkuð matarlýst, niðurgangur, vanstarfsemi skjaldkirtils, uppköst, kviðverkir, hiti, háþrýstingur og þyngdartap; og í útvíkkuðum hópi sjúklinga með beinsarkmein, sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, sem fékk einlyfjameðferð voru algengustu ($\geq 40\%$) tilkynntu aukaverkanirnar minnkuð matarlýst, höfuðverkur, uppköst, vanstarfsemi skjaldkirtils og próteinmiga.

Í skammtaákvörðunarhópi sem fékk samsetta meðferð í rannsókn 207 voru algengustu ($\geq 50\%$) tilkynntu aukaverkanirnar uppköst, blóðleysi, ógleði, niðurgangur, vanstarfsemi skjaldkirtils, kviðverkir, liðverkir, blóðnasir, dauðkyrningafæð, hægðatregða, höfuðverkur og verkur í útlím; og í útvíkkuðum hópi sjúklinga sem fékk samsetta meðferð voru algengustu ($\geq 50\%$) tilkynntu aukaverkanirnar blóðleysi, ógleði, fækkun hvítra blóðkorna, niðurgangur, uppköst og fækkun blóðflagna.

Í fasa 1 (hópur til að ákvarða skammt í samsettri meðferð) í rannsókn 216 voru algengustu ($\geq 40\%$) tilkynntu aukaverkanirnar háþrýstingur, vanvirkni skjaldkirtils, þríglýseríðhækkun, kviðverkir og niðurgangur; í fasa 2 (útvíkkaður hópur í samsettri meðferð) voru algengustu ($\geq 35\%$) tilkynntu aukaverkanirnar þríglýseríðhækkun, próteinmiga, niðurgangur, fækkun eítílfrumna, fækkun hvítra blóðkorna, aukið kólestról í blóði, þreyta og blóðflagnafæð.

Í OLIE rannsókninni (rannsókn 230) voru algengustu ($\geq 35\%$) tilkynntu aukaverkanirnar vanstarfsemi skjaldkirtils, blóðleysi, ógleði, fækkun blóðflagna, próteinmiga, uppköst, bakverkur, dauðkyrningafæð ásamt hita, háþrýstingur, hægðatregða, niðurgangur, fækkun dauðkyrninga og sótthiti.

Í rannsókn 231 voru algengustu ($\geq 15\%$) tilkynntu aukaverkanirnar vanvirkni skjaldkirtils, háþrýstingur, próteinmiga, minnkuð matarlýst og blóðflagnafæð.

Aðrir sérstakir hópar

Aldraðir

DTC

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

HCC

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

Kyn

DTC

Hjá konum var hærri tíðni háprýstings (þ.m.t. háprýstings 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 háprýstings, þreytu, QT-bils lengingar á hjartalínuriti og hárloss. Hjá körlum var hærri tíðni (26,5%) raddtruflunar en hjá konum (12,3%), þyngdartaps og fækkunar blóðflagna. Lifrabilunartilvik komu eingöngu fram hjá karlkyns sjúklingum.

Kynþáttur

DTC

Hjá asískum sjúklingum var tíðni bjúgs á útlimum, háprýstings, 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 lenvatiníbs 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 daufkýrninga, fækkunar blóðflagna, fækkunar hvítra blóðkorna og handa-fóta heilkennis hærri en hjá hvítum sjúklingum, en tíðni þreytu, lifrarheilakvilla, bráðs nýrnaskaða, kvíða, þróttleysis, ógleði, blóðflagnafæðar og uppkasta var hærri hjá hvítum sjúklingum.

EC

Hjá asískum sjúklingum var tíðni blóðleysis, lasleika, fækkunar dauðkyrninga, 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 Ofskömmtnun

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 ofskömmtnun 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 ofskömmtnun lenvatinibs. Ef grunur leikur á ofskömmtnun, 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 týrósin-kínasa 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 týrósin-kínasa 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 lifrarfrumulínunum sem eru háðar virkjuðum FGFR-merkjum (signalling), sem rekja má til hömlunar á FGFR-merkjum af völdum lenvatinibs.

Lenvatinib fækkaði æxlistengdum átfrumum, fjölgaði virkjuðum frumudrepandi T-frumum og sýndi aukna virkni gegn æxlum í eingena músaræxlislíkönunum ásamt and PD-1 einklóna 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. hás 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-víðtaka í fætlufumum í gaulum.

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 lenvatiníbi á þeim tímapunkti 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 herra 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 lenvatiníbi 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 lenvatiníbi þegar aðalgreiningin á verkun fór fram.

