

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisplyx 4 mg kovat kapselit
Kisplyx 10 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kisplyx 4 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg lenvatinibia (mesilaattina).

Kisplyx 10 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg lenvatinibia (mesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kisplyx 4 mg kovat kapselit

Kellertävän punainen runko ja kellertävän punainen kansi. Pituus on noin 14,3 mm. Kanteen on merkitty mustalla musteella "C" ja runkoon "LENV 4 mg".

Kisplyx 10 mg kovat kapselit

Keltainen runko ja kellertävän punainen kansi. Pituus on noin 14,3 mm. Kanteen on merkitty mustalla musteella "C" ja runkoon "LENV 10 mg".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kisplyx-valmiste on tarkoitettu aikuispotilaiden pitkälle edenneen munuaissyövän (RCC) hoitoon:

- yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa ensilinjan hoitona (ks. kohta 5.1)
- yhdistelmänä everolimuusin kanssa yhden aikaisemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistuvan täsmähoidon (VEGF-täsmähoidon) jälkeen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa ja sitä pitää valvoa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta syöpähoidoista.

Annostus

Kisplyx yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa ensilinjan hoitona

Suosittelun lenvatinibiannos on 20 mg (kaksi 10 mg:n kapselia) suun kautta kerran päivässä yhdistettynä 30 minuutin laskimoinfuusiona 3 viikon välein annettavan 200 mg:n pembrolitsumabiannoksen tai 6 viikon välein annettavan 400 mg:n pembrolitsumabiannoksen kanssa. Lenvatinibin vuorokausiannosta säädetään tarpeen mukaan annosten ja toksisuuksien hallintaa koskevan suunnitelman mukaisesti. Lenvatinibihoitoa jatketaan taudin etenemiseen asti tai kunnes

ilmenee jokin ei-hyväksyttävissä oleva toksisuus. Pembrolitsumabihoitoa jatketaan taudin etenemiseen asti, kunnes ilmenee jokin ei-hyväksyttävissä oleva toksisuus, tai pembrolitsumabihoidolle määritellyn enimmäiskeston ajan.

Katso täydelliset pembrolitsumabin annostelua koskevat tiedot pembrolitsumabivalmisteen valmisteyhteenvedosta.

Kisplyx yhdistelmänä everolimuusin kanssa toisen linjan hoitona

Lenvatinibin suositeltu vuorokausiannos on 18 mg (yksi 10 mg:n kapseli ja kaksi 4 mg:n kapselia) suun kautta kerran päivässä yhdessä kerran päivässä otettavan 5 mg:n everolimuusiannoksen kanssa. Lenvatinibin, ja tarvittaessa everolimuusin, vuorokausiannosta säädetään tarpeen mukaan annostusohjelman ja toksisuutta koskevan hoitosuunnitelman mukaisesti.

Katso täydelliset everolimuusin annostelua koskevat tiedot everolimuusivalmisteen valmisteyhteenvedosta.

Jos potilas unohtaa lenvatinibiannoksen eikä ota sitä 12 tunnin sisällä, annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan tavanomaisena ajankohtana.

Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin siitä on kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Lenvatinibiannoksen säätäminen ja hoidon lopettaminen

Haittavaikutusten hoitaminen saattaa edellyttää lenvatinibihoidon keskeyttämistä, annostuksen muuttamista tai yhdistelmähoidon lopettamista (ks. kohta 4.4). Lievät tai keskivaikeat (asteen 1 tai 2) haittavaikutukset eivät yleensä vaadi lenvatinibihoidon keskeyttämistä, paitsi jos ne ovat optimaalisesta hoidosta huolimatta sietämättömiä potilaalle.

Vaikea-asteiset (asteen 3) tai sietämättömät haittavaikutukset edellyttävät lenvatinibihoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes vaikutukset lieventyvät asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle.

Pahoinvoinnin, oksentelun ja ripulin optimaalinen lääkinällinen hoito tulee aloittaa ennen kuin lenvatinibihoito keskeytetään tai annosta pienennetään. Maha-suolikanavaan kohdistuvat toksisuudet on hoidettava aktiivisesti, jotta munuaisten toiminnan heikentymisen tai vajaatoiminnan riski vähenee (ks. kohta 4.4).

Jos toksisuuden oletetaan liittyvän lenvatinibiin (ks. taulukko 2), hoitoa pitää haittavaikutusten lievennyttyä/parannuttua asteeseen 0–1 tai lähtötilanteen tasolle jatkaa pienemmällä annoksella taulukon 1 suosituksen mukaisesti.

Taulukko 1 Lenvatinibin suositellun vuorokausiannoksen muuttaminen^a

	Lenvatinibiannos yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa	Lenvatinibiannos yhdistelmänä everolimuusin kanssa
Suosittelun vuorokausiannos	20 mg suun kautta kerran päivässä (kaksi 10 mg:n kapselia)	18 mg suun kautta kerran päivässä (yksi 10 mg:n kapseli + kaksi 4 mg:n kapselia)
Ensimmäinen annoksen pienentäminen	14 mg suun kautta kerran päivässä (yksi 10 mg:n kapseli + yksi 4 mg:n kapseli)	14 mg suun kautta kerran päivässä (yksi 10 mg:n kapseli + yksi 4 mg:n kapseli)
Toinen annoksen pienentäminen	10 mg suun kautta kerran päivässä (yksi 10 mg:n kapseli)	10 mg suun kautta kerran päivässä (yksi 10 mg:n kapseli)
Kolmas annoksen pienentäminen	8 mg suun kautta kerran päivässä (kaksi 4 mg:n kapselia)	8 mg suun kautta kerran päivässä (kaksi 4 mg:n kapselia)

^a Alle 8 mg:n annoksista on vain rajallisesti tietoja

Jos lenvatinibia käytetään yhdessä pembrolitsumabin kanssa, jommankumman tai molempien lääkkeiden käyttö on tarvittaessa keskeytettävä. Lenvatinibin käyttö on tarpeen mukaan joko

keskeytettävä, lääkkeen annosta pienennettävä tai hoito lopetettava. Pembrolitsumabin käyttö on keskeytettävä tai hoito lopetettava pembrolitsumabin valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti. Pembrolitsumabiannoksen pienentämistä ei suositella.

Jos toksisuuden oletetaan liittyvän everolimuusiin, hoito pitää keskeyttää, annostus pienentää annettavaksi joka toinen päivä tai hoito lopettaa (ks. annoksen muuttamista koskevat suositukset tiettyjen haittavaikutusten yhteydessä everolimuusin valmisteyhteenvedosta).

Jos toksisuuden oletetaan liittyvän sekä lenvatinibiiniin että everolimuusiin, lenvatinibiinistä pitää pienentää (ks. taulukko 1) ennen everolimuusiannoksen pienentämistä.

Jos potilaalla on hengenvaarallisia (esim. asteen 4) haittavaikutuksia, kaikki hoidot on lopetettava. Jos poikkeavien laboratorioarvojen ei kuitenkaan katsota aiheuttavan hengenvaaraa, ne täytyy hoitaa vaikeina (esim. asteen 3) haittavaikutuksina.

Haittavaikutusten asteet perustuvat NCI:n (National Cancer Institute) CTCAE-luokitukseen (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Taulukko 2 Haittavaikutukset, jotka edellyttävät lenvatinibiinistä annoksen muuttamista

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Toimenpide	Annoksen pienentäminen ja lenvatinibiinistä annoksen jatkaminen
Hypertensio	Aste 3 (optimaalisesta verenpaineestä huolimatta)	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0, 1 tai 2. Ks. yksityiskohtaiset ohjeet taulukosta 3 kohdassa 4.4.
	Aste 4	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Proteinuria	≥ 2 g / 24 tuntia	Keskeytys	Lieventyessä tasolle < 2 g / 24 tuntia.
Nefroottinen oireyhtymä	-----	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Munuaistoiminnan heikentyminen tai munuaisten vajaatoiminta	Aste 3	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4*	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Sydämen vajaatoiminta	Aste 3	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä (PRES) / reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia-oireyhtymä (RPLS)	Mikä tahansa vaikeusaste	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0 tai 1 voidaan harkita jatkamista pienennetyllä annoksella.
Maksatoksisuus	Aste 3	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4*	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Valtimo-tromboemboliat	Mikä tahansa vaikeusaste	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Verenvuoto	Aste 3	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0 tai 1.
	Aste 4	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Maha-suolikanavan puhkeama tai fisteli	Aste 3	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4	Lopetus	Ei pidä jatkaa
Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli	Aste 4	Lopetus	Ei pidä jatkaa
QT-ajan pidentyminen	> 500 ms	Keskeytys	Lieventyessä tasolle < 480 ms tai lähtötilanteen tasolle.

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Toimenpide	Annoksen pienentäminen ja lenvatinibioidon jatkaminen
Ripuli	Aste 3	Keskeytys	Lieventyessä asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle.
	Aste 4 (lääkinnällisestä hoidosta huolimatta)	Lopetus	Ei pidä jatkaa

*Jos asteen 4 poikkeavien laboratorioarvojen ei katsota aiheuttavan hengenvaaraa, ne voidaan hoitaa vaikeina (esim. asteen 3) haittavaikutuksina

Erityisryhmät

Tiedot lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidosta kertyneestä kliinisestä kokemuksesta löytyvät kohdasta 4.8.

Lenvatinibin siedettävyyttä vaikuttaa olevan tavallista huonompi lähtötilanteessa hypertensiosta tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä, ≥ 65 -vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.8).

Useimmista erityisryhmistä ei ole lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa koskevia tietoja. Seuraavat tiedot perustuvat kliiniseen kokemukseen erilaistunutta kilpirauhaskarsinoma sairastaville potilaille annetusta lenvatinibimonoterapiasta (erilaistunut kilpirauhaskarsinoma, ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenvedo).

Kaikkien potilaiden, paitsi vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (ks. jäljempänä), hoito pitää aloittaa suositusannoksella 20 mg lenvatinibia päivässä yhdessä pembrolitsumabin kanssa tai 18 mg lenvatinibia ja 5 mg everolimuusia kerran päivässä käyttöaiheen mukaan, minkä jälkeen annosta säädetään edelleen yksilöllisesti siedettävyyden perusteella.

Hypertensiopotilaat

Verenpaineen on ennen lenvatinibihoitoa oltava hyvässä hoitotasapainossa, ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tietoja lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidosta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on vain rajallisesti. Yhdistelmähoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan perusteella, jos potilaalla on lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg lenvatinibia kerran päivässä. Tarkista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellut pembrolitsumabiannokset pembrolitsumabin valmisteyhteenvedosta. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisesti siedettävyyden mukaan. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on syytä antaa yhdistelmähoitoa vain, jos hyödyn oletetaan olevan riskiä suurempi (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavissa lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa koskevia tietoja. Yhdistelmähoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan perusteella, jos potilaalla on lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg lenvatinibia kerran päivässä yhdistelmänä everolimuusin valmisteyhteenvedossa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellun everolimuusiannoksen kanssa. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisesti siedettävyyden mukaan. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on syytä antaa yhdistelmähoitoa vain, jos hyödyn oletetaan olevan riskiä suurempi (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa munuaisten toiminnan perusteella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

suositeltu aloitusannos on 10 mg lenvatinibia kerran päivässä. Tarkista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pembrolitsumabi- tai everolimuusiannokset pembrolitsumabin tai everolimuusin valmisteyhteenedosta. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisesti siedettävyyden mukaan. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten lenvatinibia ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella. Käytöstä ≥ 75 -vuotiaille potilaille on vähän tietoa (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Lenvatinibin turvallisuutta ja tehoa 2 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Lenvatinibia ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille eläinkokeissa havaittujen turvallisuutta koskevien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohta 5.3).

Etninen alkuperä

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa rodun perusteella (ks. kohta 5.2). Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdassa 4.8.

Alle 60 kg painavat potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa kehon painon perusteella. Lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoidosta alle 60 kg painavilla, pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastavilla potilailla on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.8).

Toimintakykyluokka

Potilaita, joiden ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 2 tai suurempi, ei otettu mukaan munuaissyöpää sairastaville potilaille tehtyyn tutkimukseen 205 (ks. kohta 5.1). Potilaita, joiden KPS (Karnofskyn toimintakykyluokka) oli < 70, ei otettu mukaan tutkimukseen 307 (CLEAR). Hyöty-haitta-suhdetta ei ole arvioitu näillä potilailla.

Antotapa

Lenvatinibi otetaan suun kautta. Kapselit pitää ottaa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Potilasta hoitava henkilö ei saa avata kapselia, jotta vältetään toistuva altistuminen kapselin sisällölle.

Lenvatinibikapselit voidaan niellä kokonaisina veden kanssa tai ne voidaan antaa suspensiona liuottamalla kokonainen kapseli tai kokonaiset kapselit veteen, omenamehuun tai maitoon. Suspensio voidaan antaa suun kautta tai ravitsemusletkun kautta. Jos suspensio annetaan ravitsemusletkun kautta, se on valmistettava veteen (ks. kohta 6.6, Suspension valmistus ja anto).

Jos lenvatinibisuspensiota ei käytetä valmistusajankohtana, sitä voidaan säilyttää peitetyssä astiassa kylmässä 2–8 °C:ssa enintään 24 tuntia. Kun suspensio otetaan jääkaapista, sitä on ravisteltava noin 30 sekunnin ajan ennen käyttöä. Jos suspensiota ei anneta 24 tunnin kuluessa, se on hävitettävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypertensio

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu hypertensiota, jota on yleensä esiintynyt hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8). Verenpaineen on ennen lenvatinibihoitoa oltava hyvässä hoitotasapainossa. Jos potilaalla tiedetään olevan korkea verenpaine, potilasta on hoidettava vakiintuneella verenpainelääkeannoksella vähintään 1 viikon ajan ennen lenvatinibihoitoa. Vakavia huonossa hoitotasapainossa olevan hypertension aiheuttamia komplikaatioita, mukaan lukien aortan dissekaatioita, on raportoitu. Hypertension varhainen havaitseminen ja tehokas hoito ovat tärkeitä, jotta lenvatinibihoiton keskeyttämisen ja annoksen pienentämisen tarve voidaan minimoida. Verenpainelääkitys on aloitettava heti, kun kohonnut verenpaine varmistuu. Verenpaine pitää mitata 1 viikon lenvatinibihoiton jälkeen, ja sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisten 2 kuukauden ajan, ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa. Verenpainelääkitys pitää valita yksilöllisesti potilaan kliinisen tilanteen ja tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos aiemmin normotensioivisella potilaalla havaitaan kohonnut verenpaine, aloitetaan monoterapia yhden verenpainelääkeryhmän lääkkeellä. Jos potilas käyttää verenpainelääkitystä jo ennestään, nykyisen lääkevalmisteen annosta voidaan suurentaa, jos se on asianmukaista, tai hoitoon voidaan lisätä yksi tai useampi jonkin toisen verenpainelääkeryhmän valmiste. Hoida hypertensiota tarvittaessa taulukon 3 suositusten mukaisesti.

Taulukko 3 Hypertension hoitosuositus

Verenpaine	Suosittelut toimenpiteet
Systolinen verenpaine $\geq 140 - < 160$ mmHg tai diastolinen verenpaine $\geq 90 - < 100$ mmHg	Jatka lenvatinibihoitoa ja aloita verenpainelääkitys, jos sitä ei ole vielä aloitettu. TAI Jatka lenvatinibihoitoa ja suurena nykyisen verenpainelääkkeen annosta tai lisää hoitoon uusi verenpainelääke.
Systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg optimaalisesta verenpainelääkityksestä huolimatta	1. Keskeytä lenvatinibihoito. 2. Kun systolinen verenpaine on ≤ 150 mmHg, diastolinen verenpaine ≤ 95 mmHg ja potilas on käyttänyt verenpainelääkitystä vakioannoksina vähintään 48 tunnin ajan, jatka lenvatinibihoitoa pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).
Hengenvaaralliset seuraukset (pahanlaatuinen hypertensio, neurologiset puutosoireet tai hypertensiivinen kriisi)	Kiireelliset hoitotoimenpiteet ovat aiheellisia. Lopeta lenvatinibihoito ja aloita asianmukainen lääketieteellinen hoito.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen lenvatinibihoiton aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä lenvatinibihoiton aikana sekä yhden kuukauden ajan sen päättymisestä (ks. kohta 4.6). Tällä hetkellä ei tiedetä, lisääkö lenvatinibi tromboembolisten tapahtumien riskiä, kun sitä käytetään yhdessä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

Proteinuria

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu proteinuriaa, jota on yleensä esiintynyt hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8). Virtsan proteiinipitoisuutta pitää seurata säännöllisesti. Jos proteinuria on virtsan liuskatestillä mitattuna $\geq 2+$, hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Lenvatinibia käyttävillä potilailla on raportoitu

nefroottista oireyhtymää. Lenvatinibihoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu nefroottinen oireyhtymä.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikentyminen

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaistoiminnan heikentymistä ja munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Ensisijainen havaittu riskitekijä oli maha-suolikanavan toksisuudesta johtuva elimistön kuivuminen ja/tai hypovolemia. Maha-suolikanavan toksisuutta on hoidettava aktiivisesti, jotta munuaistoiminnan heikentymisen tai munuaisten vajaatoiminnan riski pienenee. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, sillä yhdistelmähoito saattaa lisätä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden lenvatinibihoidon aloitusannosta pitää muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Sydämen toimintahäiriöt

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoimintaa (< 1 %) ja vasemman kammion ejektiofraktion pienentymistä (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava sydämen dekompensoitumisen kliinisten oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, sillä hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) / Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu PRES:iä (tunnetaan myös lyhenteellä RPLS) (< 1 %; ks. kohta 4.8). PRES on neurologinen sairaus, joka voi ilmetä päänsärkynä, kouristuskohtauksina, letargiana, sekavuutena, psyykkisen toiminnan muutoksina, sokeutena tai muina näköön liittyvinä tai neurologisina häiriöinä. Lievää tai keskivaikeaa hypertensiota voi esiintyä. Magneettikuvaus on välttämätön PRES-diagnoosin varmistamiseksi. Verenpaine pitää hoitaa asianmukaisin menetelmin (ks. kohta 4.4, Hypertensio). Jos potilaalla on PRES-oireyhtymän löydöksiä tai oireita, saattaa olla tarpeen keskeyttää hoito, muuttaa annosta tai lopettaa hoito (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla yleisimmin raportoidut maksaan liittyvät haittavaikutukset olivat suurentuneet alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja veren bilirubiinipitoisuudet. Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu maksan vajaatoimintaa ja akuuttia maksatulehdusta (< 1 %; ks. kohta 4.8). Maksan vajaatoimintaa raportoitiin yleensä potilailla, joilla oli eteneviä maksametastaaseja. Maksan toimintakokeet pitää tehdä ennen hoidon aloittamista, ja sen jälkeen 2 viikon välein ensimmäisten 2 kuukauden ajan ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa. Jos potilaalla on maksatoksisuutta, saattaa olla tarpeen keskeyttää hoito, muuttaa annosta tai lopettaa hoito (ks. kohta 4.2).

Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden lenvatinibihoidon aloitusannosta tulee muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Valtimotromboemboliat

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu valtimotromboembolioita (aivoverisuonitapahtumia, ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä ja sydäninfarkteja, ks. kohta 4.8). Lenvatinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut valtimotromboembolia hoitoa edeltävän 6 kuukauden aikana, joten tämän potilasryhmän hoidossa pitää olla varovainen. Hoitopäätöksen pitää perustua potilaan hyöty-riskisuhteen yksilölliseen arviointiin. Lenvatinibihoito on lopetettava valtimotromboembolisen tapahtuman jälkeen.

Verenvuoto

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia kasvaimen liittyviä verenvuotoja, mukaan lukien kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana vakavia ja kuolemaan johtaneita kaulavaltimon verenvuotoja esiintyi useammin niillä potilailla, joilla oli erilaistumaton kilpirauhaskarsinooma, kuin niillä potilailla, joilla oli erilaistunut kilpirauhaskarsinooma tai muita kasvaintyyppisiä. Kasvaimen suuriin verisuoniin (esim. kaulavaltimoon) tunkeutumisen/infiltraation aste tulee ottaa huomioon lenvatinibioidon aikaansaaman kasvaimen kutistumiseen/nekroosiin liittyvän vaikean verenvuodon mahdollisen riskin vuoksi. Jotkin verenvuototapaukset ovat aiheutuneet sekundaarisesti kasvaimen kutistumisesta ja fistelin muodostumisesta esim. henkitorven ja ruokatorven välille. Kuolemaan johtanutta kallonsisäistä verenvuotoa on raportoitu joillakin potilailla, joista osalla oli ja osalla ei ollut aivometastaaseja. Verenvuotoa muualla kuin aivoissa (esim. henkitorvessa, vatsaontelossa, keuhkoissa) on myös raportoitu.

Verenvuodon ilmaantuessa saattaa olla tarpeen keskeyttää hoito, muuttaa annosta tai lopettaa hoito (ks. kohta 4.2, taulukko 2).

Maha-suolikanavan puhkeama ja fistelin muodostuminen

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu maha-suolikanavan puhkeamia ja fisteleitä (ks. kohta 4.8). Maha-suolikanavan puhkeamia ja fisteleitä esiintyi useimmiten potilailla, joilla oli riskitekijöitä, kuten aiempi leikkaus tai aiemmin saatu sädehoito. Maha-suolikanavan puhkeaman tai fistelin ilmaantuessa saattaa olla tarpeen keskeyttää hoito, muuttaa annosta tai lopettaa hoito (ks. kohta 4.2).

Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla saattaa olla tavallista suurempi fistelien kehittymisen riski. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on havaittu myös maha-suolikanavan ulkopuolisten fistelien muodostumista tai suurentumista (esim. henkitorvessa, henki- ja ruokatorven välillä, ruokatorvessa, ihossa, naisten sukupuolielimissä). Myös ilmarintaa on raportoitu, ja sen yhteydessä on saattanut joskus esiintyä selkeää näyttöä bronkopleuraalisesta fistelistä. Kasvaimen regression tai nekroosin yhteydessä on joskus raportoitu fisteleitä ja ilmarintaa. Aiempi leikkaus- ja sädehoito saattavat olla myötävaikuttavia riskitekijöitä. Myös keuhkometastaasit saattavat lisätä ilmarinnan riskiä. Pahenemisen välttämiseksi lenvatinibihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on fisteli, ja lenvatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan fisteli, joka on yhteydessä ruokatorveen, henkitorveen tai keuhkoputkiin, tai mikä tahansa asteen 4 fisteli (ks. kohta 4.2); lenvatinibioidon keskeyttämisestä tai annoksen pienentämisestä muiden tapahtumien hoidon yhteydessä on rajallisesti tietoa, mutta pahentumista on joissakin tapauksissa havaittu, minkä vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa. Lenvatinibi saattaa vaikuttaa negatiivisesti haavojen paranemisprosessiin, kuten muutkin saman luokan lääkkeineet.

QT-ajan pidentyminen

QT/QTc-ajan pidentymistä raportoitiin yleisemmin lenvatinibihoitoa saavilla kuin lumelääkettä saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kaikkien potilaiden sydämen sähkökäyrää pitää seurata ja kiinnittää erityisesti huomiota niihin potilaisiin, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika, kongesttiivista sydämen vajaatoimintaa, bradyarytmiaa tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mukaan lukien luokkien Ia ja III rytmihäiriölääkkeitä. Lenvatinibihoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy asteen yli 500 ms:n QT-ajan pidentymä. Lenvatinibihoitoa jatketaan pienemmällä annoksella, kun QTc-ajan pidentymä on lieventynyt < 480 ms:iin tai lähtötilanteen tasolle.

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia, lisäävät QT-ajan pidentymisen riskiä, joten mahdolliset elektrolyyttihäiriöt pitää selvittää ja korjata kaikilla potilailla ennen hoidon alkamista. EKG:n ja elektrolyyttien (magnesium, kalium ja kalsium) seuranta

säännöllisin väliajoin hoidon aikana on harkittava. Veren kalsiumpitoisuutta pitää seurata vähintään kerran kuukaudessa ja puuttuva kalsium korvata tarvittaessa lenvatinibihoidon aikana. Lenvatinibihoito pitää tarvittaessa keskeyttää tai annosta pienentää riippuen vaikeusasteesta, mahdollisista EKG-muutoksista ja hypokalsemian jatkumisesta.

Tyreotropiinin suppression heikentyminen / kilpirauhasen toimintahäiriöt

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Kilpirauhasen toimintaa pitää seurata ennen lenvatinibihoidon aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon ajan. Kilpirauhasen vajaatoiminta pitää hoitaa normaalin hoitokäytännön mukaisesti eutyreoosin ylläpitämiseksi.

Lenvatinibi heikentää eksogeenista kilpirauhasen suppressiota (ks. kohta 4.8). Tyreotropiinipitoisuutta (TSH) pitää seurata säännöllisesti, ja kilpirauhashormonin antoa on säädettävä asianmukaisen tyreotropiinipitoisuuden saavuttamiseksi potilaan hoitotavoitteen mukaisesti.

Ripuli

Ripulia on raportoitu yleisesti lenvatinibihoitoa saavilla potilailla, yleensä hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8). Ripulin lääkinällinen hoito pitää aloittaa nopeasti, jotta elimistön kuivuminen vältetään. Jos asteen 4 ripuli jatkuu lääkinällisestä hoidosta huolimatta, lenvatinibihoito pitää lopettaa.

Haavojen paranemisen komplikaatiot

Tutkimuksia erityisesti lenvatinibin vaikutuksista haavojen paranemiseen ei ole tehty. Lenvatinibia saavilla potilailla on raportoitu heikentyntä haavojen paranemista. Lenvatinibihoidon väliaikaista keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joille tehdään suuria leikkauksia. Lenvatinibihoidon uudelleenaloittamisen ajankohdasta suuren leikkauksen jälkeen on niukasti kliinistä kokemusta. Siksi lenvatinibihoidon uudelleenaloittamispäätöksen tulisi perustua kliiniseen arvioon riittävästä haavan paranemisesta leikkauksen jälkeen.

Leuan luukuolio

Lenvatinibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu leuan luukuoliotapauksia. Joitain tapauksia havaittiin potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet tai saivat samanaikaista luuston antiresorptiivista hoitoa ja/tai muita angiogeneesin estäjiä, kuten bevasitumabia, tyrosiinikinaasin estäjiä tai mTOR-estäjiä. Käytettäessä lenvatinibia on siis noudatettava varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti antiresorptiivisen hoidon ja/tai muiden angiogeneesin estäjien kanssa tai niiden jälkeen.

Invasiiviset hammastoimenpiteet ovat tunnistettu riskitekijä. Ennen lenvatinibihoitoa on harkittava hammastutkimusta ja asianmukaista ennaltaehkäisevää hammashoitoa. Invasiivisia hammastoimenpiteitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tai saavat parhaillaan laskimonsisäisiä bisfosfonaatteja (ks. kohta 4.8).

Erityisryhmät

Valmisteen käytöstä potilaille, jotka ovat etniseltä alkuperältään muita kuin valkoihoisia tai aasialaisia, sekä vähintään 75-vuotiaille potilaille on vähän tietoa. Lenvatinibin käytössä näille potilasryhmille pitää olla varovainen, sillä aasialaiset ja iäkkäät potilaat sietävät lenvatinibia huonommin (ks. kohta 4.8).

Lenvatinibin käytöstä välittömästi sorafenibin tai muiden syöpähoitojen jälkeen ei ole tietoja. Lisääntyvän toksisuuden riski on mahdollinen, jos hoitojen välinen aika ei ole riittävä. Kliinisissä tutkimuksissa lyhyin hoitojen välinen aika oli 4 viikkoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus lenvatinibiin

Solunsalpaajat

Lenvatinibin, karboplatiinin ja paklitakselin samanaikaisella annolla ei ole merkittävää vaikutusta näiden kolmen aineen farmakokinetiikkaan. Lisäksi munuaissyöpää sairastavilla potilailla everolimuusin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi lenvatinibin farmakokinetiikkaan.

Lenvatinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A4:n substraatit

Syöpäpotilailla tehty, lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittänyt kliininen tutkimus osoitti, että midatsolaamin (herkkä CYP3A:n ja P-gp:n substraatti) pitoisuudet plasmassa eivät muuttuneet lenvatinibin vaikutuksesta. Lisäksi munuaissyöpää sairastavilla potilailla lenvatinibin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi everolimuusin farmakokinetiikkaan. Lenvatinibin ja muiden CYP3A4:n/P-gp:n substraattien välillä ei siis ole odotettavissa merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko lenvatinibi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Sen vuoksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää käyttää lisäehkäisynä estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tulemista ja käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä lenvatinibihoidon aikana sekä vähintään kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko lenvatinibi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Siksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää käyttää lisäehkäisynä estemenetelmää.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja lenvatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Lenvatinibi oli rotille ja kaniineille annettuna alkiotoksinen ja teratogeeninen (ks. kohta 5.3).

Lenvatinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä ja ellei äidin hoitotarvetta ja sikiöön kohdistuvia riskejä ole arvioitu huolellisesti.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lenvatinibi ihmisen rintamaitoon. Lenvatinibi ja sen metaboliitit erittyvät rottaemojen maitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen tai imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, ja lenvatinibi on siksi vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vaikutuksia ihmiselle ei tunneta. Kivesten ja munasarjojen toksisuutta on kuitenkin havaittu rotilla, koirilla ja apinoilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lenvatinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn sen haittavaikutusten, kuten väsymyksen ja huimauksen, vuoksi. Jos potilaalla esiintyy näitä oireita, ajamisessa ja koneiden käytössä on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lenvatinibin turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin 497:stä munuaissyöpää sairastavasta potilaasta, jotka saivat lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmää mukaan lukien tutkimus 307 (CLEAR); yhdistetyt tiedot 623:sta munuaissyöpää sairastavasta potilaasta, jotka saivat lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmää; 458:sta erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavasta potilaasta sekä 496:sta maksasolukarsinoomaa sairastavasta potilaasta, jotka saivat lenvatinibimonoterapiaa.

Lenvatinibi yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa munuaissyövän hoidossa

Lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili perustuu 497:stä munuaissyöpää sairastavasta potilaasta saatuihin tietoihin. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (joita esiintyi ≥ 30 %:lla potilaista) olivat ripuli (61,8 %), hypertensio (51,5 %), väsymys (47,1 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (45,1 %), ruokahalun heikentyminen (42,1 %), pahoinvointi (39,6 %), suutulehdus (36,6 %), proteinuria (33,0 %), dysfonia (32,8 %) ja nivelsärky (32,4 %).

Yleisimmät vaikea-asteiset (asteen ≥ 3) haittavaikutukset (≥ 5 %) olivat hypertensio (26,2 %), lipaasipitoisuuden suureneminen (12,9 %), ripuli (9,5 %), proteinuria (8,0 %), amylaasipitoisuuden suureneminen (7,6 %), painon lasku (7,2 %) ja väsymys (5,2 %).

Potilaista 33,4 % lopetti lenvatinibin, pembrolitsumabin tai molempien käytön haittavaikutuksen takia: 23,7 % lopetti lenvatinibin käytön ja 12,9 % molempien lääkkeiden käytön. Yleisimpiä (≥ 1 %) lenvatinibin, pembrolitsumabin tai molempien käytön lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat sydäninfarkti (2,4 %), ripuli (2,0 %), proteinuria (1,8 %) ja ihottuma (1,4 %). Yleisimpiä (≥ 1 %) lenvatinibin käytön lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat sydäninfarkti (2,2 %), proteinuria (1,8 %) ja ripuli (1,0 %).

Potilaista 80,1 % keskeytti lenvatinibin, pembrolitsumabin tai molempien käytön haittavaikutuksen takia: 75,3 % keskeytti lenvatinibin käytön ja 38,6 % molempien lääkkeiden käytön. Lenvatinibin annosta pienennettiin 68,4 %:lla potilaista. Yleisimpiä (≥ 5 %) lenvatinibin annoksen pienentämiseen tai käytön keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat ripuli (25,6 %), hypertensio (16,1 %), proteinuria (13,7 %), väsymys (13,1 %), ruokahalun heikentyminen (10,9 %), palmoplantaarinen erytrodysestesia (käsi-jalkaoireyhtymä) (10,7 %), pahoinvointi (9,7 %), voimattomuus (6,6 %), suutulehdus (6,2 %), lipaasipitoisuuden suureneminen (5,6 %) ja oksentelu (5,6 %).

Lenvatinibi yhdistelmänä everolimuusin kanssa munuaissyövän hoidossa

Lenvatinibin turvallisuusprofiili yhdistelmänä everolimuusin kanssa käytettäessä perustuu 623 potilaan tietoihin.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (esiintyivät ≥ 30 %:lla potilaista) olivat ripuli (69,0 %), väsymys (41,9 %), hypertensio (41,7 %), ruokahalun heikentyminen (41,6 %), suutulehdus (40,6 %), pahoinvointi (38,8 %), proteinuria (34,2 %), oksentelu (32,7 %) ja painon lasku (31,3 %). Yleisimmät (≥ 5 %) vaikeat (asteen ≥ 3) haittavaikutukset olivat hypertensio (19,3 %), ripuli (13,8 %), proteinuria (8,8 %), väsymys (7,1 %), ruokahalun heikentyminen (6,3 %) ja painon lasku (5,8 %).

Lenvatinibi- tai everolimuusihoito tai kummatkin oli lopetettava haittavaikutuksen vuoksi 27,0 %:lla potilaista; 21,7 %:lla lenvatinibiryhmässä ja 18,7 %:lla molempia lääkkeitä saaneessa ryhmässä. Yleisimmät (≥ 1 %) lenvatinibi- tai everolimuusihoitoon tai kummankin hoidon lopettamiseen

johtaneet haittavaikutukset olivat proteinuria (2,7 %), ripuli (1,0 %) ja ruokahalun heikentyminen (1,0 %). Lenvatinibihoiton lopettamiseen yleisimmin (≥ 1 %) johtanut haittavaikutus oli proteinuria (2,1 %).

Lenvatinibi- tai everolimuusihoito tai kummatkin hoidot oli keskeytettävä haittavaikutuksen vuoksi 82,2 %:lla potilaista. Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibihoito keskeytettiin 74,3 %:lla ja molemmat lääkehoidot 71,9 %:lla potilaista. Yleisimmät (≥ 5 %) lenvatinibi- tai everolimuusihoiton tai kummankin hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat ripuli (30,4 %), väsymys (15,3 %), proteinuria (14,7 %), ruokahalun heikentyminen (13,4 %), suutulehdus (13,2 %), pahoinvointi (10,9 %), oksentelu (10,2 %), hypertensio (9,2 %), voimattomuus (7,9 %), verihiutalemäärän pieneneminen (5,7 %) ja painon lasku (5,1 %).

Haittavaikutusten luettelo

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja lenvatinibin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4. Lenvatinibin tai muiden yhdistelmähoiton osana käytettävien lääkkeiden tunnettuja haittavaikutuksia voi esiintyä hoidon aikana, kun näitä lääkevalmisteita käytetään yhdistelmähoitona, vaikka kyseisiä haittavaikutuksia ei olisikaan ilmoitettu yhdistelmähoiton kliinisissä tutkimuksissa.

