

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 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 everolimuusin kanssa yhden aikaisemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistuvan täsmähoidon (VEGF-täsmähoidon) jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kisplyx-hoito pitää aloittaa ja sitä pitää valvoa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta syöpähoidoista.

#### Annostus

Lenvatinibin suositeltu vuorokausiannos on 18 mg (yksi 10 mg:n kapseli ja kaksi 4 mg:n kapselia) 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.

Jos potilas unohtaa annoksen 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.

Pahoinvoinnin, oksentelun ja ripulin optimaalinen lääkinällinen hoito tulee aloittaa ennen kuin lenvatinibihoito keskeytetään tai annostusta pienennetään. Maha-suolikanavan toksisuutta on kuitenkin hoidettava aktiivisesti, jotta munuaisten toiminnan heikentymisen tai vajaatoiminnan riski vähenee (ks. kohta 4.4, Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikentyminen).

#### Annoksen säätäminen

Haittavaikutusten hoitaminen saattaa edellyttää yhdistelmähoidon keskeyttämistä, annostuksen muuttamista tai yhdistelmähoidon lopettamista (ks. kohta 4.4). Lievät tai keskivaikkeat (asteen 1 tai 2) haittavaikutukset eivät yleensä vaadi yhdistelmähoidon keskeyttämistä, paitsi jos ne ovat optimaalisesta hoidosta huolimatta sietämättömiä potilaalle. Vaikea-asteiset (asteen 3) tai sietämättömät haittavaikutukset edellyttävät yhdistelmähoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes vaikutukset lieventyvät asteeseen 0 tai 1 tai lähtötilanteen tasolle.

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

Jos toksisuuden oletetaan liittyvän everolimuusiin, hoito pitää keskeyttää, annostus pienentää annettavaksi joka toinen päivä tai hoito lopettaa (ks. tiettyjä haittavaikutuksia koskevat ohjeet everolimuusin valmisteyhteenvedosta).

Jos toksisuuden oletetaan liittyvän sekä lenvatinibiin että everolimuusiin, lenvatinibiannosta pitää pienentää (ks. taulukko 2) ennen everolimuusiannoksen pienentämistä.

Jos potilaalla on hengenvaarallisia (esim. asteen 4) haittavaikutuksia, hoito 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 1 Haittavaikutukset, jotka edellyttävät lenvatinibiannoksen muuttamista**

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Toimenpide	Annoksen pienentäminen ja lenvatinibihoitojen jatkaminen
Hypertensio	Aste 3 (optimaalisesta verenpainelääkityksestä 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

**Taulukko 1 Haittavaikutukset, jotka edellyttävät lenvatinibiannoksen muuttamista**

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Vaikeusaste</b>	<b>Toimenpide</b>	<b>Annoksen pienentäminen ja lenvatinibihoidon jatkaminen</b>
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-tromboemoliat	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.
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

**Taulukko 2 Lenvatinibin suositellun vuorokausiannoksen muuttaminen <sup>a</sup>**

<b>Annostaso</b>	<b>Vuorokausiannos</b>	<b>Kapselimäärä</b>
Suosittelut vuorokausiannos	18 mg suun kautta kerran päivässä	Yksi 10 mg:n kapseli + kaksi 4 mg:n kapselia
Ensimmäinen annoksen pienennys	14 mg suun kautta kerran päivässä	Yksi 10 mg:n kapseli + yksi 4 mg:n kapseli
Toinen annoksen pienennys	10 mg suun kautta kerran päivässä	Yksi 10 mg:n kapseli
Kolmas annoksen pienennys	8 mg suun kautta kerran päivässä	Kaksi 4 mg:n kapselia

<sup>a</sup> Alle 8 mg:n annoksista on vähän tietoja.

### Erityisryhmät

Useimmista erityisryhmistä ei ole yhdistelmähoitoa koskevia tietoja. Seuraavat tiedot perustuvat kliiniseen kokemukseen erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille annetusta lenvatinibimonoterapiasta (erilaistunut kilpirauhaskarsinooma, ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto).

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

#### Hypertensiopotilaat

Verenpaineen on ennen lenvatinibihoitoa oltava hyvässä hoitotasapainossa, ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Ks. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavissa yhdistelmähoitoa koskevia tietoja. Yhdistelmähoiton 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. myös kohta, 4.8 Muut erityisryhmät.