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

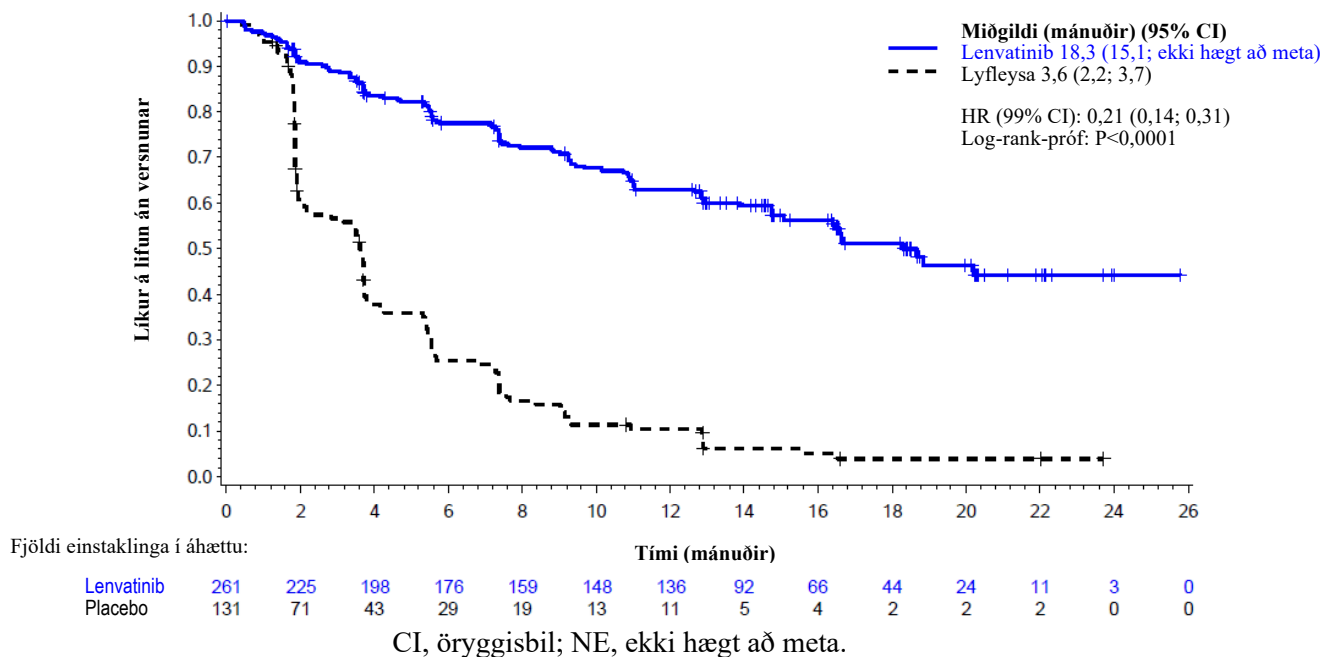
Miðgildi tímans fram að fyrstu skammtaminnkun var 2,8 mánuðir. Miðgildi tímans fram að hlutlægi svörun var 2,0 mánuðir (95% CI: 1,9; 3,5), en hins vegar kom svörunin fram á 30 dögum eða fyrr á 24 mg skammti hjá 70,4% sjúklinganna sem fengu fullkomna svörun eða hlutasvörun.

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 tölfræðilega 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 lenvatinib né hópinn sem víxlað var af lyfleysu.

Tafla 7 Niðurstöður varðandi verkun hjá DTC sjúklingum		
	Lenvatinib 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 (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Fjöldi versnana eða dauðsföll	76	88
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 (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Fjöldi versnana eða dauðsföll	31	25
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 hlutlægri 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



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 [líkamsþyngd í upphafi ≥ 60 kg] eða 8 mg [líkamsþyngd 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 hópunum 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%

- Fyrri 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 heildarlífur (OS). Lenvatinib var jafngilt (non-inferior) sorafenibi hvað varðar heildarlífur með HR = 0,92 [95% CI af (0,79; 1,06)] og miðgildi heildarlífunar 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				
Verkunarbreytta	Áhættuhlutfall ^{a, b} (95% CI)	P-gildi ^d	Miðgildi (95% CI) ^e	
			Lenvatinib (N=478)	Sorafenib (N=476)
Heildarlífur (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.

a: Áhættuhlutfall (HR) er fyrir lenvatinib samanborið við sorafenib, byggt á Cox-likani þar sem meðferðarhópur er þáttur.

b: 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).

c: Niðurstöður eru byggðar á staðfestri og óstaðfestri svörun.

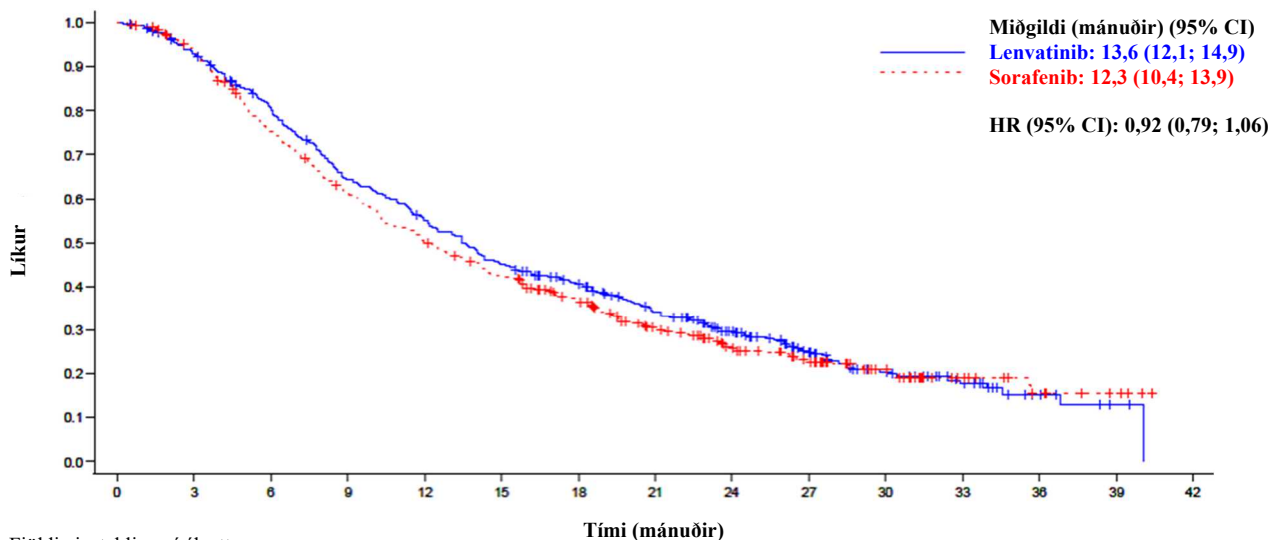
d: P-gildi er fyrir yfirburðarprófun lenvatinibs samanborið við sorafenib.