Lisätietoja lenvatinibin yhdistelmähoiton turvallisuudesta, ks. käytettävän yhdistelmähoiton toisen lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset[§]

Elinjärjestelmä (MedDRA-luokitus)	Lenvatinibimonoterapia	Yhdistelmähoito everolimuusin kanssa	Yhdistelmähoito pembrolitsumabin kanssa
Infektiot			
Hyvin yleinen	Virtsatieinfektio		
Yleinen		Virtsatieinfektio	Virtsatieinfektio
Melko harvinainen	Välilihan absessi	Välilihan absessi	Välilihan absessi
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen	Trombosytopenia [‡] Lymfopenia [‡] Leukopenia [‡] Neutropenia [‡]	Trombosytopenia [‡] Lymfopenia [‡] Leukopenia [‡] Neutropenia [‡]	Trombosytopenia [‡] Lymfopenia [‡] Leukopenia [‡] Neutropenia [‡]
Melko harvinainen	Pernainfarkti		
Umpieritys			
Hyvin yleinen	Kilpirauhasen vajaatoiminta* Veren tyreotropiinipitoisuuden suureneminen* [‡]	Kilpirauhasen vajaatoiminta* Veren tyreotropiinipitoisuuden suureneminen* [‡]	Kilpirauhasen vajaatoiminta* Veren tyreotropiinipitoisuuden suureneminen* [‡]
Yleinen			Lisämunuaisen vajaatoiminta
Melko harvinainen	Lisämunuaisen vajaatoiminta	Lisämunuaisen vajaatoiminta	

Elinjärjestelmä (MedDRA-luokitus)	Lenvatinibimonoterapia	Yhdistelmähoito everolimuusin kanssa	Yhdistelmähoito pembrolitsumabin kanssa
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	Hypokalsemia ^{*,‡} Hypokalemia [‡] Hypomagnesemia [‡] Hyperkolesterolemia [‡] Painon lasku Ruokahalun heikentyminen	Hypokalsemia [‡] Hypokalemia [‡] Hypomagnesemia [‡] Hyperkolesterolemia ^{*, ‡} Painon lasku Ruokahalun heikentyminen	Hypokalsemia [‡] Hypokalemia [‡] Hypomagnesemia [‡] Hyperkolesterolemia ^{*,‡} Painon lasku Ruokahalun heikentyminen
Yleinen	Elimistön kuivuminen	Elimistön kuivuminen	Elimistön kuivuminen
Psyykkiset häiriöt			
Hyvin yleinen	Unettomuus	Unettomuus	Unettomuus
Hermosto			
Hyvin yleinen	Huimaus Päänsärky Makuhäiriö	Päänsärky Makuhäiriö	Huimaus Päänsärky Makuhäiriö
Yleinen	Aivoverisuonitapahtuma [†]	Huimaus	
Melko harvinainen	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä Monopareesi Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	Aivoverisuonitapahtuma [†] Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	Aivoverisuonitapahtuma Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
Sydän			
Yleinen	Sydäninfarkti ^{a,†} Sydämen vajaatoiminta QT-ajan pidentymä sydänsähkökäyrässä Ejektiofraktion pienentyminen	Sydäninfarkti ^{a,†} Sydämen vajaatoiminta [†] QT-ajan pidentymä sydänsähkökäyrässä	Sydäninfarkti ^a QT-ajan pidentymä sydänsähkökäyrässä
Melko harvinainen		Ejektiofraktion pienentyminen	Sydämen vajaatoiminta [†] Ejektiofraktion pienentyminen
Verisuonisto			
Hyvin yleinen	Verenvuoto ^{b,*,†} Hypertensio ^{c,*} Hypotensio	Verenvuoto ^{b,*,†} Hypertensio ^{c,*}	Verenvuoto ^{b,*,†} Hypertensio ^{c,*}
Yleinen		Hypotensio	Hypotensio
Tuntematon	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hyvin yleinen	Dysfonia	Dysfonia	Dysfonia
Yleinen	Keuhkoembolia [†]	Keuhkoembolia Ilmarinta	Keuhkoembolia
Melko harvinainen	Ilmarinta		Ilmarinta
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Ripuli [*] Vatsakipu ja maha- suolikanavan kipu ^d Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus ^e Suukipu ^f Ummetus Dyspepsia Suun kuivuminen Lipaasipitoisuuden nousu [‡] Amylaasipitoisuuden nousu [‡]	Ripuli [*] Vatsakipu ja maha- suolikanavan kipu ^d Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus ^e Suukipu ^f Ummetus Dyspepsia Lipaasipitoisuuden nousu [‡] Amylaasipitoisuuden nousu [‡]	Ripuli [*] Vatsakipu ja maha- suolikanavan kipu ^d Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus ^e Suukipu ^f Ummetus Dyspepsia Suun kuivuminen Lipaasipitoisuuden nousu [‡] Amylaasipitoisuuden nousu [‡]

Elinjärjestelmä (MedDRA-luokitus)	Lenvatinibimonoterapia	Yhdistelmähoito everolimuusin kanssa	Yhdistelmähoito pembrolitsumabin kanssa
Yleinen	Peräaukon fisteli Ilmavaivat Mahasuolikanavan puhkeama	Suun kuivuminen Ilmavaivat Mahasuolikanavan puhkeama	Haimatulehdus ^g Colitis Ilmavaivat Mahasuolikanavan puhkeama
Melko harvinainen	Haimatulehdus ^g Paksusuolen tulehdus	Haimatulehdus ^g Peräaukon fisteli Paksusuolen tulehdus	Peräaukon fisteli
Maksa ja sappi			
Hyvin yleinen	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu ^{*,‡} Hypoalbuminemia ^{*,‡} Alaniiniaminotransferaasipitoisuuden nousu ^{*,‡} Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden nousu ^{*,‡} Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu [‡] Gammaglutamyylitransferaasipitoisuuden nousu [‡]	Hypoalbuminemia ^{*,‡} Alaniiniaminotransferaasipitoisuuden nousu [‡] Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden nousu [‡] Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu [‡]	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu [‡] Hypoalbuminemia [‡] Alaniiniaminotransferaasipitoisuuden nousu [‡] Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden nousu [‡] Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu [‡]
Yleinen	Maksan vajaatoiminta ^{h,†} Hepaattinen enkefalopatia ^{i,†} Kolekystiitti Maksan toiminnan poikkeavuudet	Kolekystiitti Maksan toiminnan poikkeavuudet Gammaglutamyylitransferaasipitoisuuden nousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu ^{*,‡}	Kolekystiitti Maksan toiminnan poikkeavuudet Gammaglutamyylitransferaasipitoisuuden nousu
Melko harvinainen	Maksasoluvauriot/maksatulehdus ^j	Maksan vajaatoiminta ^{h,†} Hepaattinen enkefalopatia ⁱ	Maksan vajaatoiminta ^{h,†} Hepaattinen enkefalopatia ⁱ Maksasoluvauriot/maksatulehdus ^j
Iho ja ihonalainen kudος			
Hyvin yleinen	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä Ihottuma Hiustenlähtö	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä Ihottuma	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä Ihottuma
Yleinen	Hyperkeratoosi	Hiustenlähtö	Hyperkeratoosi Hiustenlähtö
Melko harvinainen		Hyperkeratoosi	
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hyvin yleinen	Selkäkipu Nivelsärky Lihassärky Raajakipu Luusto- ja lihaskipu	Selkäkipu Nivelsärky	Selkäkipu Nivelsärky Lihassärky Raajakipu Luusto- ja lihaskipu
Yleinen		Lihassärky Raajakipu Luusto- ja lihaskipu	
Melko harvinainen	Leuan luukuolio	Leuan luukuolio	
Munaiset ja virtsatie			
Hyvin yleinen	Proteinuria [*] Veren kreatiinipitoisuuden nousu [‡]	Proteinuria [*] Veren kreatiinipitoisuuden nousu [‡]	Proteinuria [*] Veren kreatiinipitoisuuden nousu [‡]
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ^{k,*,†} Munuaistoiminnan heikentyminen [*] Veren ureapitoisuuden nousu	Munuaisten vajaatoiminta ^{k,*,†} Munuaistoiminnan heikentyminen [*] Veren ureapitoisuuden nousu	Munuaisten vajaatoiminta ^{k,*} Veren ureapitoisuuden nousu

Elinjärjestelmä (MedDRA-luokitus)	Lenvatinibimonoterapia	Yhdistelmähoito everolimuusin kanssa	Yhdistelmähoito pembrolitsumabin kanssa
Melko harvinainen	Nefroottinen oireyhtymä		Nefroottinen oireyhtymä Munuaistoiminnan heikentyminen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Väsymys Voimattomuus Perifeerinen turvotus	Väsymys Voimattomuus Perifeerinen turvotus	Väsymys Voimattomuus Perifeerinen turvotus
Yleinen	Huonovointisuus	Huonovointisuus	Huonovointisuus
Melko harvinainen	Heikentynyt paraneminen	Heikentynyt paraneminen Muualla kuin maha- suolikanavassa oleva fisteli ¹	Heikentynyt paraneminen Muualla kuin maha- suolikanavassa oleva fisteli ¹¹
Tunteeton	Muualla kuin maha- suolikanavassa oleva fisteli ¹		

[§]: Taulukossa 4 esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet eivät välttämättä koske pelkästään lenvatinibia, ja niihin voivat osaltaan vaikuttaa myös potilaan perussairaus tai muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet.

*: Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

[†]: Käsittää myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

[‡]: Esiintymistiheys laboratoriotietojen perusteella.

Seuraavat termit on yhdistetty:

a: Sydäninfarkti käsittää sydäninfarktint ja akuutin sydäninfarktint.

b: Verenvuoto käsittää kaikki seuraavat:

Verenvuodot, joita esiintyi vähintään viidellä lenvatinibi- ja pembrolitsumabihoitoa saaneella munuaissyöpötillaalla: nenäverenvuoto, hematuria, ruhjevamma, ienverenvuoto, peräsuolen verenvuoto, veriyskä, ekkymoosi ja ulosteen verisyys.

c: Hypertensio käsittää seuraavat: hypertensio, hypertensiivinen kriisi, diastolisen verenpaineen nousu, ortostaattinen hypertensio ja verenpaineen nousu.

d: Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu käsittävät seuraavat: vatsavaivat, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus, keskiylävatsavaivat ja maha-suolikanavan kipu.

e: Suutulehdus käsittää seuraavat: aftainen suutulehdus, aftahaavauma, ikenien eroosio, ikenien haavaumat, suun limakalvojen rakkulat, suutulehdus, kielitulehdus, suun haavaumat ja limakalvotulehdus.

f: Suukipu käsittää seuraavat: suukipu, kielikipu, ienkipu, epämiellyttävä tunne suunielussa, suunielun kipu ja epämiellyttävä tunne kielessä.

g: Haimatulehdus käsittää seuraavat: haimatulehdus ja akuutti haimatulehdus.

h: Maksan vajaatoiminta käsittää seuraavat: maksan vajaatoiminta, akuutti maksan vajaatoiminta ja krooninen maksan vajaatoiminta.

i: Hepaattinen enkefalopatia käsittää seuraavat: hepaattinen enkefalopatia, maksakooma, metabolinen enkefalopatia ja enkefalopatia.

j: Maksasoluvauriot ja maksatulehdus käsittävät seuraavat: lääkeaineperäinen maksavaurio, maksan rasvoittuminen ja kolestaattinen maksavaurio.

k: Munuaisten vajaatoiminta käsittää seuraavat: akuutti prerenaalinen vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio ja munuaistiehyiden kuolio.

l: Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli käsittää tapaukset, joissa fisteli sijaitti mahalaukun ja suoliston ulkopuolella, kuten henkitorvessa, henki- ja ruokatorven välillä, ruokatorvessa, ihossa tai naisten sukupuolielimissä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypertensio (ks. kohta 4.4)

CLEAR-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypertensiota raportoitiin 56,3 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista ja 42,6 %:lla sunitinibihoitoa saaneen ryhmän potilaista. Altistuksen mukaan mukautettu hypertensioon esiintyvyys oli lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 0,65 tapausta potilasvuotta kohti ja sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä 0,73 tapausta potilasvuotta kohti. Mediaaniaika haittavaikutuksen alkuun lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 0,7 kuukautta. Vähintään asteen 3 haittavaikutus ilmeni 28,7 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 19,4 %:lla sunitinibihoitoa saaneista potilaista. Lenvatinibiannosta muutettiin 16,8 %:lla potilaista, joilla ilmeni hypertensiota (9,1 %:lla hoito keskeytettiin ja 11,9 %:lla annosta pienennettiin). Hypertensio johti pysyvään hoidon lopettamiseen 0,9 %:lla potilaista.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, hypertensiota raportoitiin 42,5 %:lla potilaista (asteen 3 tai asteen 4 hypertensioon ilmaantuvuus oli 19,7 %). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 9,8 %:lla potilaista, joilla ilmeni hypertensiota (5,3 %:lla annosta pienennettiin ja 6,2 %:lla hoito keskeytettiin). Hypertensio johti pysyvään hoidon lopettamiseen 0,9 %:lla potilaista. Mediaaniaika hypertensiotapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 0,5 kuukautta.

Proteinuria (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, proteinuriaa raportoitiin 34,8 %:lla potilaista (9,0 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 15,1 %:lla potilaista, joilla ilmeni proteinuriaa (9,6 %:lla annosta pienennettiin ja 9,8 %:lla hoito keskeytettiin). Proteinuria johti pysyvään hoidon lopettamiseen 2,1 %:lla potilaista. Mediaaniaika proteinuriatapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 1,4 kuukautta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikentyminen (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, 1,3 %:lle potilaista kehittyi munuaisten vajaatoimintaa (0,6 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3) ja 5,3 %:lle kehittyi akuutti munuaisvaurio (2,7 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Munuaistapahtumia raportoitiin 17,2 %:lla potilaista (4,3 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 5,5 %:lla potilaista, joilla ilmeni munuaistapahtumia (2,3 %:lla annosta pienennettiin ja 4,0 %:lla hoito keskeytettiin). Munuaistapahtumat johtivat pysyvään hoidon lopettamiseen 1,9 %:lla potilaista. Mediaaniaika munuaistapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 3,5 kuukautta.

Sydämen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, sydämen toimintahäiriötapahtumia raportoitiin 3,5 %:lla potilaista (1,8 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 0,9 %:lla potilaista, joilla ilmeni sydämen toimintahäiriötapahtumia (0,4 %:lla annosta pienennettiin ja 0,8 %:lla hoito keskeytettiin). Sydämen toimintahäiriötapahtumat johtivat pysyvään hoidon lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista. Mediaaniaika sydämen toimintahäiriötapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 3,6 kuukautta.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) / Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS) (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, raportoitiin yksi PRES-tapahtuma (aste 2). Tapahtuma havaittiin, kun hoito oli kestänyt 1,3 kuukautta. Annosta ei tarvinnut muuttaa eikä hoitoa lopettaa sen vuoksi.

Maksatoksisuus (ks. kohta 4.4)

CLEAR-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) yleisimmin raportoidut maksaan liittyneet haittavaikutukset lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä olivat maksaentsyymipitoisuuksien nousu, mukaan lukien suurentuneet alaniiniaminotransferaasipitoisuudet (11,9 %), aspartaattiaminotransferaasipitoisuudet (11,1 %) ja veren bilirubiinipitoisuudet (4,0 %). Samankaltaisia tapahtumia ilmeni sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä: vastaavat esiintyvyydet olivat 10,3 %, 10,9 % ja 4,4 %. Mediaaniaika maksatapahtumien alkuun oli 3,0 kuukautta lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (mikä tahansa vaikeusaste) ja 0,7 kuukautta

sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä. Altistuksen mukaan korjattu maksatoksisuustapahtumien esiintyvyys lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 0,39 tapausta potilasvuotta kohti. Sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä vastaava esiintyvyys oli 0,46 tapausta potilasvuotta kohti. Maksaan liittyneitä asteen 3 haittavaikutuksia esiintyi 9,9 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 5,3 %:lla sunitinibihoitoa saaneista potilaista. Maksaan liittyneet haittavaikutukset johtivat lenvatinibihoiton keskeyttämiseen 8,5 %:lla, lenvatinibiannoksen pienentämiseen 4,3 %:lla ja lenvatinibihoiton pysyvään lopettamiseen 1,1 %:lla potilaista.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, yleisimmin raportoidut maksaan liittyneet haittavaikutukset olivat maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen, mukaan lukien suurentuneet alaniiniaminotransferaasipitoisuudet (11,9 %), aspartaattiaminotransferaasipitoisuudet (11,4 %) ja gammaglutamyyli transferaasipitoisuudet (2,7 %). Maksaan liittyneitä asteen 3 haittavaikutuksia esiintyi 6,1 %:lla lenvatinibi–everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 6,0 %:lla potilaista, joilla ilmeni maksatoksisuuden tapahtumia (2,8 %:lla annosta pienennettiin ja 4,2 %:lla hoito keskeytettiin). Maksatoksisuuden tapahtumat johtivat pysyvään hoidon lopettamiseen 0,9 %:lla potilaista. Mediaaniaika maksaan liittyvien tapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 1,8 kuukautta.

Valtimotromboemboliat (ks. kohta 4.4)

CLEAR-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) valtimotromboemboliatapahtumia (joista 3,7 % oli ≥ 3 . asteen tapahtumia) raportoitiin 5,4 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmän potilaista ja 2,1 %:lla sunitinibihoitoa saaneiden ryhmän potilaista (näistä 0,6 % oli ≥ 3 . asteen tapahtumia). Yksikään näistä tapahtumista ei johtanut kuolemaan. Altistuksen mukaan mukautettu valtimotromboemboliatapahtumien esiintyvyys oli lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 0,04 tapausta potilasvuotta kohti ja sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä 0,02 tapausta potilasvuotta kohti. Yleisimmin raportoitu valtimotromboemboliatapahtuma lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli sydäninfarkti (3,4 %). Sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä ilmeni yksi sydäninfarkti (0,3 %). Mediaaniaika valtimotromboemboliatapahtumien alkuun lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 10,4 kuukautta.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, valtimotromboemboliatapahtumia raportoitiin 2,7 %:lla potilaista (2,2 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 0,6 %:lla potilaista, joilla ilmeni valtimotromboemboliatapahtumia (0,6 %:lla hoito keskeytettiin). Valtimotromboemboliatapahtumat johtivat pysyvään hoidon lopettamiseen 1,5 %:lla potilaista. Lenvatinibi–everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä yleisimmin raportoitu valtimotromboemboliatapahtuma oli sydäninfarkti (1,3 %). Mediaaniaika valtimotromboemboliatapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 6,8 kuukautta.

Verenvuoto (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, verenvuototapahtumia raportoitiin 28,6 %:lla potilaista (3,2 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 4,9 %:lla potilaista, joilla ilmeni verenvuototapahtumia (4,2 %:lla hoito keskeytettiin ja 0,8 %:lla annosta pienennettiin). Verenvuototapahtumat johtivat pysyvään hoidon lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista. Lenvatinibi–everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä yleisimmin raportoidut verenvuototapahtumat olivat nenäverenvuoto (19,4 %) ja hematuria (4,2 %). Mediaaniaika verenvuototapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 1,9 kuukautta.