#### 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 ja 5 mg everolimuusia kerran päivässä. Annosta voi tämän jälkeen olla tarpeen säätää yksilöllisesti siedettävyyden mukaan. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten lenvatinibia ei suositella tälle potilasryhmälle. Ks. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät.

#### Iäkkäät potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella. Käytöstä  $\geq 75$ -vuotiaille potilaille on vähän tietoa (ks. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät).

#### Pediatriset potilaat

Lenvatinibia ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille eläinkokeissa havaittujen turvallisuutta koskevien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohta 5.3). Lenvatinibin turvallisuutta ja tehoa 2 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.1). Tietoja ei ole saatavilla.

#### Rotu

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa rodun perusteella (ks. kohta 5.2). Käytöstä etniseltä alkuperältään muille kuin valkoihoisille tai aasialaisille potilaille on vähän tietoa (ks. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät).

#### Alle 60 kg painavat potilaat

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa kehon painon perusteella. Alle 60 kg painavista pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastavista potilaista on vähän tietoa (ks. myös kohta 4.8, Muut erityisryhmät).

#### Potilaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka on suuri

Potilaita, joiden ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 2 tai suurempi, ei otettu mukaan munuaissyöpää sairastaville potilaille tehtyyn tutkimukseen (ks. kohta 5.1). 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). Kapselit voidaan niellä kokonaisina veden kanssa. Potilasta hoitava henkilö ei saa avata kapselia, jotta vältetään toistuva altistuminen kapselin sisällölle.

Lenvatinibikapseleista voidaan vaihtoehtoisesti tehdä suspensio laittamalla kapselit rikkomatta tai murskaamalla niitä pieneen lasiin, jossa on ruokalusikallinen vettä tai omenamehua. Kapselit on jätettävä nesteeseen vähintään 10 minuutiksi ja seosta on sekoitettava vähintään 3 minuutin ajan, jotta kapselin kuoret liukenevat. Tämän jälkeen suspensio niellään. Juomisen jälkeen lasiin lisätään saman verran (yksi ruokalusikallinen) vettä tai omenamehua. Lasin sisältöä pyöräytetään muutaman kerran, minkä jälkeen lisätty neste niellään.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 dissekatioita, 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 normotensiivisellä potilaalla havaitaan kohonnut verenpaine, aloitetaan monoterapia yhden verenpainelääkeryhmän lääkkeellä. Jos potilas käyttää verenpainelääkitystä jo ennestään, nykyisen lääkkeen 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 $\geq 160$ mmHg tai diastolinen verenpaine $\geq 100$ mmHg optimaalisesta verenpainelääkityksestä huolimatta	1. Keskeytä lenvatinibihoito. 2. Kun systolinen verenpaine on $\leq 150$ mmHg, diastolinen verenpaine $\leq 95$ 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.

### 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 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 lenvatinibihoiton 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 lenvatinibihoiton 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, Valikoitujen hättäväsäikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen hättäväsäikutusten kuvaus). Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana vakavia ja kuolemaan johtaneita kaulavaltimon verenvuotoja esiintyi useammin niillä potilailla, joilla oli erilaistunut kilpirauhaskarsinooma, kuin niillä potilailla, joilla oli erilaistunut kilpirauhaskarsinooma tai muita kasvaintyyppöjä. Kasvaimen suuriin verisuoniin (esim. kaulavaltimoon) tunkeutumisen/infiltraation aste tulee ottaa huomioon lenvatinibihoidon 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 fisteleitö (ks. kohta 4.8). Maha-suolikanavan puhkeamia ja fisteleitö 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 fisteleitö ja ilmarintaa. Aiempi leikkaus- ja sädehoito saattavat olla myötäväsäikuttavia riskitekijöitä. Myös keuhkometastaasit saattavat lisätä ilmarinnan riskiä. Pahenemisen välttämiseksi lenvatinibihoitoa ei pidä aloittaa potilailla, 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); lenvatinibihoidon 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 lääkeaineet.