e: Fjórðungsmörk eru áætluð með Kaplan-Meier aðferðinni og 95% CI eru metin með alhæfðri Brookmeyer og Crowley aðferð.

f: Svörunarhlutfall (heildar- eða hlutasvörun)

g: 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 heildarlífur - HCC



Fjöldi einstaklinga í áhættu:

	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
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

- Lokadagsetning gagnasöfnunar = 13. nóvember 2016.
- Mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) fyrir áhættuhlutfall (HR: lenvatinib samanborið við sorafenib = 1,08).
- Miðgildi var áætlað með Kaplan-Meier aðferðinni og 95% öryggisbilið var byggt með alhæfðri Brookmeyer og Crowley aðferð.
- 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 lenvatiníbi í vil fram yfir sorafeníð, 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 lenvatiníð arminum og 3,7 mánuðir (Q1: 1,8, Q3: 7,4) í sorafeníð arminum.

Í báðum meðferðarörmunum í REFLECT rannsókninni var miðgildi heildarlífunar u.þ.b. 9 mánuðum lengra hjá einstaklingum sem fengu krabbameinsmeðferð eftir meðferðina heldur en hjá þeim sem fengu hana ekki. Í lenvatiníð arminum var miðgildi heildarlífunar 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 sorafeníð arminum var miðgildi heildarlífunar 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 heildarlífunar var u.þ.b. 2,5 mánuðum lengra í lenvatiníð arminum samanborið við sorafeníð arminn í báðum undirhópum einstaklinga (með eða án krabbameinsmeðferðar eftir meðferð).

Legslímukrabbamein

Verkun lenvatiníðs 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 platinulyfjameðferð, óháð kringumstæðum, þar á meðal með formeðferðum. Þátttakendur höfðu mögulega fengið allt að 2 meðferðir með platinulyfjum alls, svo lengi sem önnur var gefin sem formeðferð eða viðbótarmeðferð. Sjúklingar með legslímusarkmeið (þ.m.t. þekjuvefssarkmeið (carcinosarcoma)), og sjúklingar með virkan sjálfsofnæmissjúkdóm eða kvilla sem þarfnadist meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu misþörunarviðgerðar (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:

- lenvatiníð 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 lenvatiníði og pembrolizumabi hélt áfram þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1 viðmiðs, staðfest með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (*Blinded Independent Central Review* (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 lenvatiníð 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 lenvatiníð 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 lenvatiníbi var 6,9 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 26,8 mánuðir).

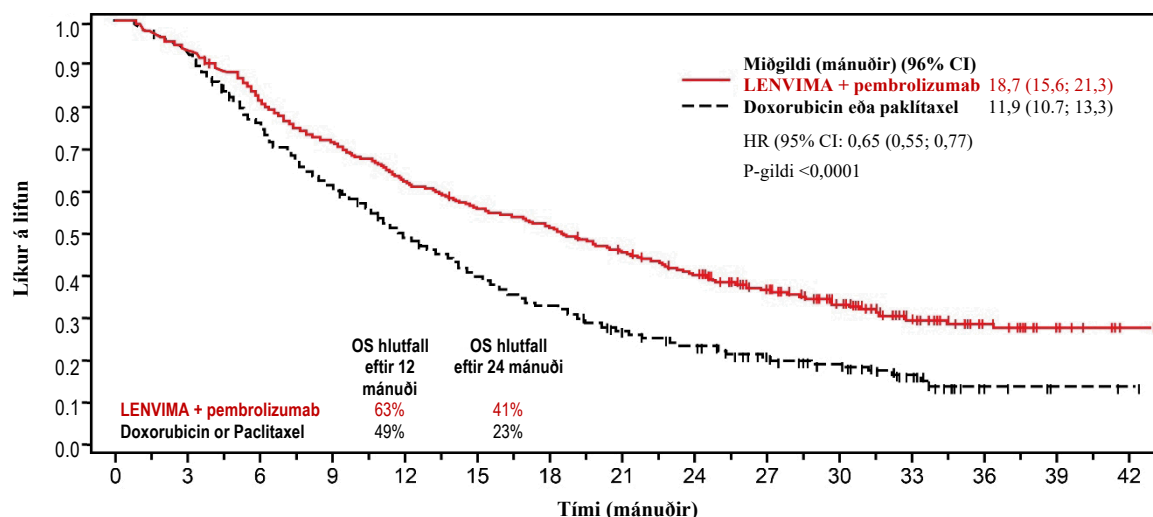
Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun (OS) og lifun án versnunar (samkvæmt BICR mati með RECIST 1.1). Aukaendapunktur verkunar var hlutfall heildarsvörunar samkvæmt BICR mati með RECIST 1.1. Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu, með miðgildi tíma eftirfylgni 11,4 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 26,9 mánuðir), sýndi rannsóknin tölfræðilega marktækt betri heildarlifun og lifun án versnunar hjá heildarþýðinu.