Hypokalsemia (ks. kohta 4.4, QT-ajan pidentyminen)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, hypokalsemiaa raportoitiin 4,8 %:lla potilaista (1,1 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 0,8 %:lla potilaista, joilla ilmeni hypokalsemiaa (0,6 %:lla hoito keskeytettiin ja 0,4 %:lla annosta pienennettiin). Hypokalsemia ei johtanut pysyvään hoidon lopettamiseen yhdelläkään potilaalla. Mediaaniaika hypokalsemiatapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 2,9 kuukautta.

Maha-suolikanavan puhkeama ja fistelin muodostuminen (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, maha-suolikanavan puhkeamatapahtumia raportoitiin 3,7 %:lla potilaista (2,9 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 2,1 %:lla potilaista, joilla ilmeni maha-suolikanavan puhkeamia (1,5 %:lla hoito keskeytettiin ja 0,6 %:lla annosta pienennettiin). Maha-suolikanavan puhkeamat johtivat pysyvään hoidon lopettamiseen 1,1 %:lla potilaista. Mediaaniaika maha-suolikanavan puhkeamatapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 3,6 kuukautta.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, fistelin muodostustapahtumia raportoitiin 1,0 %:lla potilaista (0,5 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 0,8 %:lla potilaista, joilla ilmeni maha-suolikanavan puhkeamia (0,8 %:lla hoito keskeytettiin). Maha-suolikanavan puhkeamat johtivat pysyvään hoidon lopettamiseen 0,4 %:lla potilaista. Mediaaniaika fistelin muodostustapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 3,7 kuukautta.

Muulla kuin maha-suolikanavassa olevat fistelit (ks. kohta 4.4)

Lenvatinibin käyttöön on yhdistetty fistelitapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan. Mahan ja suoliston ulkopuolella sijaitsevia fisteleitä on raportoitu useassa eri käyttöaiheessa. Niiden ilmaantuminen on ajoittunut kahdesta viikosta yli yhteen vuoteen lenvatinibihoidon aloittamisen jälkeen; ilmaantumista edeltävän ajan mediaani on noin 3 kuukautta.

QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, 60 ms ylittäviä QTcF-aikoja raportoitiin 9,8 %:lla potilaista. Lenvatinibi- everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ilmeni 500 ms ylittäviä QTc-aikoja 3,3 %:lla potilaista. Mediaaniaika QT-ajan pidentymistapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 3,0 kuukautta.

Veren tyreotropiinipitoisuuden suureneminen / kilpirauhasen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

CLEAR-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi 47,2 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista ja 26,5 %:lla sunitinibihoitoa saaneen ryhmän potilaista. Altistuksen mukaan mukautettu kilpirauhasen vajaatoiminnan esiintyvyys oli lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 0,39 tapausta potilasvuotta kohti ja sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä 0,33 tapausta potilasvuotta kohti. Yleisesti ottaen suurin osa lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä esiintyneistä kilpirauhasen vajaatoimintatapauksista oli asteen 1 tai 2 tapahtumia. Asteen 3 kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin 1,4 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista, ja sunitinibihoitoa saaneiden ryhmässä sitä ei esiintynyt lainkaan. Lähtötilanteessa TSH-arvot olivat enintään normaalialueen ylärajalla 90,0 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista ja 93,1 %:lla sunitinibihoitoa saaneen ryhmän potilaista. TSH-arvojen kohoamista yli normaalialueen ylärajan havaittiin lähtötilanteen jälkeen 85,0 %:lla lenvatinibin ja

pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista ja 65,6 %:lla sunitinibihoitoa saaneen ryhmän potilaista. Kilpirauhasen vajaatoimintatapahtumat johtivat lenvatinibiannoksen muuttamiseen (annoksen pienentämiseen tai hoidon keskeyttämiseen) 2,6 %:lla lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista, ja yksi potilas lopetti lenvatinibihoidon pysyvästi.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi 24,1 %:lla potilaista. Yleisesti ottaen kilpirauhasen vajaatoimintatapahtumien vaikeusaste oli useimmissa tapauksissa 1 tai 2. Vaikeusasteen 3 kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa. Mediaaniaika kilpirauhasen vajaatoimintatapahtumien alkuun lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä oli 2,7 kuukautta. Lähtötilanteessa TSH-arvo oli normaalialueen ylärajalla tai sen alle 83,0 %:lla potilaista, jotka saivat lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa. TSH-arvojen kohoamista yli normaalialueen ylärajan havaittiin lähtötilanteen jälkeen 71,3 %:lla potilaista, jotka saivat lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoitoa. Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemuutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 1,3 %:lla potilaista, joilla ilmeni kilpirauhasen vajaatoimintatapahtumia (0,4 %:lla annosta pienennettiin ja 0,9 %:lla hoito keskeytettiin). Yhtään hoidon lopettamistapausta ei raportoitu.

Ripuli (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, ripulia raportoitiin 69,0 %:lla potilaista (13,8 %:lla vaikeusaste oli ≥ 3). Niistä potilaista, joiden yksilöllisistä lääkemuutoksista kerättiin tietoa, lenvatinibiannosta muutettiin 30,4 %:lla potilaista (17,7 %:lla hoito keskeytettiin ja 19,6 %:lla annosta pienennettiin). Ripuli johti pysyvään hoidon lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Pediatrisissa tutkimuksissa 216 ja 231 (ks. kohta 5.1) lenvatinibin yleinen turvallisuusprofiili monoterapiana tai yhdistelmähoitona everolimuusin kanssa oli yhdenmukainen lenvatinibihoitoa saaneilla aikuisilla todetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tutkimuksessa 216 ilmarinta todettiin kolmella potilaalla (4,7 %), joilla oli Ewingin sarkooma, rabdomyosarkooma (RMS) ja Wilmsin kasvain; kaikilla kolmella potilaalla oli lähtötilanteessa keuhkometastaaseja. Tutkimuksessa 231 ilmarinta todettiin seitsemällä potilaalla (5,5 %), joilla oli sukkulasolusarkooma, erilaistumaton sarkooma, RMS, pahanlaatuinen perifeerinen hermotuppikasvain, synoviaalisarkooma, sukkulasolukarsinooma ja pahanlaatuinen fibromyksoidi luutuva kasvain; kaikilla seitsemällä potilaalla oli lähtötilanteessa keuhkometastaaseja tai rintakehän seinämän tai keuhkopussinontelon primaaritauti. Yksikään tutkimuksiin 216 ja 231 osallistuneista potilaista ei lopettanut tutkimushoitoa ilmarinnan vuoksi (lisätietoja pediatrisista potilaista on myös Lenvima-valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8).

Tutkimuksen 216 vaiheessa 1 (yhdistelmähoidon annoshakukohortti) yleisimmin (≥ 40 %) raportoidut haittavaikutukset olivat hypertensio, kilpirauhasen vajaatoiminta, hypertriglyseridemia, vatsakipu ja ripuli, ja vaiheessa 2 (laajennettu yhdistelmähoitokohortti) yleisimmin (≥ 35 %) raportoidut haittavaikutukset olivat hypertriglyseridemia, proteinuria, ripuli, lymfosyyttimäärän pieneneminen, valkosolumäärän pieneneminen, veren kolesterolipitoisuuden nousu, väsymys ja verihiutalemäärän pieneneminen.

Tutkimuksessa 231 yleisimmin raportoidut (≥ 15 %) haittavaikutukset olivat kilpirauhasen vajaatoiminta, hypertensio, proteinuria, ruokahalun heikentyminen, ripuli ja verihiutalemäärän pieneneminen.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

CLEAR-tutkimuksessa iäkkäillä (≥ 75 -vuotiailla) potilailla esiintyi yleisemmin (≥ 10 %:n ero) proteinuriaa kuin nuoremmilla (< 65 -vuotiailla) potilailla.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, iäkkäillä (≥ 75 -vuotiailla) potilailla esiintyi yleisemmin (≥ 10 %:n ero) verihitalemäärän vähenemistä, painon laskua, proteinuriaa ja hypertensiota kuin nuoremmilla (< 65 -vuotiailla) potilailla.

Sukupuoli

CLEAR-tutkimuksessa miehillä esiintyi yleisemmin (≥ 10 %:n ero) ripulia kuin naisilla.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, naisilla esiintyi miehiä yleisemmin (≥ 10 %:n ero) pahoinvointia, oksentelua, voimattomuutta ja hypertensiota.

Etninen alkuperä

CLEAR-tutkimuksessa aasialaisilla potilailla esiintyi yleisemmin (≥ 10 %:n ero) palmoplantaarista erytrodysestesiaa (käsi-jalkaoireyhtymää), proteinuriaa ja kilpirauhasen vajaatoimintaa (mukaan lukien veren tyreotropiinin nousua) ja valkoihoisilla potilailla esiintyi yleisemmin väsymystä, pahoinvointia, nivelsärkyä, oksentelua ja voimattomuutta.

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, aasialaisilla potilailla esiintyi valkoihoisia yleisemmin (≥ 10 %:n ero) kilpirauhasen vajaatoimintaa, suutulehdusta, verihitalemäärän vähenemistä, proteinuriaa, dysfoniaa, palmoplantaarista erytrodysestesiaa (käsi-jalkaoireyhtymää) ja hypertensiota. Valkoihoisilla potilailla esiintyi vastaavasti enemmän pahoinvointia, voimattomuutta, väsymystä ja hyperkolesterolemiaa.

Hypertensio lähtötilanteessa

CLEAR-tutkimuksessa potilailla, joilla oli lähtötilanteessa hypertensio, esiintyi yleisemmin proteinuriaa kuin potilailla, joilla ei ollut lähtötilanteessa hypertensiota.

Diabetes lähtötilanteessa

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, potilailla, joilla oli lähtötilanteessa diabetes, esiintyi yleisemmin (≥ 10 %:n ero) proteinuriaa kuin niillä, joilla ei ollut lähtötilanteessa diabetesta.

Maksan vajaatoiminta

Munuaissyöpää sairastavista potilaista, joilla on maksan vajaatoimintaa, on vain vähän tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta, esiintyi yleisemmin trombosytopeniaa tai verihitalemäärän vähenemistä kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Potilaat, joiden paino on < 60 kg

Munuaissyöpää sairastaneiden potilaiden yhdistetyssä ryhmässä, jota hoidettiin lenvatinibilla ja everolimuusilla, ruumiinpainoltaan pienillä (< 60 kg) potilailla esiintyi yleisemmin ($\geq 10\%$:n ero) verihitalemäärän vähenemistä ja hypertensiota.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurimmat kliinisesti tutkitut lenvatinibiannokset olivat 32 mg ja 40 mg päivässä. Kliinisissä tutkimuksissa on vahingossa tapahtuneiden annostusvirheiden takia otettu myös 40–48 mg:n kerta-annoksia. Yleisimmin havaitut haittavaikutukset näillä annoksilla olivat hypertensio, pahoinvointi, ripuli, väsymys, suutulehdus, proteinuria, päänsärky ja palmoplantaarisen erytrodysestesian (käsi-jalkaoireyhtymän) paheneminen. Myös sellaisia yliannostustapauksia on raportoitu, joissa lenvatinibia on otettu 6–10 kertaa suositeltua vuorokausiannosta suurempana kerta-annoksena. Näissä tapauksissa haittavaikutukset (munuaisten ja sydämen vajaatoiminta) olivat yhdenmukaisia lenvatinibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa tai haittavaikutuksia ei esiintynyt ollenkaan.

Lenvatinibin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Jos yliannostusta epäillään, lenvatinibihoito pitää keskeyttää ja potilaalle pitää tarvittaessa antaa sopivaa elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX08

Vaikutusmekanismi

Lenvatinibi on reseptorityrosiinikinaasin (RTK) estäjä, joka estää valikoivasti endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptoreiden VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) ja VEGFR3 (FLT4) kinaasin aktiivisuutta ja lisäksi muita angiogeneesiä edistäviin ja onkogeeneisiin reitteihin liittyviä reseptorityrosiinikinaaseja, mukaan lukien fibroblastikasvutekijän (FGF) reseptorit FGFR1, 2, 3 ja 4 sekä verihitalekasvutekijän (PDGF) reseptorit PDGFR α , KIT ja RET. Syngeneisten hiirten kasvaimmalleissa lenvatinibi vähensi kasvaimen liittyvien makrofagien määrää, lisäsi aktivoituneiden sytotoksisten T-solujen määrää ja esti kasvaimen kasvua paremmin yhdistelmänä monoklonaalisen PD-1-vasta-aineen kanssa kuin kumpikaan hoito yksinään.

Lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmän angiogeneesiä ja kasvaimen kasvua estävä vaikutus oli voimakkaampi kuin kummankaan aineen yksinään käytettynä, minkä osoitti ihmisen endoteelisolujen proliferaation, verisuonimuodostuksen ja endoteelikasvutekijöiden signaloinnin väheneminen *in vitro* sekä hiiriin siirretyn ihmisen munuaissyövän kasvaintilavuuden pieneneminen.

Vaikka lenvatinibin hypertensiota aiheuttavan vaikutuksen mekanismia ei ole tutkittu suoranaisesti, sen oletetaan liittyvän VEGFR2:n estoon verisuonten endoteelisoluissa. Samalla tavalla ilman suoranaisia tutkimuksia oletetaan myös proteinuriaa aiheuttavan vaikutusmekanismiin liittyvän VEGFR1:n ja VEGFR2:n suppresioon glomerulusten podosyyteissä.

Kilpirauhasen vajaatoiminnan aiheuttavaa mekanismia ei ole täysin selvitetty.

Lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoidon hyperkolesterolemiaa pahentavan vaikutuksen mekanismeja ei ole tutkittu suoranaisesti, eikä sitä ole täysin selvitetty.

Vaikka lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmähoidon ripulia pahentavan vaikutuksen mekanismeja ei ole tutkittu suoranaisesti, sen uskotaan liittyvän yksittäisten lääkeaineiden vaikutusmekanismiin – lenvatinibin VEGF/VEGF- ja c-KIT-eston ja everolimuusin mTOR/NHE3-eston – aiheuttamaan suoliston toiminnan heikentymiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ensilinjan hoito munuaissyöpää sairastavilla potilailla (yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa)

Lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmän tehoa ensilinjan hoitona selvitettiin tutkimuksessa 307 (CLEAR). Kyseessä oli avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 1 069 potilaalla oli pitkälle edennyt munuaissyöpä (RCC), jossa oli kirkassolukomponentti ja muita histologisia piirteitä (kuten sarkomatoidisia ja papillaarisia piirteitä). Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta siitä, ilmensivätkö heidän kasvaimensa PD-L1:tä vai eivät. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus tai jokin immunosuppressiohoitoa vaativa sairaus. Satunnaistaminen ositettiin maantieteellisen alueen perusteella (Pohjois-Amerikka ja Länsi-Eurooppa vs. ”muu maailma”) ja Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) -ennustepisteiden (hyvä, kohtalainen ja huono ennuste) perusteella.

Potilaat satunnaistettiin saamaan lenvatinibia 20 mg suun kautta kerran päivässä ja pembrolitsumabia 200 mg laskimoon 3 viikon välein (n = 355) tai lenvatinibia 18 mg suun kautta kerran päivässä ja everolimuusia 5 mg suun kautta kerran päivässä (n = 357) tai sunitinibia 50 mg suun kautta kerran päivässä 4 viikon ajan, minkä jälkeen pidettiin 2 viikon hoitotauko (n = 357). Kaikki lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmää saaneet potilaat saivat aluksi lenvatinibia 20 mg suun kautta kerran päivässä. Mediaaniaika lenvatinibiannoksen ensimmäiseen pienentämiseen oli 1,9 kuukautta. Lenvatinibin keskimääräisen vuorokausiannoksen mediaani oli 14 mg. Hoitoa jatkettiin sietämättömään toksisuuteen tai tutkijan määrittämään ja riippumattoman radiologisen arviointilautakunnan (IRC) vahvistamaan, RECIST 1.1. -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1) mukaiseen taudin etenemiseen asti. Lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmän anto sallittiin myös RECIST-kriteerien mukaisen taudin etenemisen jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja jos hoidosta oli tutkijan arvion mukaan edelleen kliinistä hyötyä. Pembrolitsumabihoitoa jatkettiin enintään 24 kuukauden ajan, mutta lenvatinibihoitoa oli mahdollista jatkaa pidempään kuin 24 kuukautta. Kasvaimen arviointi tehtiin lähtötilanteessa ja sen jälkeen 8 viikon välein.

Tutkimuspopulaation (355 potilasta lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 357 potilasta sunitinibia saaneessa ryhmässä) ominaisuudet olivat: mediaani-ikä 62 vuotta (vaihteluväli: 29–88 vuotta); 41 % oli vähintään 65-vuotiaita; 74 % oli miehiä; 75 % oli valkoihoisia, 21 % aasialaisia, 1 % tummaihoisia ja 2 % muiden rotujen edustajia; 17 %:lla potilaista lähtötilanteen KPS oli 70–80 ja 83 %:lla 90–100; International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) -riskiluokituksen perusteella 33 %:n ennuste oli hyvä, 56 %:n kohtalainen ja 10 %:n huono, ja MSKCC-ennustepisteiden perusteella 27 %:n ennuste oli hyvä, 64 %:n kohtalainen ja 9 %:n huono. 99 %:lla potilaista oli metastasoitunut tauti ja 1 %:lla paikallisesti edennyt tauti. Yleisiä etäpesäkkeiden sijaintipaikkoja olivat keuhkot (69 %), imusolmukkeet (46 %) ja luusto (26 %).