### QT-ajan pidentyminen

QT/QTc-ajan pidentymistä raportoitiin yleisemmin lenvatinibihoitoa saavilla kuin lumelääkettä saavilla potilailla (ks. kohta 4.8, Valikoitujen hättäväsäikutusten kuvaus). Kaikkien potilaiden sydämen sähkökäyrää pitää seurata ja kiinnittää erityisesti huomiota niihin potilaisiin, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika, kongestiivista 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 lenvatinibihoiton 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Kilpirauhasen toimintaa pitää seurata ennen lenvatinibihoiton aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon ajan. Kilpirauhasen vajaatoimintaa pitää hoitaa normaalin hoitokäytännön mukaisesti eutyreoosin ylläpitämiseksi.

Lenvatinibi heikentää eksogeenista kilpirauhasen suppressiota (ks. kohta 4.8, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). 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 heikentyneitä haavojen paranemista. Lenvatinibihoiton väliaikaista keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joille tehdään suuria leikkauksia. Lenvatinibihoiton uudelleenaloittamisen ajankohdasta suuren leikkauksen jälkeen on niukasti kliinistä kokemusta. Siksi lenvatinibihoiton uudelleenaloittamispäätöksen tulisi perustua kliiniseen arvioon riittävästä haavan paranemisesta leikkauksen jälkeen.

#### Erytisyryhmät

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 Muut erityisyryhmät).

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.

## 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. 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 tulemistä 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, erittyykö 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 koneiden käyttökykyyn**

Lenvatinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn 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 yhdistelmänä everolimiuusin kanssa käytettäessä perustuu 62 koehenkilön tietoihin, minkä vuoksi munuaissyöpää sairastavilla potilailla kuvatut haittavaikutukset käsittävät ainoastaan yleisiä haittavaikutuksia. Tässä kohdassa esitetyt haittavaikutukset perustuvat 62:n munuaissyöpää sairastavan potilaan (ks. kohta 5.1) ja 458:n erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavan potilaan (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) yhdistettyihin turvallisuustietoihin.

Munuaissyöpää ja erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (esiintyivät  $\geq 30$  %:lla potilaista) olivat ripuli (80,6 %), hypertensio (70,1 %)\*,

väsymys (59,7 %), ruokahalun heikentyminen (53,7 %), painon lasku (52,6 %)\*, oksentelu (48,4 %), pahoinvointi (45,2 %), proteinuria (38,9 %)\*, suutulehdus (36,9 %)\*, päänsärky (35,8 %)\*, dysfonia (35,6 %)\*, palmoplantaarinen erytrodystesia (käsi-jalkaoireyhtymä) (34,1 %)\*, perifeerinen turvotus (33,9 %) ja hyperkolesterolemia (30,6 %). Hypertensiota ja proteinuriaa esiintyy yleensä lenvatinibihoiton alkuvaiheessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8, Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) (tähdellä merkityt esiintyvyydet koskevat erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavia potilaita).

Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset olivat munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikentyminen (11,3 %), valtimotromboemboliat (3,9 %)\*, sydämen vajaatoiminta (1,6 %), aivoverenvuoto (1,6 %), kallonsisäisen kasvaimen verenvuoto (0,7 %)\*, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) / reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS) (0,2 %)\* ja maksan vajaatoiminta (0,2 %)\* (tähdellä merkityt esiintyvyydet koskevat erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavia potilaita).

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) haittavaikutukset johtivat annoksen pienentämiseen 67,7 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 18 potilaalla (29,0 %). Yleisimmät ( $\geq 5\%$ ) annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä olivat ripuli (21,0 %), trombosytopenia (6,5 %) ja oksentelu (6,5 %).

#### Munuaissyöpää ja erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyissä tutkimuksissa esiintyneiden haittavaikutusten luettelo

Munuaissyöpää ja erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin samankaltaisia haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia, joita esiintyy yleisemmin yhdistelmähoitossa kuin lenvatinibimonoterapiassa, ovat kilpirauhasen vajaatoiminta (mukaan lukien veren tyreotropiinipitoisuuden suurentuminen), hyperkolesterolemia ja vaikea ripuli.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja lenvatinibin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- 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**

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA-terminologia*)</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot	Virtsatieinfektio		Välilihan absessi	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia <sup>a</sup>	Lymfopenia <sup>a</sup>	Pernainfarkti	
Umpieritys	Kilpirauhasen vajaatoiminta <sup>**</sup> Veren tyreotropiinipitoisuuden suureneminen <sup>†**</sup>			