Niðurstöður verkunar eftir MMR undirhópum voru í samræmi við heildarniðurstöður rannsóknarinnar.

Fyrirfram skilgreind greining á heildarlifun með u.þ.b. 16 mánaða viðbótareftirfylgni úr milligreiningunni (miðgildi heildartíma eftirfylgni 14,7 mánuðir [á bilinu: 0,3 til 43,0 mánuðir]) var gerð án leiðréttingar fyrir fjölbreytileika. Í töflu 9 má sjá yfirlit yfir niðurstöður verkunar hjá öllu þýðinu. Kaplan-Meier ferla fyrir lokaheildarlifun má sjá á mynd 3 og Kaplan-Meier ferla fyrir milligreiningar á lifun án versnunar má sjá á mynd 4.

Tafla 9 Verkunarniðurstöður fyrir legslímukrabbamein í rannsókn 309		
Endapunktur	LENVIMA ásamt pembrolizumab N=411	Doxorubicin eða paklítaxel N=416
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilfelli	276 (67%)	329 (79%)
Miðgildi tíma í mánuðum (95% CI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Hættuhlutfall ^a (95% CI)	0,65 (0,55, 0,77)	
P-gildi ^b	<0,0001	
Lifun án versnunar^d		
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 ^c	<0,0001	
Hlutfall hlutlægrar svörunar^d		
Hlutfall heildarsvörunar ^e (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Fullkomin svörun	7%	3%
Hlutasvörun	25%	12%
P-gildi ^f	<0,0001	
Lengd svörunar^d		
Miðgildi tíma í mánuðum ^g (svið)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
a: Byggt á lagskiptu Cox aðhvarfslíkani b: Einhliða P-nafngildi byggt á lagskiptu log-rank prófi (lokagreining). Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu á heildarlifun með miðgildi tíma eftirfylgni 11,4 mánuðir (á bilinu: 0,3 til 26,9 mánuðir), náðist tölfræðilega marktækur yfirburður fyrir heildarlifun þegar samsetningin lenvatinib og pembrolizumab var borin saman við doxorubicin eða paklítaxel (HR: 0,62 [95%CI: 0,51; 0,75] P-gildi <0,0001). c: Einhliða P-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi d: Við fyrirfram skilgreinda milligreiningu e: Svörun: Besta hlutlæga svörun sem staðfest fullkomin svörun eða hlutasvörun f: Byggt á Miettinen og Nurminen aðferð lagskipt eftir ECOG frammistöðugildi, landsvæði og sögu um geislun á mjaðmagrind. g: Byggt á Kaplan-Meier áætlun		

Mynd 3 Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlífun í rannsókn 309*

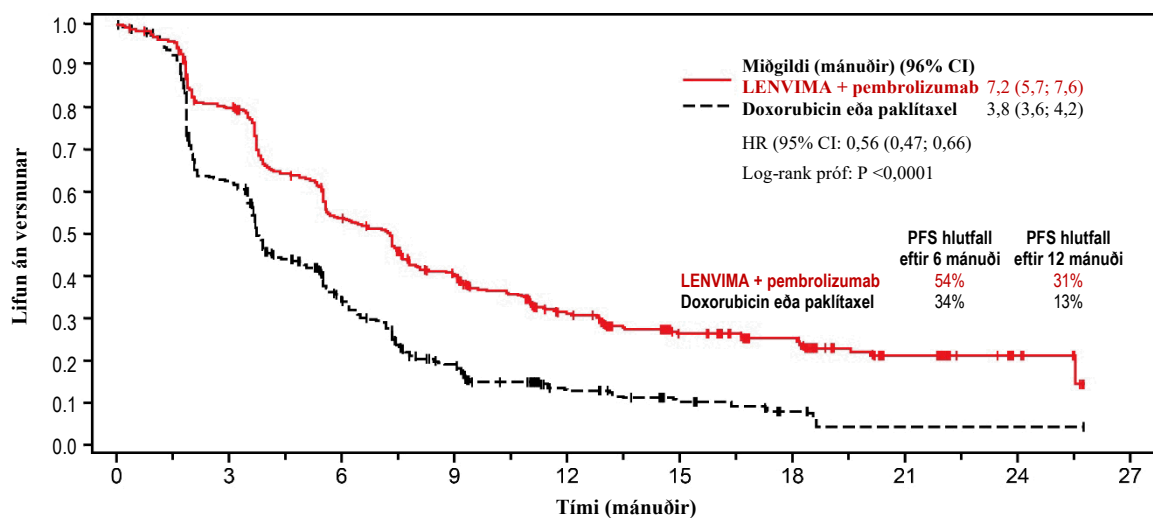


Fjöldi einstaklinga í áhættu:

LENVIMA + pembrolizumab	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doxorubicin eða paklitaxel	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

*Byggt á lokagreiningu samkvæmt skilgreindri aðferðarlýsingu

Mynd 4 Kaplan-Meier ferill fyrir lífun 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