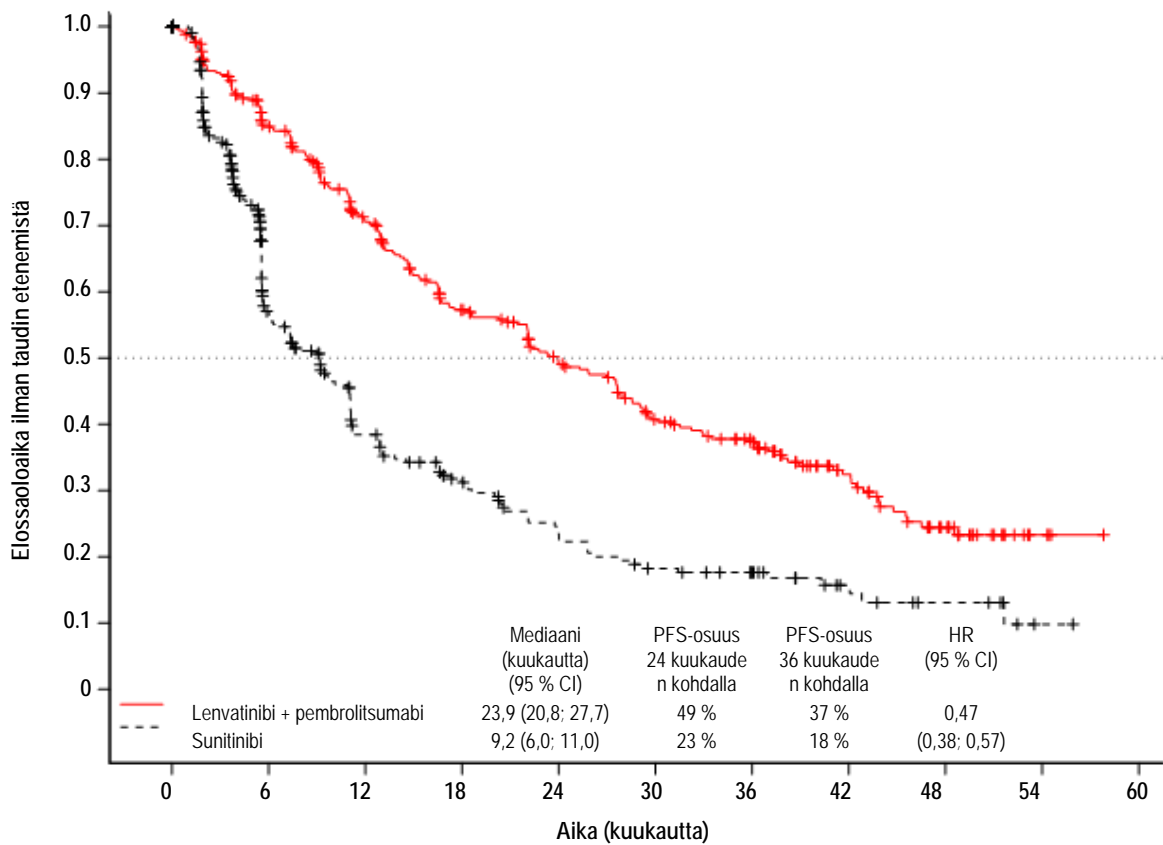
Ensisijainen tehoa koskeva mittari oli RECIST 1.1 -kriteereihin perustuva, IRC:n arvioima elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS). Toissijaisia tehoa koskevia mittareita olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja objektiivisten vasteiden osuus (ORR). Lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmä paransi PFS-, OS- ja ORR-tuloksia tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin sunitinibi ennalta määritellyssä välianalyysissä (lopullinen PFS-analyysi). PFS:n mediaani oli 23,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 20,8; 27,7) lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmällä ja 9,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,0; 11,0) sunitinibilla, kun riskisuhde (HR) oli 0,39 (95 %:n luottamusväli: 0,32; 0,49; p-arvo < 0,0001). OS:n osalta riskisuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,49; 0,88; p-arvo 0,0049), kun OS:n seurannan mediaanikesto oli 26,5 kuukautta ja lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmähoidon mediaanikesto oli 17,0 kuukautta. ORR oli 71 % (95 %:n

luottamusväli: 66, 76) lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmällä ja 36 % (95 %:n luottamusväli: 31, 41) sunitinibilla p-arvon ollessa < 0,0001. Taulukossa 5, kuvassa 1 ja kuvassa 2 on yhteenveto tehoa koskevista PFS-, OS- ja ORR-tuloksista tutkimussuunnitelman mukaisessa lopullisessa analyysissä (seurannan mediaanikesto 49,4 kuukautta). PFS-tulokset olivat yhdenmukaiset ennalta määritellyissä alaryhmissä sekä MSKCC-ennustepisteiden ja kasvainten PD-L1-ilmentymisen mukaan jaetuissa ryhmissä. Taulukossa 6 on yhteenveto tehotuloksista MSKCC-ennustepisteiden perusteella jaettujen ryhmien mukaan.

Lopullista OS-analyysia ei korjattu huomioimaan myöhempiä hoitoja; 195/357 (54,6 %) potilasta sunitinibia saaneessa ryhmässä ja 56/355 (15,8 %) potilasta lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmää saaneessa ryhmässä sai myöhemmin hoitoa PD-1:n/PD-L1:n estäjillä.

Taulukko 5 Riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) vahvistamat tehotulokset munuaissyövän osalta CLEAR-tutkimuksessa		
	Lenvatinibi 20 mg ja pembrolitsumabi 200 mg N = 355	Sunitinibi 50 mg N = 357
Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)*		
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)	
P-arvo ^c	< 0,0001	
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Kuolemien lukumäärä, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
OS:n mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	53,7 (48,7; EA)	54,3 (40,9, EA)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
P-arvo ^c	0,0424	
Objektiivisten vasteiden lukumäärä (vahvistettu)		
Objektiivisten vasteiden lukumäärä, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95 %:n luottamusväli)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
Täydellisten vasteiden (CR) lukumäärä, n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Osittaisten vasteiden (PR) lukumäärä, n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
P-arvo ^d	< 0,0001	
Vasteen kesto^a		
Mediaani kuukausina (vaihteluväli)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)
Kasvaimet arvioitiin RECIST 1.1. -kriteerien mukaisesti; ORR-tuloksissa ovat mukana vain vahvistetut vasteet. Tiedonkeruun katkaisupiste = 31.7.2022		
EA = ei arvioitavissa		
* Ensisijainen PFS-analyysi käsitti uusien syöpähoitojen sensuroinnin. PFS-tulokset olivat johdonmukaiset riippumatta siitä, sensuroitiinko uudet syöpähoitot vai ei.		
a Kvartiilit on arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä.		
b Riskisuhde perustuu Coxin suhteellisten riskiteheyksien malliin, jossa hoitoryhmää käytetään tekijänä; tasatulosten kohdalla käytetään Efronin approksimaatiomallia.		
c Ositus on tehty maantieteellisen alueen perusteella (alue 1: Länsi-Eurooppa ja Pohjois-Amerikka, alue 2: muu maailma) ja MSKCC-ennustepisteiden (hyvä, kohtalainen ja huono ennuste) perusteella IxRS:ssä. Nimellinen kaksipuolinen p-arvo perustuu ositettuun log-rank-testiin.		
d Nimellinen kaksipuolinen p-arvo perustuu ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin (CMH) testiin. Aiemmassa etukäteen määritellyssä lopullisessa ORR-analyysissä (seuranta-ajan mediaani 17,3 kuukautta) lenvatinibin ja pembrolitsumabin yhdistelmällä saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi parempi ORR kuin sunitinibilla, (kerroinsuhde: 3,84 (95 %:n luottamusväli: 2,81; 5,26), p-arvo < 0,0001).		

Kuva 1 Kaplan-Meier-kuvaajat elossaoloajasta ilman taudin etenemistä CLEAR-tutkimuksessa*



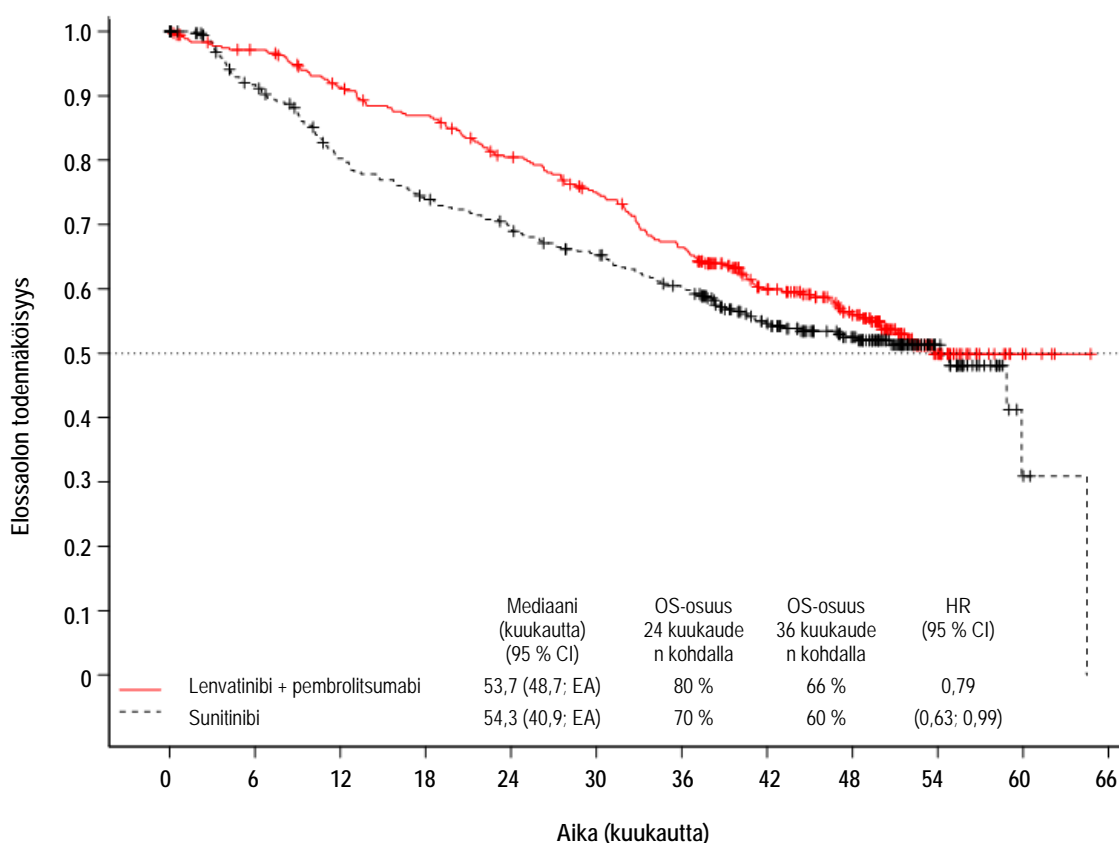
Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

Lenvatinibi + pembrolitsumabi	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinibi	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Tiedonkeruun katkaisupiste: 31.7.2022

*Perustuu päivitettyyn PFS-analyysiin, joka tehtiin tutkimussuunnitelman mukaisen lopullisen OS-analyysin aikaan.

Kuva 2 Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselossaoloajasta CLEAR-tutkimuksessa*



Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

Lenvatinibi + Pembrolitsumabi	355	338	313	296	269	245	216	158	177	34	5	0
Sunitinibi	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

EA = ei arvioitavissa.

Tiedonkeruun katkaisupiste: 31.7.2022

*Perustuu tutkimussuunnitelman mukaiseen lopulliseen OS-analyysiin.

CLEAR-tutkimusta ei ollut suunniteltu tehon arviointiin yksittäisissä alaryhmissä. Taulukossa 6 esitetään yhteenveto tehon mittareista MSKCC:n kriteereillä määritellyn ennusteryhmän mukaan lopullisen OS-analyysin perusteella seurannan mediaanikeston 49,4 kuukautta kohdalla.

Taulukko 6 CLEAR-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset MSKCC:n kriteereillä määritellyn ennusteryhmän mukaan

	Lenvatinibi + pembrolitsumabi (N = 355)		Sunitinibi (N = 357)		Lenvatinibi + pembrolitsumabi vs. sunitinibi
	Potilaiden lukumäärä	Tapahtumien lukumäärä	Potilaiden lukumäärä	Tapahtumien lukumäärä	
Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS) IRC:n mukaan^a					PFS-riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Hyvä	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Kohtalainen	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Huono	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)

	Lenvatinibi + pembrolitsumabi (N = 355)		Sunitinibi (N = 357)		Lenvatinibi + pembrolitsumabi vs. sunitinibi
Kokonaiselossaoloaika (OS)^a					OS-riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Hyvä ^b	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Kohtalainen	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Huono	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Seurannan mediaanikesto 49,4 kuukautta (tiedonkeruun katkaisupiste – 31.7.2022)

Avoin yhden hoitoryhmän vaiheen 2 tutkimus

Lisätietoja on saatavilla avoimesta vaiheen 2 tutkimuksesta KEYNOTE-B61, jossa oli yksi hoitoryhmä: ensilinjan hoitona annettiin lenvatinibin (20 mg kerran päivässä) ja pembrolitsumabin (400 mg 6 viikon välein) yhdistelmää potilaille, joilla oli pitkälle edennyt tai metastoittainen munuaissyöpä (RCC) ja ei-kirkassoluinen histologia (n = 158); näistä 59 % oli papillaarisia, 18 % kromofobisia, 4 %:ssa tapauksista oli translokaatio, 1 % medullaarisia, 13 % määrittelemättömiä ja 6 % muita. Objektiivisten vasteiden osuus (ORR) oli 50,6 % (95 %:n luottamusväli [42,6; 58,7]), ja vasteen mediaanikesto oli 19,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli 15,3; ES).

Toisen linjan hoito munuaissyöpää sairastavilla potilailla (yhdistelmänä everolimuusin kanssa)

Lenvatinibin turvallisuutta ja tehoa yksinään tai yhdistelmänä everolimuusin kanssa annettuna arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, eli tutkimuksessa 205, johon osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt tai metastoittainen munuaissyöpä (RCC), joka ei ollut poistettavissa. Tutkimus koostui vaiheesta 1b, joka oli annoshakuvaihe, ja vaiheesta 2. Vaiheeseen 1b osallistui 11 potilasta, jotka saivat 18 mg lenvatinibia ja 5 mg everolimuusia yhdistelmänä. Vaiheeseen 2 osallistui yhteensä 153 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt tai metastoittainen munuaissyöpä, joka ei ollut poistettavissa. Nämä potilaat olivat saaneet yhtä aiempaa VEGF-täsmähoitoa. Yhteensä 62 potilasta sai lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmää suositeltuna annoksina. Potilaiden oli täytettävä muun muassa seuraavat kriteerit: histologisesti varmistettu pääasiallisesti kirkassoluinen munuaissyöpä, RECIST 1.1. -kriteerien mukainen radiologinen näyttö taudin etenemisestä, yksi aiempi VEGF-täsmähoito sekä Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 tai 1.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 johonkin kolmesta hoitoryhmästä: 18 mg lenvatinibia + 5 mg everolimuusia, 24 mg lenvatinibia tai 10 mg everolimuusia. Potilaat ositettiin hemoglobiinipitoisuuden (miehillä ≤ 130 g/l tai > 130 g/l ja naisilla ≤ 115 g/l tai > 115 g/l) ja korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden (≥ 10 mg/dl tai < 10 mg/dl) perusteella. Keskimääräisen päiväannoksen mediaani potilasta kohden yhdistelmähoitoryhmässä oli 13,5 mg lenvatinibia (75,0 % 18 mg:n aiotusta annoksesta) ja 4,7 mg everolimuusia (93,6 % 5 mg:n aiotusta annoksesta). Lopullinen annostaso yhdistelmähoitoryhmässä oli 18 mg 29 %:lle potilaista, 14 mg 31 %:lle potilaista, 10 mg 23 %:lle potilaista, 8 mg 16 %:lle potilaista ja 4 mg 2 %:lle potilaista.

Satunnaistetuista 153 potilaasta 73 % oli miehiä. Potilaiden iän mediaani oli 61 vuotta, ja 37 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita, 7 % vähintään 75-vuotiaita ja 97 % oli valkoihoisia. Metastaaseja oli 95 %:lla potilaista, ja 5 %:lla potilaista sairaus oli pitkälle edennyt eikä kasvain ollut poistettavissa. Kaikkien potilaiden lähtötilan ECOG-toimintakykyluokka oli joko 0 (55 %) tai 1 (45 %), ja toimintakykyluokkien osuudet olivat samankaltaiset kaikissa kolmessa hoitoryhmässä. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) -ennustepisteiden perusteella huono ennuste todettiin 39 %:lla lenvatinibi + everolimuusi -ryhmän potilaista, 44 %:lla lenvatinibiryhmän potilaista ja 38 %:lla everolimuusiryhmän potilaista. International mRCC Database Consortium (IMDC) -ennustepisteiden perusteella huono ennuste todettiin 20 %:lla lenvatinibi + everolimuusi -ryhmän potilaista, 23 %:lla lenvatinibiryhmän potilaista ja 24 %:lla everolimuusiryhmän potilaista. Diagnoosin ja ensimmäisen annoksen välisen ajan mediaani oli lenvatinibi + everolimuusi -potilasryhmässä 32 kuukautta, lenvatinibiryhmässä 33 kuukautta ja everolimuusiryhmässä 26 kuukautta. Kaikki potilaat olivat aiemmin saaneet hoitoa yhdellä VEGF-estäjällä: 65 %

sunitinibilla, 23 % patsopanibilla, 4 % tivotsanibilla, 3 % bevasitsumabilla, 2 % sorafenibilla ja 2 % aksitinibilla.

Ensisijainen tehoa koskevan lopputuloksen mittari oli tutkijoiden arvioimaan tuumorivasteeseen perustuva elossaoloaika ilman taudin etenemistä lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna everolimuusiryhmään ja lenvatinibiryhmässä verrattuna everolimuusiryhmään. Muut tehoa koskevan lopputuloksen mittarit olivat kokonaiselossaolo ja tutkijoiden arvioima objektiivisten vasteiden lukumäärä. Kasvaimet arvioitiin RECIST 1.1. -kriteerien mukaisesti.