Lenging á QT-bili

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

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á lenvatiníbi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við lifrarfrumukrabbameini (HCC) og legslímukrabbameini (EC) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Rannsóknir hjá börnum

Verkun lenvatiníbs var metin en ekki staðfest í fjórum opnum rannsóknum:

Rannsókn 207 var 1./2. stigs opin, fjölsetra skammtaákvörðunar- og verkunarrannsókn á lenvatiníbi sem einlyfjameðferð og í samsettri meðferð með ifosfamíði og etoposíði hjá börnum (á aldrinum 2 til < 18 ára; 2 til ≤ 25 ára fyrir beinsarkmein) með föst æxli sem voru endurkomin eða svöruðu ekki meðferð. Samtals tóku 97 sjúklingar þátt í rannsókninni. Hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með lenvatiníbi til að ákvarða skammtastærð voru skráðir 23 sjúklingar sem fengu lenvatinib til inntöku einu sinni á sólarhring, í 3 skammtastærðum (11, 14 eða 17 mg/m²). Hjá hópnum sem fékk lenvatinib í samsettri meðferð með ifosfamíði og etoposíði til að ákvarða skammtastærð voru samtals skráðir 22 sjúklingar sem fengu lenvatinib í 2 skammtastærðum (11 eða 14 mg/m²). Ráðlagður skammtur lenvatiníbs í einlyfjameðferð og í samsettri meðferð með ifosfamíði og etoposíði var ákvarðaður 14 mg/m² til inntöku einu sinni á sólarhring.

Hjá útvíkkaða hópnum sem fékk lenvatinib einlyfjameðferð með DTC sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, var aðalútkomumæling verkunar hlutlæg svörunartíðni (ORR; fullkomin svörun [CR] + hlutasvörun [PR]). Einn sjúklingur tók þátt og hann náði hlutasvörun. Bæði hjá hópnum sem fékk lenvatinib einlyfjameðferð og útvíkkaða hópnum sem fékk lenvatinib í samsettri meðferð með ifosfamíði og etoposíði með beinsarkmein sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, var aðalútkomumæling verkunar tíðni lifunar án versnunar eftir 4 mánuði (PFS-4); PFS-4 skv. tvíkosta mati hjá öllum 31 sjúklingi sem fékk einlyfjameðferð með lenvatiníbi var 29% (95%CI: 14,2; 48,0); PFS-4 skv. tvíkosta mati hjá öllum 20 sjúklingum í útvíkuðum hópi þeirra sem fengu lenvatinib í samsettri meðferð með ifosfamíði og etoposíði var 50% (95%CI: 27,2; 72,8).

Rannsókn 216 var fjölsetra, opin, einarma rannsókn í fasa 1/2 til að meta öryggi, þol og virkni gegn æxlum hjá lenvatiníbi þegar það ásamt everolimus er gefið börnum (og ungum fullorðnum ≤ 21 árs) með endurkomin eða þrálát föst meinvörp, þar með talið æxli í miðtaugakerfi. Alls voru 64 sjúklingar skráðir og hlutu meðferð. Í fasa 1 (samsett skammtaákvörðun) voru 23 sjúklingar skráðir og hlutu meðferð: 5 hlutu meðferð með skammtastærð -1 (lenvatinib 8 mg/m² og everolimus 3 mg/m²) og 18 með skammtastærð 1 (lenvatinib 11 mg/m² og everolimus 3 mg/m²). Ráðlagður skammtur samsettu lyfjanna var lenvatinib 11 mg/m² og everolimus 3 mg/m² einu sinni á dag. Í fasa 2 (samsett útvíkkun) var 41 sjúklingur skráður og hlaut meðferð með ráðlögðum skammti í eftirfarandi meðferðarhópum: Ewing-sarkmein (n = 10), rákavöðvasarkmein (n = 20) og langt gengið tróðæxli (n = 11). Aðalniðurstaða verkunar var hlutlæg svörunartíðni við viku 16 hjá matshæfum sjúklingum byggt á mati rannsóknaraðila samkvæmt RECIST v1.1 eða RANO (hjá sjúklingum með langt gengið tróðæxli). Hjá meðferðarhópnum með Ewing-sarkmein og langt gengið tróðæxli kom engin hlutlæg svörun fram; tvær hlutsvaranir komu fram í meðferðarhópnum með rákavöðvasarkmein og var hlutlæg svörunartíðni 10% (95% CI: 1,2, 31,7) við viku 16.

OLIE rannsóknin (rannsókn 230) var 2. stigs opin, fjölsetra, slembiröðuð samanburðarrannsókn hjá sjúklingum (á aldrinum 2 til ≤ 25 ára) með beinsarkmein sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð. Samtals var 81 sjúklingi slembiraðað í hlutfallinu 1:1 (78 fengu meðferð; 39 í hvorum meðferðarhópi) til að fá lenvatinib 14 mg/m² í samsettri meðferð með ifosfamíð 3.000 mg/m² og etoposíð 100 mg/m² (hópur A) eða með ifosfamíð 3.000 mg/m² og etoposíð 100 mg/m² (hópur B). Ifosfamíð og etoposíð var gefið í bláæð á dögum 1 til 3 í hverri 21-daga lotu í að hámarki 5 lotum. Meðferð með lenvatiníbi var heimiluð þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1 viðmiðs, staðfest með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (Blinded Independent Central Review (BICR)) eða óásætthanlegar eiturverkanir komu fram. Apalútkomumæling verkunar var lifun án versnunar með blinduðu, óháðu, miðlægu mati samkvæmt RECIST 1.1 viðmiði. Rannsóknin sýndi ekki fram á tölfraðilega marktækan mun á miðgildi lifunar án versnunar: 6,5 mánuðir (95%CI: 5,7; 8,2) fyrir lenvatinib í samsettri

meðferð með ifosfamíði og etoposíði samanborið við 5,5 mánuðir (95%CI: 2,9; 6,5) fyrir ifosfamíð og etoposíð (HR = 0,54 [95%CI: 0,27; 1,08]). Rannsókn 230 hafði ekki styrk til að greina tölfræðilega marktækan mun á heildarlífun. Áhættuhlutfall fyrir lenvatinib í samsettri meðferð með ifosfamíði og etoposíði samanborið við ísfosfamíð og etoposíð var 0,93 (95% CI: 0,53; 1,62) í lok rannsóknargreiningar en miðgildi heildarlífunar var í sömu röð 12,4 mánuðir (95% CI: 10,4; 19,8) samanborið við 17,2 mánuði (95% CI: 11,1; 22,3) og miðgildi heildartíma eftirfylgni var í sömu röð 24,1 mánuður og 29,5 mánuðir.

Rannsókn 231 er fjölsetra, opin rannsókn í fasa 2 þar sem mismunandi krabbamein með sömu stökkbreytingu eru rannsökuð (basket study) til að meta virkni gegn æxlum og öryggi lenvatinibs hjá börnum, unglingum og ungu fólki á aldursbilinu 2 til ≤ 21 árs með endurkomin eða þrálát föst meinvörp, þar með talið Ewing-sarkmein, rákavöðvasarkmein og langt gengið tróðæxli. Alls voru 127 sjúklingar skráðir og hlutu meðferð með ráðlögðum skammti af lenvatinibi (14 mg/m²) í eftirfarandi meðferðarhópum: Ewing-sarkmein (n = 9), rákavöðvasarkmein (n = 17), langt gengið tróðæxli (n = 8) og önnur föst æxli (n = 9 í hópunum dreift miðtróðaræxli, mænukímfrumuæxli og heila- og mænuþelsæxli; öll önnur föst æxli n = 66) Aðalniðurstaða verkunar var hlutlæg svörunartíðni við viku 16 hjá matshæfum sjúklingum byggt á mati rannsóknaraðila samkvæmt RECIST v1.1 eða RANO (hjá sjúklingum með langt gengið tróðæxli). Hjá meðferðarhópunum með langt gengið tróðæxli, dreift miðtróðaræxli, mænukímfrumuæxli eða heila- og mænuþelsæxli kom engin hlutlæg svörun fram. Tvær hlutsvaranir komu fram í bæði meðferðarhópnum með Ewing-sarkmein og rákavöðvasarkmein og var hlutlæg svörunartíðni í sömu röð 22,2% (95% CI: 2,8, 60,0) og 11,8% (95% CI: 1,5, 36,4) við viku 16. Fimm hlutsvaranir (hjá sjúklingum með liðslímusarkmein [n = 2], sérstaka gerð af blóðæðaæxli (kaposiform hemangioendothelioma) [n = 1], nýrakímæxli [n = 1] og nýrafrumkrabbamein [n = 1]) komu fram meðal allra annarra fastra æxla og því var hlutlæg svörunartíðni 7,7% (95% CI: 2,5, 17,0) við viku 16.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafræðilegar 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 α 1-sýruglýkóprótein og γ -glóbúlín.

In vitro var blóðþéttni/plasmapéttnihlutfallið 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 útflæðisdælu fyrir gallsölt (BSEP).

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

Umbrot

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

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

Í plasmasýnum sem tekin voru allt að 24 klst. eftir lyfjagjöf voru 97% geislavirkni í plasma samkvæmt geislaalitriti (radiochromatograms) frá lenvatinibi en 2,5% til viðbótar frá M2 umbrotsefninu. Samkvæmt AUC_(0-∞) voru 60% heildargeislavirkinnar í plasma og 64% heildargeislavirkinnar í blóði frá lenvatinibi.

Niðurstöður rannsóknar hjá mönnum á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance/excretion study) sýna að umfang umbrots lenvatinibs er mikið hjá mönnum. Meginumbrotsleiðirnar sem greindar voru hjá mönnum voru oxun fyrir tilstilli aldehyðoxíðasa, demetýlering fyrir tilstilli CYP3A4, glútaþíónsamtinging með brotthvarfi O-arýlhópsins (klórphenýlhlutans) og samsetningar þessara umbrotsleiða ásamt frekari umbrotum (t.d. glúkúrónsamtingingu, vatnsrofi glútaþíónhlutans, niðurbroti sýsteinhlutans og endurröðun sameinda innan sýsteinýlglýsíns 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 $IC_{50} > 50 \times C_{\max}$, 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

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

Eftir að 6 sjúklingum með föst æxli var gefið geislamerkt lenvatinib komu u.þ.b. tveir þriðju af geislamerkingunni fram í hægðum og u.þ.b. 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_{0-1} 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