Lenvatinibi + everolimuusi -potilasryhmässä elossaoloaika ilman taudin etenemistä piteni tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi suhteessa everolimuusiryhmään (ks. taulukko 7 ja kuva 3). Pienellä potilasmäärällä alaryhmää kohden tehdyn eksploraatiivisen post-hoc-analyysin perusteella myönteinen vaikutus elossaoloaikaan ilman taudin etenemistä oli riippumaton siitä, oliko aiemmassa VEGF-täsmähoitona käytetty sunitinibia (riskisuhde = 0,356 [95 %:n luottamusväli: 0,188, 0,674] vai muuta hoitoa (riskisuhde = 0,350 [95 %:n luottamusväli: 0,148, 0,828]). Myös lenvatinibiryhmässä elossaoloaika ilman taudin etenemistä parani everolimuusiryhmään verrattuna. Kokonaiselossaolo oli pisin lenvatinibi + everolimuusi -potilasryhmässä (taulukko 7 ja kuva 4). Tutkimusta ei ollut suunniteltu kokonaiselossaolon analysointia varten.

Yhdistelmähoiton vaikutusta elossaoloaikaan ilman taudin etenemistä ja objektiivisten vasteiden lukumäärään tuki myös retrospektiivinen, riippumaton, sokkoutettu kuvantamistutkimusten post-hoc-arvio. Lenvatinibi + everolimuusi -potilasryhmässä elossaoloaika ilman taudin etenemistä piteni tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi verrattuna everolimuusiryhmään. Objektiivisten vasteiden lukumäärää koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia tutkijoiden arvion kanssa: 35,3 % lenvatinibi + everolimuusi -potilasryhmässä, mikä käsitti yhden täydellisen vasteen ja 17 osittaista vastetta; yhdelläkään everolimuusiryhmän potilaista ei todettu objektiivista vastetta ($P < 0,0001$), mikä osoitti lenvatinibi + everolimuusi -ryhmän edun.

Taulukko 7 Tehoa koskevat tulokset yhden aiemman VEGF-täsmähoidon jälkeen munuaissyöpää koskeneessa tutkimuksessa 205

	lenvatinibi 18 mg + everolimuusi 5 mg (N = 51)	lenvatinibi 24 mg (N = 52)	everolimuusi 10 mg (N = 50)
Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)^a, tutkijoiden arvio			
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
P-arvo lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,0005	-	-
Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)^a, retrospektiivinen, riippumaton post-hoc-arvio			
PFS:n mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
P-arvo lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,003	-	-
Kokonaiselossaolo^c			
Kuolemien lukumäärä, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Kokonaiselossaolon mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

	lenvatinibi 18 mg + everolimuusi 5 mg (N = 51)	lenvatinibi 24 mg (N = 52)	everolimuusi 10 mg (N = 50)
Objektiivisten vasteiden lukumäärä, n (%), tutkijoiden arvio			
Täydelliset vasteet	1 (2)	0	0
Osittaiset vasteet	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektiivisten vasteiden lukumäärä	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Vakaa sairaus	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Vasteen keston mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	13,0 (3,7, EA)	7,5 (3,8, EA)	8,5 (7,5, 9,4)

Kasvaimet arvioitiin RECIST 1.1. -kriteerin mukaisesti. Tiedonkeruun katkaisupiste: 13.6.2014

Prosenttiosuudet perustuvat koko analyysijoukon potilaiden kokonaismäärään kyseisessä hoitoryhmässä.

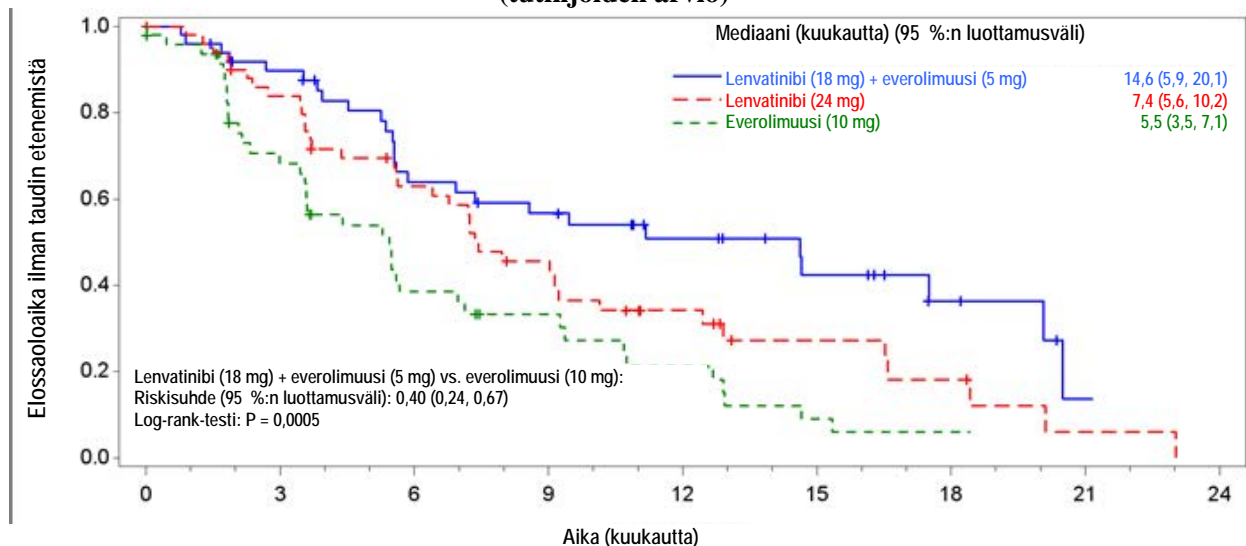
EA = ei arvioitavissa

^aPiste-estimaatit perustuvat Kaplan-Meierin menetelmään ja 95 %:n luottamusvälit Greenwoodin kaavan mukaiseen log-log-muunnokseen.

^bOsitettu riskisuhde perustuu ositettuun Coxin regressiomalliin, jossa hoitoa käytettiin kovariaattina ja hemoglobiinia ja korjattua seerumin kalsiumpitoisuutta ositteina. Tasatulosten korjaukseen käytettiin Efronin menetelmää.

^cTiedonkeruun katkaisupiste = 31.7.2015

Kuva 3: Kaplan-Meier-kuvaaja elossaoloajasta ilman taudin etenemistä (tutkijoiden arvio)



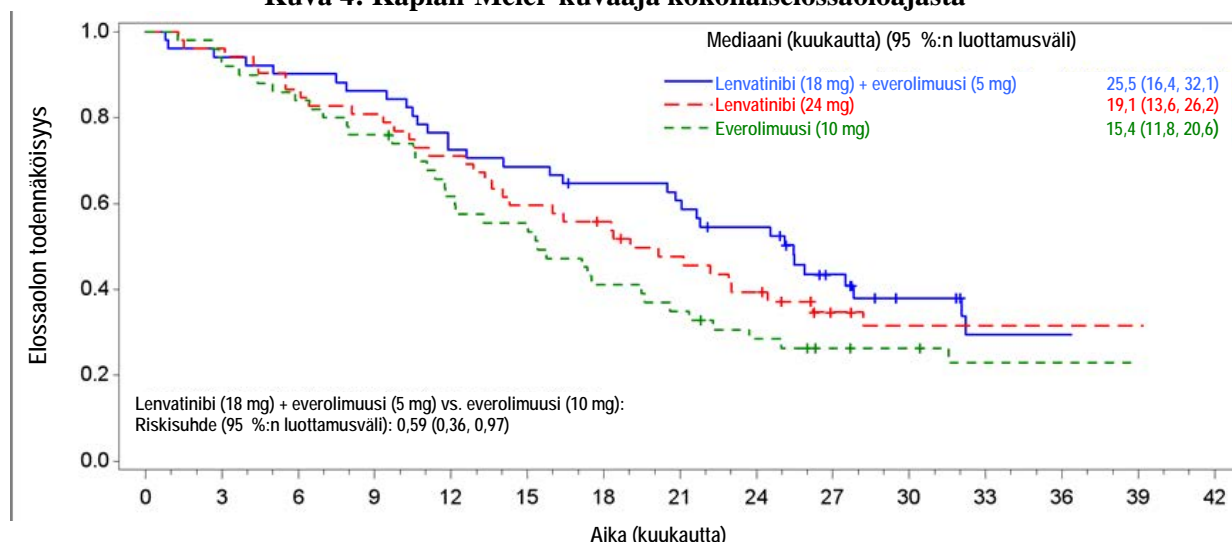
Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

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

L (18 mg) + E (5 mg) = lenvatinibi 18 mg + everolimuusi 5 mg, L (24 mg) = lenvatinibi 24 mg, E (10 mg) = everolimuusi 10 mg

Tiedonkeruun katkaisupiste: 13.6.2014

Kuva 4: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselossaoloajasta



Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

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

L (18 mg) + E (5 mg) = lenvatinibi 18 mg + everolimuusi 5 mg, L (24 mg) = lenvatinibi 24 mg, E (10 mg) = everolimuusi 10 mg
Tiedonkeruun katkaisupiste: 31.7.2015

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset lenvatinibin käytöstä munuaissyövän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Pediatriset tutkimukset

Lenvatinibin tehoa arvioitiin, mutta ei varmistettu, kahdessa avoimessa tutkimuksessa (lisätietoja pediatrisista potilaista on myös Lenvima-valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1).

Tutkimus 261 oli avoin, yhdellä hoitoryhmällä toteutettu vaiheen 1/2 monikeskustutkimus, jossa yhdistelmähoitona everolimuusin kanssa annetun lenvatinibin turvallisuutta, siedettävyyttä ja kasvaimia tuhoavaa vaikutusta selvitettiin pediatrisilla potilailla (ja ≤ 21 vuoden ikäisillä nuorilla aikuisilla), joilla oli uusiutuneita tai refraktorisia kiinteitä maligniteetteja, mukaan lukien keskushermoston kasvaimet. Tutkimukseen otettiin ja siinä hoidettiin kaikkiaan 64 potilasta. Vaiheeseen 1 (yhdistelmähoidon annoshakuvaihe) otettiin 23 potilasta, jotka saivat hoitoa: 5 potilasta sai hoitoa annostasolla -1 (lenvatinibi 8 mg/m² ja everolimuusi 3 mg/m²) ja 18 potilasta annostasolla 1 (lenvatinibi 11 mg/m² ja everolimuusi 3 mg/m²). Yhdistelmähoidon suositeltu annos oli lenvatinibi 11 mg/m² ja everolimuusi 3 mg/m² kerran vuorokaudessa. Vaiheeseen 2 (laajennettu yhdistelmähoito) otettiin 41 potilasta, jotka saivat hoitoa suositellulla annoksella seuraavissa kohorteissa: Ewingin sarkooma (EWS, n = 10), rhabdomyosarkooma (RMS, n = 20) ja korkea-asteinen gliooma (HGG, n = 11). Ensisijainen tehoa koskevan lopputuloksen vertailuperuste oli arviointikelpoisten potilaiden objektiivinen vasteprosentti (ORR) viikolla 16, jonka tutkija arvioi RECIST v.1.1- tai RANO-kriteerien (HGG-potilaiden kohdalla) perusteella. EWS- ja HGG-kohorteissa ei todettu yhtään objektiivista vastetta, ja RMS-kohortissa todettiin kaksi osittaista ORR-vastetta viikolla 16: 10 % (95 %:n luottamusväli: 1,2; 31,7).

Tutkimus 231 on avoin, vaiheen 2 monikeskus- ja koritutumus, jossa lenvatinibin kasvaimia tuhoavaa vaikutusta ja turvallisuutta arvioidaan 2 – ≤ 21 vuoden ikäisillä lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla on uusiutuneita tai refraktorisia kiinteitä maligniteetteja, mukaan lukien EWS, RMS ja HGG. Tutkimukseen otettiin kaikkiaan 127 potilasta, jotka saivat hoitoa lenvatinibin suositellulla annoksella (14 mg/m²) seuraavissa kohorteissa: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) ja muut kiinteät kasvaimet (n = 9 kaikissa seuraavissa: diffuusi keskilinjan gliooma, medulloblastooma ja ependyooma; kaikki muut kiinteät kasvaimet n = 66). Ensisijainen tehoa koskevan lopputuloksen

vertailuperuste oli arviointikelpoisten potilaiden ORR viikolla 16, jonka tutkija arvioi RECIST v.1.1-tai RANO-kriteerien (HGG-potilaiden kohdalla) perusteella. Yhtään objektiivista vastetta ei todettu potilailla, joilla oli HGG, diffuusi keskilinjan gliooma, medulloblastooma tai ependymooma. Sekä EWS- että RMS-kohorteissa todettiin kaksi osittaista ORR-vastetta viikolla 16: 22,2 % (95 %:n luottamusväli: 2,8; 60,0) ja 11,8 % (95 %:n luottamusväli: 1,5; 36,4). Kaikkien muiden kiinteiden kasvainten joukossa todettiin viisi osittaista ORR-vastetta (synoviaalisarkooma [n = 2], kaposiforminen hemangioendotelioma [n = 1], Wilmsin kasvain eli nefroblastooma [n = 1] ja kirkassolukarsinoma [n = 1]) viikolla 16: 7,7 % (95 %:n luottamusväli: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetiikka

Lenvatinibin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu terveillä aikuisilla koehenkilöillä sekä aikuisilla koehenkilöillä, joilla on maksan vajaatoimintaa, munuaisten vajaatoimintaa ja kiinteitä kasvaimia.

Imeytyminen

Lenvatinibi imeytyy nopeasti suun kautta tapahtuneen annon jälkeen; t_{\max} havaittiin tyypillisesti 1–4 tuntia annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta imeytymisen määrään, mutta hidastaa imeytymistä. Terveille koehenkilöille ruoan kanssa annettaessa huippupitoisuus plasmassa viivästyy 2 tunnilla. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ihmisellä ei ole määritetty, mutta tiedot massatasetkimuksesta viittaavat noin 85 %:iin.

Jakautuminen

Lenvatinibin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on runsasta *in vitro*: 98–99 % (0,3–30 µg/ml, mesilaatti). Lenvatinibi sitoutui pääasiassa albumiiniin sekä vähäisemmässä määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja γ -globuliiniin. Plasman proteiineihin sitoutumisen todettiin olevan samaa luokkaa (97–99 %) maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ja vastaavilla terveillä henkilöillä, eikä sitoutuminen ollut riippuvaista lenvatinibin pitoisuuksista (0,2–1,2 µg/ml).

Veren ja plasman lenvatinibipitoisuuksien suhde *in vitro* vaihteli välillä 0,589–0,608 (0,1–10 µg/ml, mesilaatti).

In vitro -tutkimukset osoittavat lenvatinibin olevan P-gp:n ja BCRP:n substraatti. Lenvatinibin P-gp- ja BCRP-välitteistä kuljettajaproteiinitoimintaa estävä vaikutus oli minimaalinen tai olematon. Myöskään P-gp mRNA:n ekspressiota indusoivaa vaikutusta ei havaittu. Lenvatinibi ei ole OAT1:n, OAT3:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n tai BSEP:n substraatti. Lenvatinibi ei estänyt aldehydioksideitoimintaa ihmisen maksasolujen sytosolissa.

Potilailla ensimmäisen annoksen näennäisen jakautumistilavuuden mediaani (V_z/F) vaihteli välillä 50,5–92 l, ja se oli yleisesti ottaen yhdenmukainen annosryhmien (3,2–32 mg) välillä. Vastaava vakaan tilan näennäisen jakautumistilavuuden (V_z/F_{ss}) mediaani vaihteli välillä 43,2–121 l, ja se oli myös yleisesti ottaen yhdenmukainen annosryhmien välillä.

Biotransformaatio

Sytokromi P450 3A4:n osoitettiin *in vitro* olevan pääasiallinen (> 80 %) lenvatinibin P450-välitteiseen metaboliaan osallistuva isoformi. *In vivo* -tiedot kuitenkin osoittivat ei-P450-välitteisten reittien osallistuvan merkittävässä määrin lenvatinibin kokonaismetaboliaan. Näin ollen CYP3A4:n indusioijilla ja estäjillä oli minimaalinen vaikutus lenvatinibialtistukseen *in vivo* (ks. kohta 4.5).

Lenvatinibin demetyloituneen muodon (M2) havaittiin olevan pääasiallinen metaboliitti ihmisen maksan mikrosomeissa. Pääasialliset metaboliitit ihmisen ulosteessa, M2' ja M3', muodostuivat M2-metaboliitista ja lenvatinibista aldehydioksideasin avulla.

Plasmanäytteissä, jotka kerättiin 24 tunnin kuluessa annon jälkeen, lenvatinibin osuus radioaktiivisuudesta plasman radiokromatogrammeissa oli 97 %, kun taas M2-metaboliitin osuus oli 2,5 %. $AUC_{(0-\infty)}$ -arvon perusteella lenvatinibin osuus kokonaisradioaktiivisuudesta plasmassa oli 60 % ja osuus kokonaisradioaktiivisuudesta veressä 64 %.

Ihmisillä tehdyn massatase-eritystutkimuksen tiedot osoittavat lenvatinibin metaboloituvan ihmisillä voimakkaasti. Pääasiallisten metaboliareittien havaittiin ihmisellä olevan hapettuminen aldehydioksidiaasin avulla, demetylaatio CYP3A4:n avulla, glutationin konjugaatio, jossa O-aryyliryhmä (kloorifenyyliosa) eliminoituu, sekä näiden reittien yhdistelmät ja niitä seuraavat biotransformaatiot (esim. glukuronidaatio, glutationiosan hydrolyysi, kysteiniiniosan pilkkoutuminen sekä kysteinyyliglysiiniin ja kysteiniin konjugaattien molekyyllinsisäinen uudelleen ryhmittymisen ja sitä seuraava dimerisaatio). Nämä metaboliset reitit *in vivo* ovat yhdenmukaisia ihmisen biomateriaaleilla tehtyjen *in vitro* -kokeiden tulosten kanssa.

Kuljettajaproteiineilla tehtyt *in vitro* -kokeet

Ks. jakautumista koskeva kohta.

Eliminaatio

Pitoisuus plasmassa laskee biekspontiaalisesti huippupitoisuuden (C_{max}) jälkeen. Lenvatinibin keskimääräinen terminaalinen eksponentiaalinen puoliintumisaika on noin 28 tuntia.