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá börnum 2 til 12 ára, þ.m.t. gögn frá 3 börnum á aldrinum 2 til < 3 ára, 28 börnum á aldrinum ≥ 3 til < 6 ára og 89 börnum á aldrinum 6 til ≤ 12 ára í öllu rannsóknarferlinu með lenvatinib hjá börnum, hafði líkamsþyngd áhrif á úthreinsun eftir inntöku (CL/F) en ekki aldur. Útsetning sem var spáð með tilliti til flatarmáls undir ferli við jafnvægi (AUSs) hjá börnum sem fengu 14 mg/m² var svipuð og hjá fullorðnum sem fengu fastan 24 mg skammt. Í þessum rannsóknum sást enginn augljós munur á lyfjahlvörfum virka innihaldsefnisins lenvatinibs meðal barna (2 – 12 ára), unglunga og ungra fullorðinna sjúklinga með æxlistegundir sem voru

rannsakaðar, en gögn hjá börnum eru of takmörkuð til að hægt sé að draga afgerandi ályktanir (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknunum á endurteknum skömmtum (í allt að 39 vikur) olli lenvatinib eiturefnafræðilegum breytingum í ýmsum líffærum og vefjum í tengslum við þau lyfjafræðilegu áhrif lenvatinibs sem gert er ráð fyrir, þ.m.t. 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 drepri í slagæðum, hrörnun í miðhjúpi, eða blæðingu) á slagæðum hjá rottum, hundum og cynomolgus öpum. Hækkuð gildi transamínasa ásamt einkennum um eiturvekanir á lifur sáust einnig hjá rottum, hundum og öpum. Í lok 4 vikna afturbatímabils sást að eiturefnafræðilegu breytingarnar voru afturkræfar í öllum dýrategundunum sem rannsakaðar voru.

Eiturvekanir á erfðæfni

Lenvatinib hefur ekki eiturvekanir á erfðæfni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lenvatinibs.

Eiturvekanir 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 fösturvísa og vanskapana hjá rottum (ytri einkenna hjá föstrum og missmíðar beinagrindar) við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning (samkvæmt AUC) við hámarksskammt sem þolist hjá mönnum, og kaninum (ytri einkenna hjá föstrum og missmíðar innýfla eða beinagrindar) við útsetningu sem er minni en klínísk útsetning (miðað við líkamsyfirborð; mg/m²) við hámarksskammt sem þolist hjá mönnum. Þessar niðurstöður sýna að lenvatinib getur valdið vansköpunum, líklega tengdum lyfjafræðilegri virkni lenvatinibs sem lyfs gegn æðamyndun.

Lenvatinib og umbrotsefni þess útskiljast í mjólk hjá rottum.

Rannsóknir á eiturvekunum hjá ungum dýrum

Dauðsföll voru skammtatakmörkandi 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.

Eiturvekanir 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 sáust fyrir hjá ungu rottunum við 10 mg/kg samanborið við fullorðnar rottur sem fengu sömu skammta. Vaxtarskerðing, síðkomin seinkun líkamlegs þroska og skemmdir sem raktar voru til lyfjafræðilegra áhrifa (framtennur, lærleggur [vaxtarlínur], nýru, nýrnahettur, og skeifugörn) sáust einnig hjá ungum rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kalsíumkarbónat

Mannitól

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 Geymslupól

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.

Blöndun og gjöf dreifu:

- Blandið dreifuna í vatni, eplasafa eða mjólk. Ef dreifan er gefin með magaslöngu skal blanda hana með vatni.
- Setjið ávísaðan skammt af hylkjum (allt að 5 hylki) í lítið ílát (sem rúmar um 20 ml (4 tsk.)) eða munngjafarsprautu (20 ml); ekki brjóta eða mylja hylkin.

- Bætið 3 ml af vökva í ílátið eða munngjafarsprautuna. Bíðið í 10 mínútur þar til hylkisskelin (ytra lagið) leysist upp, hrærið svo eða hristið blönduna í 3 mínútur þar til hylkin eru að fullu uppleyst.
 - Ef munngjafarsprauta er notuð skal setja lok á sprautuna, fjarlægja stimpilinn og nota aðra sprautu eða kvarðaðan dropateljara til að bæta vökvanum í fyrstu sprautuna og setja svo stimpilinn aftur á fyrir blöndun.
- Gefið allt innihald ílátsins eða munngjafarsprautunnar. Gefa má dreifuna beint úr ílátinu inn í munn eða úr munngjafarsprautu beint í munn eða með magaslöngu.
- Næst skal bæta öðrum 2 ml af vökva í ílátið eða munngjafarsprautuna með annarri sprautu eða dropateljara, hræra eða hrista og gefa. Endurtakið þetta skref minnst tvisvar eða þar til engar sjáanlegar leifar sjást, til að tryggja að allt lyfið sé tekið inn.

Athugið: Samrýmanleiki hefur verið staðfestur fyrir pólýprópýlensprautur og magaslöngur sem eru minnst 5 Fr í þvermál (pólývínýlklóríð- eða pólýúretanslöngur), minnst 6 Fr í þvermál (sílikonslöngur) og allt að 16 Fr í þvermál fyrir pólývínýlklóríð-, pólýúretan- eða sílikonslöngur.

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 FYLGISEÐILL

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. HJÁLPAEFNI**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. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

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. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

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. FYLGISEÐILL

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 ágengum 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 munni, tönnum og/eða kjálka, bólgu eða sár í munnholi, doða eða tilfinningu um þyngsli 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 (beindrepí) 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 hættu 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.