Kun radioaktiivisesti merkittyä lenvatinibia annettiin 6 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, noin kaksi kolmannelta radioaktiivisesta merkkiaineesta poistui ulosteen mukana ja yksi neljännes virtsan mukana. M3-metaboliitti oli tärkein analyysi ulosteessa (noin 17 % annoksesta) ja sen jälkeen M2' (noin 11 % annoksesta) ja M2 (noin 4,4 % annoksesta).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosten suhteellisuus ja kumuloituminen

Potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joille annettiin yksittäisiä tai useita lenvatinibiannoksia kerran päivässä, lenvatinibilille altistus (C_{max} ja AUC) kasvoi suorassa suhteessa annettuun annokseen annosvälillä 3,2–32 mg kerran päivässä.

Lenvatinibin kumuloituminen vakaassa tilassa on minimaalista. Tällä alueella kumuloitumisindeksi (Rac) vaihteli välillä 0,96 (20 mg) – 1,54 (6,4 mg).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lenvatinibin farmakokinetiikkaa 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen arvioitiin 6 koehenkilöllä, joilla oli lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta. Lisäksi arvioitiin 5 mg:n annosta 6 koehenkilöllä, joilla oli vaikea (Child-Pugh C) maksan vajaatoiminta. Verrokkeina käytettiin kahdeksaa tervettä, demografisesti kaltaistettua henkilöä, jotka saivat 10 mg:n annoksen. Puoliintumisaikan mediaani oli verrannollinen koehenkilöillä, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja koehenkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta, ja se vaihteli välillä 26–31 tuntia. Lenvatinibiannoksen virtsaan erittyvä prosenttiosuus oli pieni kaikissa kohorteissa (< 2,16 % hoitokohortista riippumatta).

Lenvatinibilille altistuminen oli annoskorjattujen $AUC_{(0-t)}$ - ja $AUC_{(0-\infty)}$ -arvojen perusteella lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 119 %, keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 107 % ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 180 % niiden koehenkilöiden arvosta, joiden maksan toiminta oli normaali. On todettu, että plasman proteiineihin sitoutuminen

maksan vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden plasmassa oli samanlaista kuin kaltaistetuilla terveillä henkilöillä, eikä pitoisuudella havaittu olevan riippuvuussuhdetta. Annostussuositukset, ks. kohta 4.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Lenvatinibin farmakokinetiikkaa 24 mg:n kerta-annoksen jälkeen arvioitiin 6 koehenkilöllä, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä 8 terveellä, demografisesti kaltaistetulla verrokilla. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei tutkittu.

Lenvatinibille altistuminen oli AUC_(0-inf)-tietojen perusteella lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöllä 101 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöllä 90 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöllä 122 % niiden koehenkilöiden arvosta, joiden munuaisten toiminta oli normaali. On todettu, että plasman proteiineihin sitoutuminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden plasmassa oli samanlaista kuin kaltaistetuilla terveillä henkilöillä, eikä pitoisuudella havaittu olevan riippuvuussuhdetta. Annostussuositukset, ks. kohta 4.2.

Ikä, sukupuoli, paino, etninen alkuperä

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka käsitti enintään 24 mg lenvatinibia kerran päivässä saavia potilaita, iällä, sukupuolella, painolla ja rodulla (japanilainen vs. muu, valkoihoinen vs. muu) ei ollut merkittävää vaikutusta puhdistumaan (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka suoritettiin 2–12 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla ja joka käsitti tiedot pediatriiseen lenvatinibiohjelmaan kuuluneista 3 pediatriisesta potilaasta, joiden ikä oli 2 – < 3 vuotta, 28 pediatriisesta potilaasta, joiden ikä oli ≥ 3 – < 6 vuotta, ja 89 pediatriisesta potilaasta, joiden ikä oli 6 – \leq 12 vuotta, lenvatinibin puhdistumaan suun kautta (CL/F) vaikutti tutkittavan paino, ei kuitenkaan ikä. Ennustetut altistustasot käyrän alle jäävän pinta-alan mukaan vakaassa tilassa (AUC_{ss}) pediatriisilla potilailla, jotka saivat 14 mg/m², olivat verrannolliset kiinteän 24 mg:n annoksen saaneiden aikuisten potilaiden altistustasoihin. Näissä tutkimuksissa ei havaittu ilmeisiä eroja vaikuttavan aineen, lenvatinibin, farmakokinetiikassa lapsilla (ikä 2–12 vuotta), nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli tutkittuja kasvaintyyppisiä, mutta lapsia koskevat tiedot ovat suhteellisen rajalliset, joten varmoja päätelmiä ei voida tehdä (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa (kesto enintään 39 viikkoa) lenvatinibi aiheutti toksikologisia muutoksia eri elimissä ja kudoksissa. Muutokset liittyivät lenvatinibin odotettuihin farmakologisiin vaikutuksiin, ja niitä olivat glomerulopatia, kivensten solukato, munasarjojen follikulaarinen atresia, maha-suolikanavan muutokset, luuston muutokset, lisämunuaisten muutokset (rotilla ja koirilla) ja valtimoleesiot (arteriaalinen fibrinoidi nekroosi, mediaalinen rappeuma tai verenvuoto) rotilla, koirilla ja cynomolgus-apinoilla. Maksatoksisuuteen liittyvää transaminaasipitoisuuksien kohoamista havaittiin myös rotilla, koirilla ja apinoilla. Toksikologisten muutosten havaittiin hävinneen 4 viikkoa kestäneen palautumisjakson lopussa kaikilla tutkituilla eläinlajeilla.

Geenitoksisuus

Lenvatinibi ei ollut geenitoksinen.

Lenvatinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Lenvatinibin vaikutusta hedelmällisyyteen arvioivia erityisiä eläintutkimuksia ei ole tehty. Toistuvien annosten toksisuutta arvioivissa eläintutkimuksissa havaittiin kuitenkin muutoksia kiveksissä (siementiehyiden epiteelin solukatoa) ja munasarjoissa (follikulaarista atresiaa) altistuksilla, jotka vastasivat 11–15-kertaista (rotta) tai 0,6–7-kertaista (apina) odotettua kliinistä altistusta (perustuu AUC-arvoon) ihmisen suurimmalla siedetyllä annoksella. Näiden löydösten havaittiin korjautuneen 4 viikon pituisen palautumisjakson lopussa.

Lenvatinibin anto organogeneesin aikana johti rotilla alkiokuolemiin ja teratogeenisuuteen (sikiöiden ulkoisiin ja luuston poikkeavuuksiin) altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin kliininen altistus (perustuu AUC-arvoon) ihmisen suurimmalla siedetyllä annoksella, ja kaniineilla alkiokuolemiin ja teratogeenisuuteen (sikiöiden ulkoisiin, sisäelinten ja luuston poikkeavuuksiin) kehon pinta-alan (mg/m^2) perusteella ihmisen suurinta siedettyä annosta vastaavalla altistuksella. Nämä löydökset viittaavat mahdolliseen teratogeenisuuteen, joka todennäköisesti liittyy lenvatinibin farmakologiseen aktiivisuuteen verisuonien kasvua estävänä aineena.

Lenvatinibi ja sen metaboliitit erittyvät rottaemojen maitoon.

Toksisuustutkimukset nuorilla eläimillä

Kuolleisuus oli annosta rajoittava toksisuus nuorilla rotilla, joille anto aloitettiin 7. tai 21. postnataalisena päivänä, ja se havaittiin altistuksilla, jotka olivat 125 tai 12 kertaa pienempiä kuin altistustasot, joilla aikuisilla rotilla havaittiin kuolleisuutta, mikä viittaa siihen, että herkkyys toksisuudelle sitä suurempaa, mitä nuorempi eläin on. Kuolleisuus voidaan siten yhdistää pohjukaissuolen primaarileesioihin liittyviin komplikaatioihin, ja kehittymättömiin elimiin kohdistunut toksisuus mahdollisesti lisää kuolleisuutta.

Lenvatinibin toksisuus oli voimakkaampaa nuoremmilla rotilla, joille anto aloitettiin 7. postnataalisena päivänä, kuin rotilla, joille anto aloitettiin 21. postnataalisena päivänä. Kuolleisuutta ja tietyntyyppistä toksisuutta havaittiin lisäksi aikaisemmin nuorilla rotilla, joiden annos oli 10 mg/kg, kuin aikuisilla rotilla, jotka saivat samansuuruisen annoksen. Nuorilla rotilla havaittiin lisäksi kasvun hidastumista, fyysisen kehityksen sekundaarista viivästyistä ja farmakologisiin vaikutuksiin yhdistettyjä leesioita (etuhampaissa, reisiluussa [kasvurustossa], munuaisissa, lisämunuaisissa ja pohjukaissuolessa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kalsiumkarbonaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Talkki

Kapselin kuori

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172)
Kaliumhydroksidi
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyamidi/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 10 kapselia. Yksi pakkaus sisältää 30, 60 tai 90 kovaa kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilasta hoitava henkilö ei saa avata kapselia, jotta vältetään toistuva altistus kapselin sisällölle.

Suspension valmistus ja anto:

- Suspensio voidaan valmistaa veteen, omenamehuun tai maitoon. Jos suspensio annetaan ravitsemusletkun kautta, se on valmistettava veteen.
- Pane määrättyä annosta vastaava määrä kapseleita (enintään 5 kapselia) pieneen astiaan (tilavuudeltaan noin 20 ml tai 4 teelusikallista) tai mittaruiskuun (20 ml). Älä riko tai murskaa kapseleita.
- Lisää astiaan tai mittaruiskuun 3 ml nestettä. Odota 10 minuuttia, jotta kapselin kuori (ulkopinta) liukenee, ja sitten sekoita tai ravista seosta 3 minuutin ajan, kunnes kapselit ovat täysin liuenneet.
 - Jos käytät mittaruiskua, sulje se korkilla, irrota mäntä ja lisää neste ruiskuun toisella ruiskulla tai kalibroidulla tiputtimella. Kiinnitä mäntä takaisin paikalleen ennen sekoittamista.
- Anna astian tai mittaruiskun koko sisältö. Suspensio voidaan antaa astiasta suoraan suuhun tai mittaruiskusta suoraan suuhun tai ravitsemusletkun kautta.
- Lisää seuraavaksi astiaan tai mittaruiskuun vielä 2 ml nestettä toisella ruiskulla tai tiputtimella. Pyöritä tai ravista nesteseosta ja anna potilaalle. Varmista, että koko annos on otettu, toistamalla tämä vaihe vähintään kahdesti, kunnes jäämiä ei enää näy.

Huomaa: Yhteensopivuus on vahvistettu seuraavien suhteen: polypropeeniruiskut ja läpimitaltaan vähintään 5 F:n ravitsemusletkut (polyvinyylikloridi- tai polyuretaaniletku), läpimitaltaan vähintään 6 F:n (silikoniletku) ja läpimitaltaan enintään 16 F:n polyvinyylikloridi-, polyuretaani- ja silikoniletkut.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Saksa
Sähköpostiosoite: medinfo_de@eisai.net

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Kisplyx 4 mg kovat kapselit

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/003
EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg kovat kapselit

EU/1/16/1128/002
EU/1/16/1128/005
EU/1/16/1128/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisplyx 4 mg kovat kapselit
lenvatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 4 mg lenvatinibia (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäisessä lämpöpainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1128/001 (Pakkauskoko 30 kovaa kapselia)
EU/1/16/1128/003 (Pakkauskoko 60 kovaa kapselia)
EU/1/16/1128/004 (Pakkauskoko 90 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Kisplyx 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kispilyx 4 mg kovat kapselit
lenvatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Eisai

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kisplyx 10 mg kovat kapselit
lenvatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg lenvatinibia (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäisessä lämpöpainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1128/002 (Pakkausko 30 kovaa kapselia)
EU/1/16/1128/005 (Pakkausko 60 kovaa kapselia)
EU/1/16/1128/006 (Pakkausko 90 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Kisplyx 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kispilyx 10 mg kovat kapselit
lenvatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Eisai

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Kispilyx 4 mg kovat kapselit Kispilyx 10 mg kovat kapselit

lenvatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kispilyx on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kispilyx-valmistetta
3. Miten Kispilyx-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kispilyx-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kispilyx on ja mihin sitä käytetään

Mitä Kispilyx on

Kispilyx on lääke, jonka vaikuttava aine on lenvatinibi. Sitä käytetään yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa pitkälle edennyttä munuaissyöpää (pitkälle edennyttä munuaissolukarsinoomaa) sairastavien potilaiden ensilinjan hoitoon. Sitä käytetään myös yhdistelmänä everolimuusin kanssa pitkälle edenneen munuaissyövän hoitoon aikuisilla silloin, kun muut hoidot (ns. VEGF-täsmähoidot) eivät ole auttaneet pysäyttämään sairautta.

Miten Kispilyx toimii

Kispilyx estää reseptorityrosiinikinaaseiksi (RTK) kutsuttujen valkuaisaineiden (proteiinien) toimintaa. Nämä proteiinit auttavat muodostamaan uusia verisuonia, jotka auttavat soluja kasvamaan kuljettamalla niihin happea ja ravinteita. Näitä proteiineja voi olla runsaasti syöpäsoluissa, ja niiden toimintaa estämällä Kispilyx saattaa hidastaa nopeutta, jolla syöpäsolut lisääntyvät ja kasvain kasvaa, sekä auttaa katkaisemaan syövän tarvitseman verensaannin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kispilyx-valmistetta

Älä ota Kispilyx-valmistetta, jos

- olet allerginen lenvatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- imetät (ks. jäljempänä kohta Ehkäisy, raskaus ja imetys).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Kispilyx-valmistetta, jos

- sinulla on korkea verenpaine
- olet nainen ja voit tulla raskaaksi (ks. kohta ”Ehkäisy, raskaus ja imetys” jäljempänä)
- sinulla on aiemmin ollut sydänvaivoja tai aivohalvaus
- sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja
- sinulle on äskettäin tehty leikkaus tai olet saanut sädehoitoa

- tarvitset suuren leikkauksen. Lääkäri saattaa harkita Kisplyxin annon lopettamista, jos sinulle tehdään suuri leikkaus, sillä Kisplyx saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Kisplyxin käyttöä voidaan jatkaa, kun on varmistuttu siitä, että haavat ovat riittävästi parantuneet
- olet yli 75-vuotias
- etninen alkuperäsi on muu kuin valkoihoinen tai aasialainen
- painat alle 60 kg
- sinulla on aiemmin ollut fisteleiksi kutsuttuja epänormaaleja yhteyksiä kehosi elinten välillä tai elimen ja ihon välillä
- sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä
- sinulla on tai on ollut kipua suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotusta tai haavoja suun sisäpinnalla, leuan tunnottomuutta tai raskasta tunnetta leuassa tai hampaiden löystymistä. Sinua saatetaan kehottaa käymään hammastarkastuksessa ennen Kisplyx-hoidon aloittamista, sillä Kisplyx-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu olleen leuan luuvaurioita (luukuolio). Jos tarvitset kajoavaa hammashoitoa tai hammasleikkauksen, kerro hammaslääkärille, että saat Kisplyx-hoitoa, etenkin, jos saat tai olet saanut bisfosfonaatteja injektioina (niitä käytetään luustosairauksien hoitoon tai estämiseen)
- saat parhaillaan tai olet saanut lääkkeitä osteoporoosin hoitoon (antiresorptiiviset lääkkeet) tai syöpälääkkeitä, jotka muuttavat verisuonten muodostumista (nk. angiogeneesin estäjät), koska leuan luuvaurioiden riski saattaa olla suurentunut.

Ennen kuin otat Kisplyxiä, lääkäri saattaa tehdä verikokeita, esimerkiksi verenpaineen ja maksan tai munuaisten toiminnan tarkistamiseksi sekä mahdollisen veren pienen suolapitoisuuden ja suuren tyreotropiinipitoisuuden havaitsemiseksi. Lääkäri keskustele kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voidaanko sinulle antaa Kisplyxiä. Saatat tarvita hoitoa muilla lääkkeillä, Kisplyx-annostasi on ehkä pienennettävä tai joudut olemaan erityisen varovainen tavallista suuremman haittavaikutusriskin vuoksi.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Kisplyxiä.

Lapset ja nuoret

Kisplyxiä ei tällä hetkellä suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Kisplyx

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja reseptivapaita lääkkeitä.

Ehkäisy, raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Käytä erittäin tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen ottamisen aikana sekä ainakin yhden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Älä ota Kisplyxiä, jos suunnittelet raskaaksi tulemistä hoidon aikana. Lääke voi aiheuttaa vakavaa haittaa vauvallesi.
- Jos tulet raskaaksi Kisplyx-hoidon aikana, kerro asiasta välittömästi lääkärille. Lääkäri auttaa sinua päättämään, onko hoitoa jatkettava.
- Älä imetä, jos otat Kisplyxiä. Lääke kulkeutuu rintamaitoon ja voi aiheuttaa vakavaa haittaa imetettävälle vauvallesi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kisplyx voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai tunnet olosi väsyneeksi.

3. Miten Kisplyx-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriiltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Suositeltu Kisplyxin vuorokausiannos on 20 mg (kaksi 10 mg:n kapselia) kerran päivässä yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa, jota annetaan 30 minuuttia kestäväenä tiputuksena laskimoon joko 200 mg kolmen viikon välein tai 400 mg kuuden viikon välein.
- Suositeltu Kisplyxin vuorokausiannos on 18 mg (yksi 10 mg:n kapseli ja kaksi 4 mg:n kapselia) kerran päivässä yhdistelmänä yhden, kerran päivässä otettavan 5 mg:n everolimuusitabletin kanssa.
- Jos sinulla on vaikeita maksa- tai munuaisvaivoja, suositeltu Kisplyx-vuorokausiannos on 10 mg kerran vuorokaudessa (yksi 10 mg:n kapseli) yhdistelmänä yhden, kerran päivässä otettavan 5 mg:n everolimuusitabletin kanssa. Jos saat lenvatinibia yhdistelmänä pembrolitsumabin kanssa, lääkäri tai apteekkihenkilökunta tarkistaa, paljonko pembrolitsumabia sinun pitää saada.
- Lääkäri voi pienentää annostasi, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Voit ottaa kapselit ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Älä avaa kapseleita, jotta et altistu niiden sisällölle.
- Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Jos et voi niellä kapseleita kokonaisina, voit tehdä niistä nesteseoksen sekoittamalla ne veteen, omenamehuun tai maitoon. Nesteseoksen voi ottaa suun kautta tai ravitsemusletkun kautta. Jos se otetaan ravitsemusletkun kautta, nesteseos on valmistettava veteen. Jos nesteseosta ei käytetä valmistusajankohtana, sitä voidaan säilyttää peitettyssä astiassa kylmässä (2–8 °C:ssa) enintään 24 tuntia. Ravista jääkaapista otettua nesteseosta 30 sekunnin ajan. Jos nesteseosta ei käytetä 24 tunnin kuluessa valmistamisesta, se on hävitettävä.

Nesteseoksen valmistaminen ja anto:

- Pane määrättyä annosta vastaava määrä kokonaisia kapseleita (enintään 5 kapselia) pieneen astiaan (tilavuudeltaan noin 20 ml tai 4 teelusikallista) tai mittaruiskuun (20 ml). Älä riko tai murskaa kapseleita.
 - Lisää astiaan tai mittaruiskuun 3 ml nestettä. Odota 10 minuuttia, jotta kapselin kuori (ulkopinta) liukenee, ja sitten sekoita tai ravista seosta 3 minuutin ajan, kunnes kapselit ovat lienneet kokonaan.
 - Jos nesteseos valmistetaan mittaruiskuun, sulje ruisku korkilla, irrota mäntä ja lisää neste ruiskuun toisella ruiskulla tai tiputtimella. Kiinnitä mäntä takaisin paikalleen ennen sekoittamista.
 - Juo nesteseos astiasta tai ota mittaruiskulla suoraan suuhun tai ravitsemusletkun kautta.
 - Lisää seuraavaksi astiaan tai mittaruiskuun vielä 2 ml nestettä toisella ruiskulla tai tiputtimella. Pyöritä tai ravista nesteseosta ja ota se. Varmista, että koko annos on otettu, toistamalla tämä vaihe vähintään kahdesti, kunnes jäämiä ei enää näy.
- Ota kapselit suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Kuinka kauan Kisplyxiä otetaan

Tämän lääkkeen ottamista jatketaan yleensä niin kauan kuin siitä on hyötyä.

Jos otat enemmän Kisplyx-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Kisplyxiä kuin sinun pitäisi, kerro siitä välittömästi lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Kisplyx-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos unohdat ottaa annoksen, toimenpiteet määräytyvät sen perusteella, kuinka pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavaan annokseesi on vähintään 12 tuntia: Ota väliin jäänyt annos heti, kun muistat. Ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan.
- Jos seuraavaan annokseesi on alle 12 tuntia: Jätä väliin jäänyt annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tätä lääkettä ottavilla saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia.

Kerro viipymättä lääkärille, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia, sillä saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- puutuneisuus tai heikkous kehon toisella puolella, voimakas päänsärky, kouristuskohtaus, sekavuus, puhumisvaikeudet, näkömuutokset tai huimaus – nämä voivat olla merkkejä aivohalvauksesta, aivoverenvuodosta tai voimakkaan verenpaineen nousun aiheuttamista aivo-oireista
- rintakipu tai paineen tunne rintakehällä, kipu käsivarsissa, selässä, kaulassa tai leuassa, hengenahdistus, nopea tai epäsäännöllinen syke, yskiminen, sinerrys huulissa tai sormissa, voimakas väsymys – nämä voivat olla merkkejä sydänvaivoista, verihyytymästä keuhkoissa tai ilman vuotamisesta keuhkosta rintaonteloon, mikä estää keuhkon laajenemisen
- voimakas vatsakipu – tämä voi johtua suolen seinämän puhkeamasta tai fistelistä (reiästä suolessa, joka on putkimaista käytävää pitkin yhteydessä toiseen osaan elimistöäsi tai ihoasi)
- musta, tervamainen tai verinen uloste tai veren yskiminen – nämä voivat olla merkkejä sisäisestä verenvuodosta
- ripuli, pahoinvointi ja oksentelu – nämä ovat hyvin yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat muuttua vakaviksi, jos ne aiheuttavat elimistön kuivumista, sillä ne voivat silloin johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Lääkäri voi antaa sinulle lääkettä näiden haittavaikutusten lieventämiseksi.
- kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotus tai haavat suun sisäpinnoilla, leuan tunnottomuus tai raskas tunne leuassa tai hampaiden löystyminen – nämä saattavat olla leuan luuvaurioiden (luukuolion) merkkejä.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jäljempänä mainittuja haittavaikutuksia.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä silloin, kun tätä lääkettä annetaan yksinään:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- veren verihiihtämäärän vähyys, mikä voi johtaa mustelmien syntymiseen ja haavojen huonoon paranemiseen
- valkosolun määrän pieneneminen
- kilpirauhasen vajaatoiminta (väsymys, painon nousu, ummetus, palelu, kuiva iho) ja muutokset verikokeiden tyreotropiinipitoisuuksissa (suuret)
- muutokset verikokeiden kalium- ja kalsiumpitoisuuksissa (pienet)
- muutokset verikokeiden magnesiumipitoisuuksissa (pienet) ja kolesterolipitoisuuksissa (suuret)
- ruokahaluttomuus tai painon lasku
- univaikeudet
- huimaus
- päänsärky
- verenvuoto (yleisimmin nenäverenvuoto, mutta myös muunlaista verenvuotoa saattaa ilmaantua, esim. verta virtsassa, mustelmat, ienverenvuoto tai suolenseinämän verenvuoto)
- korkea tai matala verenpaine
- käheys
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatusvaivat

- kuiva, kipeä tai tulehtunut suu, outo makuaistimus
- suuret lipaasi- ja amylaasipitoisuudet (ruoansulatukseen osallistuvia entsyymejä)
- muutokset maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tuloksissa.
- käsien ja jalkaterien ihon punaisuus, arkuus ja turvotus (palmoplantaarinen erytrodysestesia)
- ihottuma
- hiustenlähtö
- selkäkipu
- nivel- tai lihaskipu
- muutokset virtsakokeiden valkuaisainepitoisuudessa (suuri) ja virtsatieinfektiot (lisääntynyt virtsaamistarve ja kivulias virtsaaminen)
- muutokset verikokeiden munuaisarvoissa ja munuaisten vajaatoiminta
- voimakas väsymys tai heikotus
- säärtien turvotus.

Yleiset (saattavat esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ruumiinnesteiden menetys (elimistön kuivuminen)
- aivohalvauksen merkit, mukaan lukien puutuneisuus tai heikkous kehon toisella puolella, voimakas päänsärky, kouristuskohtaus, sekavuus, puhumisvaikeudet, näkömuutokset tai huimaus
- sydämentykytys
- sydänvaivat tai verihyytymät keuhkoissa (hengitysvaikeudet, rintakipu) tai muissa elimissä. Nämä saattavat aiheuttaa rintakipua tai paineen tunnetta rintakehällä, kipua käsivarsissa, selässä, kaulassa tai leuassa, hengenahdistusta, nopeaa tai epäsäännöllistä sykettä, yskimistä, sinerrystä huulissa tai sormissa, voimakasta väsymystä
- peräaukon fisteli (pieni peräaukon ja ympäröivän ihon välille muodostuva kanava)
- vatsan turvotus tai ilmavaivat
- maksan vajaatoiminta
- uneliaisuus, sekavuus, huono keskittymiskyky, tajunnanmenetys, jotka voivat olla maksan vajaatoiminnan merkkejä
- sappirakkotulehdus
- ihon kuivuminen, paksuuntuminen ja kutina
- huonovointisuus
- reikä (puhkeama) mahalaukussa tai suolistossa.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- kivulias infektio tai ärsytys peräaukon läheisyydessä
- ylävatsan vasemmalla puolella tuntuva kova kipu, johon saattaa liittyä kuumetta, vilunväireitä, pahoinvointia ja oksentelua (pernainfarkti)
- ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
- vaikea hengitysvaikeus ja rintakipu, jotka johtuvat ilmavuodosta keuhkoista rintakehään. Tällöin keuhkot eivät pysty täyttymään ilmalla.
- haimatulehdus
- paksusuolen tulehdus (koliitti)
- maksavaurio
- leukaluun vauriot (luukuolio)
- haavojen paranemiseen liittyvät ongelmat
- lisämunuaisen tuottamien hormonien erityksen väheneminen.

Tuntemattomat (seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Kispilyxin markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tunneta)

- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)
- muuntyyppiset fistelit (epänormaali yhteys kehon eri elinten välillä tai ihosta ihonalaiseen rakenteeseen, kuten nieluun ja henkitorveen). Oireet riippuvat fistelin sijainnista. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee uusia tai epätavallisia oireita, kuten yskimistä niellessä.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä silloin, kun tätä lääkettä annetaan yhdessä everolimuusin kanssa:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- veren verihytalemäärän vähyys, mikä voi johtaa mustelmien syntymiseen ja haavojen huonoon paranemiseen
- valkosolumäärän pieneneminen
- kilpirauhasen vajaatoiminta (väsymys, painon nousu, ummetus, palelu, kuiva iho) ja muutokset verikokeiden tyreotropiinipitoisuuksissa (suuret)
- muutokset verikokeiden kalium- ja kalsiumpitoisuuksissa (pienet)
- muutokset verikokeiden magnesiumipitoisuuksissa (pienet) ja kolesterolipitoisuuksissa (suuret)
- ruokahaluttomuus tai painon lasku
- univaikeudet
- päänsärky
- verenvuoto (yleisimmin nenäverenvuoto, mutta myös muunlaista verenvuotoa saattaa ilmaantua, esim. verta virtsassa, mustelmat, ienverenvuoto tai suolenseinämän verenvuoto)
- korkea verenpaine
- käheys
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatusvaivat
- kipeä tai tulehtunut suu, outo makuaiستimus
- suuret lipaasi- ja amylaasipitoisuudet (ruoansulatukseen osallistuvia entsyymejä)
- muutokset maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tuloksissa
- käsien ja jalkaterien ihon punaisuus, arkuus ja turvotus (palmoplantaarinen erytrodysastesia)
- ihottuma
- selkäkipu
- nivel- tai lihaskipu
- muutokset virtsakokeiden valkuaisainepitoisuudessa (suuri)
- muutokset verikokeiden munuaisarvoissa ja munuaisten vajaatoiminta
- voimakas väsymys tai heikotus
- säärtien turvotus.

Yleiset (saattavat esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- virtsatieinfektiot (lisääntynyt virtsaamistarve ja kivulias virtsaaminen)
- ruumiinnesteiden menetys (elimistön kuivuminen)
- huimaus
- sydämentykytys
- sydänvaivat tai verihyytymät keuhkoissa (hengitysvaikeudet, rintakipu) tai muissa elimissä. Nämä saattavat aiheuttaa rintakipua tai paineen tunnetta rintakehällä, kipua käsivarsissa, selässä, kaulassa tai leuassa, hengenahdistusta, nopeaa tai epäsäännöllistä sykettä, yskimistä, sinerrystä huulissa tai sormissa, voimakasta väsymystä
- matala verenpaine
- vaikea hengitysvaikeus ja rintakipu, jotka johtuvat ilmavuodosta keuhkoista rintakehään. Tällöin keuhkot eivät pysty täyttymään ilmalla.
- suun kuivuminen
- vatsan turvotus tai ilmavaivat
- sappirakkotulehdus
- hiustenlähtö
- huonovointisuus
- reikä (pukkeama) mahalaukussa tai suolistossa.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- kivulias infektio tai ärsytys peräaukon läheisyydessä
- aivohalvauksen merkit, mukaan lukien puutuneisuus tai heikkous kehon toisella puolella, voimakas päänsärky, kouristuskohtaus, sekavuus, puhumisvaikeudet, näkömuutokset tai huimaus
- ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
- haimatulehdus
- peräaukon fisteli (pieni peräaukon ja ympäröivän ihon välille muodostuva kanava)
- paksusuolen tulehdus (koliitti)
- maksan vajaatoiminta tai maksavaurion merkit, mukaan lukien ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus tai uneliaisuus, sekavuus ja huono keskittymiskyky
- leukaluun vauriot (luukuolio)
- ihon kuivuminen, paksuuntuminen ja kutina
- haavojen paranemiseen liittyvät ongelmat.
- muuntyyppiset fistelit (epänormaali yhteys kehon eri elinten välillä tai ihosta ihonalaiseen rakenteeseen, kuten nieluun ja henkitorveen). Oireet riippuvat fistelin sijainnista. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee uusia tai epätavallisia oireita, kuten yskimistä niellessä
- lisämunuaisen tuottamien hormonien erityksen väheneminen.

Tuntemattomat (seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Kisplyxin markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tunneta)

- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä silloin, kun tätä lääkettä annetaan yhdessä pembrolitsumabin kanssa:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- veren verihitulemäärän vähyys, mikä voi johtaa mustelmien syntymiseen ja haavojen huonoon paranemiseen
- valkosolun määrän pieneneminen
- kilpirauhasen vajaatoiminta (väsymys, painon nousu, ummetus, palelu, kuiva iho) ja muutokset verikokeiden tyreotropiinipitoisuuksissa (suuret)
- muutokset verikokeiden kalium- ja kalsiumpitoisuuksissa (pienet)
- muutokset verikokeiden magnesiumipitoisuuksissa (pienet) ja kolesterolipitoisuuksissa (suuret)
- ruokahaluttomuus tai painon lasku
- univaikeudet
- huimaus
- päänsärky
- verenvuoto (yleisimmin nenäverenvuoto, mutta myös muunlaista verenvuotoa saattaa ilmaantua, esim. verta virtsassa, mustelmat, ienverenvuoto tai suolenseinämän verenvuoto)
- korkea verenpaine
- käheys
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatusvaivat
- kuiva, kipeä tai tulehtunut suu, outo makuaistimus
- suuret lipaasi- ja amylaasipitoisuudet (ruoansulatukseen osallistuvia entsyymejä)
- muutokset maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tuloksissa.
- käsien ja jalkaterien ihon punaisuus, arkuus ja turvotus (palmoplantaarinen erytrodysestesia)
- ihottuma
- selkäkipu
- nivel- tai lihaskipu
- suuri virtsan valkuaisainepitoisuus
- muutokset verikokeiden munuaisarvoissa ja munuaisten vajaatoiminta
- voimakas väsymys tai heikotus
- säärtien turvotus.

Yleiset (saattavat esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- virtsatieinfektiot (lisääntynyt virtsaamistarve ja kivulias virtsaaminen)
- ruumiinnesteiden menetys (elimistön kuivuminen)
- sydämentykytys
- sydänvaivat tai verihyytymät keuhkoissa (hengitysvaikeudet, rintakipu) tai muissa elimissä. Nämä saattavat aiheuttaa rintakipua tai paineen tunnetta rintakehällä, kipua käsivarsissa, selässä, kaulassa tai leuassa, hengenahdistusta, nopeaa tai epäsäännöllistä sykettä, yskimistä, sinerrystä huulissa tai sormissa, voimakasta väsymystä
- matala verenpaine
- haimatulehdus
- paksusuolen tulehdus (koliitti)
- vatsan turvotus tai ilmavaivat
- sappirakkotulehdus
- ihon kuivuminen, paksuuntuminen ja kutina
- huonovointisuus
- lisämunuaisen tuottamien hormonien erityksen väheneminen
- reikä (puhkeama) mahalaukussa tai suolistossa.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- kivulias infektio tai ärsytys peräaukon läheisyydessä
- aivohalvauksen merkit, mukaan lukien puutuneisuus tai heikkous kehon toisella puolella, voimakas päänsärky, kouristuskohtaus, sekavuus, puhumisvaikeudet, näkömuutokset tai huimaus
- ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
- vaikea hengitysvaikeus ja rintakipu, jotka johtuvat ilmavuodosta keuhkoista rintakehään. Tällöin keuhkot eivät pysty täyttymään ilmalla.
- peräaukon fisteli (pieni peräaukon ja ympäröivän ihon välille muodostuva kanava)
- maksan vajaatoiminta tai maksavaurion merkit, mukaan lukien ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus tai uneliaisuus, sekavuus ja huono keskittymiskyky
- haavojen paranemiseen liittyvät ongelmat.
- muuntyyppiset fistelit (epänormaali yhteys kehon eri elinten välillä tai ihosta ihonalaiseen rakenteeseen, kuten nieluun ja henkitorveen). Oireet riippuvat fistelin sijainnista. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee uusia tai epätavallisia oireita, kuten yskimistä niellessä.

Tuntemattomat (seuraavia hättävaiikutuksia on raportoitu Kisplyxin markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tunneta)

- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

Hättävaiikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävaiikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaiikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaiikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaiikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kisplyx-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kisplyx sisältää

- Vaikuttava aine on lenvatinibi.
 - Kisplyx 4 mg kovat kapselit. Yksi kova kapseli sisältää 4 mg lenvatinibia (mesilaattina).
 - Kisplyx 10 mg kovat kapselit. Yksi kova kapseli sisältää 10 mg lenvatinibia (mesilaattina).
- Muut aineet ovat kalsiumkarbonaatti, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, talkki. Kapselin kuori sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E 171), keltaista rautaoksidia (E 172), punaista rautaoksidia (E 172). Painomuste sisältää shellakkaa, mustaa rautaoksidia (E 172), kaliumhydroksidia, propyleeniglykolia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Kisplyx 4 mg kova kapseli: kellertävän punainen runko ja kellertävän punainen kansi. Pituus on noin 14,3 mm. Kanteen on merkitty mustalla musteella ”C” ja runkoon ”LENV 4 mg”.
- Kisplyx 10 mg kova kapseli: keltainen runko ja kellertävän punainen kansi. Pituus on noin 14,3 mm. Kanteen on merkitty mustalla musteella ”C” ja runkoon ”LENV 10 mg”.
- Kapselit ovat läpipainopakkauksissa, joissa on alumiininen läpipainofolio. Yhdessä pakkauksessa on 30, 60 tai 90 kovaa kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Eisai GmbH
 Edmund-Rumpler-Straße 3
 60549 Frankfurt am Main
 Saksa
 Sähköpostiosoite: medinfo_de@eisai.net

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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.: +
 Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
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)

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG Pārštāvniecība

Tel: + 371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.