Ástand sem þú þarft að vera á varðbergi fyrir

Meðan á meðferð við krabbameini stendur getur niðurbrot æxlisfrunna valdið losun efna út í blóðið sem getur leitt til ýmissa fylgikvilla sem kallast sameiginlega æxlislýsuheilkenni. Þetta getur valdið breytingum í nýrum og verið lífshættulegt. Læknirinn mun fylgjast með þessu og kann að setja þig á meðferð til að minnka hættuna. Segðu lækningum strax frá því ef þú finnur fyrir einkennum æxlislýsuheilkennis (sjá kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir).

Börn og unglingar

Sem stendur er ekki mælt með notkun LENVIMA hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LENVIMA

Látið lækinn 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 brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, 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.
- Til að forðast útsetningu fyrir innihaldi hylkjanna skal ekki opna hylkin.
- Gleypa skal hylkin í heilu lagi með vatni. Ef þú getur ekki gleypst hylkin heil má útbúa vökvablöndu með vatni, eplasafa eða mjólk. Gefa má vökvablönduna inn um munn eða með magaslöngu. Ef vökvablandan er gefin með magaslöngu skal útbúa hana með vatni. Ef vökvablandan er ekki notuð þegar hún er blönduð má geyma hana í lokuðu íláti í kæli við 2 °C

til 8 °C í allt að 24 klukkustundir. Hristið vökvablönduna í 30 sekúndur eftir að hún er tekin úr kæli. Ef vökvablandan er ekki notuð innan 24 klukkustunda frá blöndun skal farga henni.

Blöndun og gjöf vökvablöndu:

- Setjið ávísaðan skammt af heilum hylkjum (allt að 5 hylki) í lítið ílát (sem rúmar um 20 ml (4 tsk.)) eða munngjafarsprautu (20 ml); ekki brjóta eða mylja hylkin.
 - Bætið 3 ml af vökva í ílátið eða munngjafarsprautuna. Bíðið í 10 mínútur þar til hylkisshellin (ytra lagið) leysist upp, hrærið svo eða hristið blönduna í 3 mínútur þar til hylkin eru að fullu uppleyst.
 - Ef vökvablandan er blönduð í munngjafarsprautu skal setja lok á sprautuna, fjarlægja stimpilinn og nota aðra sprautu eða dropateljara til að bæta vökvanum í fyrstu sprautuna og setja svo stimpilinn aftur á fyrir blöndun.
 - Drekkið vökvablönduna úr ílátinu eða notið munngjafarsprautu til að taka hana inn um munn eða í gegnum magaslöngu.
 - Næst skal bæta öðrum 2 ml af vökva í ílátið eða munngjafarsprautuna með annarri sprautu eða dropateljara, hræra eða hrista og taka vökvablönduna inn. Endurtakið þetta skref minnst tvisvar eða þar til engin merki sjást um blönduna, til að tryggja að allt lyfið sé tekið inn.
- Taka skal hylkin á um það bil sama tíma á hverjum degi.

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 umbúðir 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 lækniinn 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, svæinn höfuðverkur, krampi, rugl, talörðugleikar, sjóntruflanir eða svimi - þetta geta verið merki um heillaslag, 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, tjórukenndar 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).
- Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, sinadráttur, flog, skýjað þvag og þreyta. Þessi einkenni geta verið einkenni fylgikvilla sem stafa af niðurbrotsefnum deyjandi krabbameinsfrumna og kallast æxlislýsuheilkenni.

Láttu lækninn 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 ságræðslu
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á magnesíum í blóði (lágt), kólesteróli (hátt) og skjaldkirtilsörvandi hormóni (hátt)
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á nýrnastarfsemi og nýrnabilun
- hækkan lípasa og amýlasa (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
- uppbemba eða aukinn vindgangur
- áhrif á hjarta eða blóðtappar í lungum (öndunarerfiðleikar, brjóstverkur) eða öðrum líffærum
- lifrabíln
- syfja, ringlun, léleg einbeiting, skert meðvitund sem geta verið merki um lifrabíln
- lasleiki
- bólga í gallblöðrunni
- heilaslag
- endaparmsfistill (lítil göng sem myndast milli endaparms og húðarinnar í kring)

- gat (rof) á maga eða görnum

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 brisinu
- vandamál með sárgræðslu
- beinskemmdir í kjálka (beindrep)
- bólga í ristli (ristilbólga)
- minnkuð seyting hormóna sem myndast í nýrnahettum

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Æxlislýsuheilkenni

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 sárgræðslu
- 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
- hækkun amýlasa (ensím sem tekur þátt í meltingunni)
- hækkun lípasa (meltingarensím)
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknar á lifrarstarfsemi
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknar 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 brisnu
- uppbemba eða aukinn vindgangur
- meltingartruflanir
- gallblöðrubólga
- hárlos
- nýrnabilun
- lasleiki
- bólga í ristli (ristilbólga)
- minnkuð seyting hormóna sem myndast í nýrnahettum
- gat (rof) á maga eða görnum

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 (lítil 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 sáragræðslu

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Æxlislýsuheilkenni

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á 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 frárennslislagnir 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 járnóxið (E172) og rautt járnóxið (E172). Prentblekið inniheldur gljálakk, svart járnóxið (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 álpynnulokun 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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība

Tel: +371 67450497

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>.