<b>Elinjärjestelmä</b> (MedDRA-terminologia*)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalsemia <sup>‡</sup> Hyperkolesterolemia <sup>b**</sup> Hypokalemia Ruokahalun heikentyminen Painon lasku	Elimistön kuivuminen Hypomagnesemia <sup>b</sup>		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus			
Hermosto	Huimaus Päänsärky Makuhäiriö	Aivoverisuonitapahtuma	Posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatia-oireyhtymä Monopareesi Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	
Sydän		Sydäninfarkti <sup>c,†</sup> Sydämen vajaatoiminta QT-ajan pidentymä sydänsähkökäyrässä Ejektiofraktion pienentyminen		
Verisuonisto	Verenvuoto <sup>d,†,‡</sup> Hypertensio <sup>e,‡</sup> Hypotensio		Aortan dissekaatio <sup>***</sup>	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia	Keuhkoembolia <sup>‡</sup>	Ilmarinta	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli <sup>***</sup> Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu <sup>f</sup> Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus <sup>g</sup> Suukipu <sup>h</sup> Ummetus Dyspepsia Suun kuivuminen	Peräaukon fisteli Ilmavaivat Lipaasipitoisuuden suureneminen Amylaasipitoisuuden suureneminen	Haimatulehdus	

<b>Elinjärjestelmä</b> (MedDRA-terminologia*)	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Maksa ja sappi		Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden suureneminen <sup>‡</sup> Hypoalbuminemia <sup>‡</sup> Alaniiniaminotransferaasipitoisuuden suureneminen <sup>‡</sup> Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen Maksan toiminnan poikkeavuudet Gammaglutamyylitran s-feraasipitoisuuden suureneminen <sup>k</sup> Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen <sup>‡</sup> Sappirakkotulehdus	Maksasoluvauriot /maksatulehdus <sup>i</sup>	
Iho ja ihonalainen kudus	Palmoplantariinen erythrodysestesia (käsi-jalkaoireyhtymä) Kämmenien punoitus Ihottuma Hiustenlähtö	Hyperkeratoosi		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Nivelsärky Lihassärky Raajakipu Luusto- ja lihaskipu			
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria <sup>‡</sup>	Munuaisten vajaatoiminta <sup>j, †, ‡</sup> Munuaistoiminnan heikentyminen <sup>‡</sup> Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen Veren ureapitoisuuden suureneminen	Nefroottinen oireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys Voimattomuus Perifeerinen turvotus	Huonovointisuus	Heikentynyt haavan paraneminen <sup>***</sup>	Muulla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli <sup>k</sup>

\*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), versio 17.1. Haittavaikutusten kohde-elinten kannalta olennaisimpia suositeltuja elinjärjestelmien nimityksiä on käytetty.

\*\* : Näitä haittavaikutuksia esiintyy yleisemmin yhdistelmähoitossa kuin lenvatinibimonoterapiassa.

\*\*\* : Tunnistettu lenvatinibin markkinoilletulon jälkeisessä käytössä.

† : Käsittää myös kuolemaan johtaneita tapauksia.

‡ : Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Seuraavat termit on yhdistetty:

- a: Trombosytopenia käsittää trombosytopenian ja trombosyyttimäärän pientymisen. Lymfopenia käsittää lymfopenian ja lymfosyyttimäärän pientymisen.
- b: Hypomagnesemia käsittää hypomagnesemian ja veren magnesiumpitoisuuden pienenemisen. Hyperkolesterolemia käsittää hyperkolesterolemian ja veren kolesterolipitoisuuden suurentumisen.
- c: Sydäninfarkti käsittää sydäninfarktin ja akuutin sydäninfarktin.
- d: Verenvuoto käsittää seuraavat: nenäverenvuoto, veriyskä, hematuria, ruhjevamma, ulosteen verisyys, ienverenvuoto, petekiat, keuhkoverenvuoto, peräsuolen verenvuoto, verivirtsaisuus, hematooma, emättimen verenvuoto, sidekalvon verenvuoto, peräpukamien verenvuoto, kallonsisäisen kasvaimen verenvuoto, kurkunpään verenvuoto, ekkymoosi, lisääntynyt mustelmaherkkyys, toimenpiteenjälkeinen verenvuoto, purppura, ihon verenvuoto, aneurysman repeäminen, valtimoverenvuoto, silmän verenvuoto, mahalaukun verenvuoto, vuotava gastroduodeniitti, maha-suolikanavan verenvuoto, verioksennus, verenvuoto, hemorraginen aivohalvaus, mustat veriulosteet, metrorragia, kynsimarron verenvuoto, veririnta (hemothorax), postmenopausaalinen vuoto, vuotava peräsuolitulehdus, munuaishematooma, pernan verenvuoto, kynnenalaiset tikkuvuodot, lukinkalvonalainen verenvuoto, henkitorven verenvuoto, kasvaimen verenvuoto.
- e: Hypertensio käsittää seuraavat: hypertensio, hypertensiivinen kriisi, diastolisen verenpaineen nousu ja verenpaineen nousu.
- f: Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu käsittävät seuraavat: vatsavaivat, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus, keskiylävatsavaivat ja maha-suolikanavan kipu.
- g: Suutulehdus käsittää seuraavat: aftahaavauma, suutulehdus, kielitulehdus, suun haavaumat ja limakalvotulehdus.
- h: Suukipu käsittää seuraavat: suukipu, kielikipu ja suunielun kipu.
- i: Maksasoluvauriot ja maksatulehdus käsittävät seuraavat: lääkeaineperäinen maksavaurio, maksan rasvoittuminen ja kolestaattinen maksavaurio.
- j: Munuaisten vajaatoiminta käsittää seuraavat: akuutti prerenaalinen vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaishematooma ja munuaistiehyiden kuolio.
- k: Muualla kuin maha-suolikanavassa oleva fisteli käsittää tapaukset, joissa fisteli sijaitsi mahalaukun ja suoliston ulkopuolella, kuten henkitorvessa, henki- ja ruokatorven välillä, ruokatorvessa, naisten sukupuolielimissä tai ihossa.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Hypertensio (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypertensiota raportoitiin 41,9 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista (asteen 3 tai 4 hypertension ilmaantuvuus oli 12,9 %) ja 10,0 %:lla everolimuusihoitoa saaneen ryhmän potilaista (asteen 3 tai 4 hypertension ilmaantuvuus oli 2,0 %). Hypertension alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli 4,9 viikkoa (mikä tahansa vaikeusaste) ja 6,9 viikkoa (aste  $\geq 3$ ).

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) hypertensiota (mukaan lukien hypertensio, hypertensiivinen kriisi, diastolisen verenpaineen nousu ja verenpaineen nousu) raportoitiin 72,8 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 16,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 16 päivää. Vähintään asteen 3 haittavaikutuksia (yksi asteen 4 haittavaikutus raportoitiin) ilmeni 44,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 3,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Suurin osa tapauksista parani tai lieventyi sen jälkeen, kun hoito keskeytettiin (13,0 % potilaista) tai annosta pienennettiin (13,4 % potilaista). Hypertensio johti pysyvään hoidon lopettamiseen 1,1 %:lla potilaista.

#### Proteinuria (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) proteinuriaa raportoitiin 30,6 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista (8,1 %:lla oli asteen  $\geq 3$  proteinuria) ja 14,0 %:lla everolimuusihoitoa saaneen ryhmän potilaista (2,0 %:lla oli

asteen  $\geq 3$  proteinuria). Proteinurian alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli 6,1 viikkoa (mikä tahansa vaikeusaste) ja 20,1 viikkoa (aste  $\geq 3$ ). Proteinuria johti hoidon pysyvään lopettamiseen 4,8 %:lla potilaista.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) proteinuriaa raportoitiin 33,7 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 3,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Alkamista edeltävän ajan mediaani oli 6,7 viikkoa. Asteen 3 haittavaikutuksia ilmeni 10,7 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Suurin osa tapahtumista parani tai lieventyi sen jälkeen, kun hoito keskeytettiin (16,9 % potilaista) tai annosta pienennettiin (10,7 % potilaista). Proteinuria johti pysyvään hoidon lopettamiseen 0,8 %:lla potilaista.

#### Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikentyminen (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä munuaisten vajaatoimintaa kehittyi 8,1 %:lle potilaista ja munuaisten toiminta heikentyi 3,2 %:lla potilaista (asteen 3 munuaisten vajaatoimintaa tai munuaistoiminnan heikentymistä havaittiin 9,7 %:lla potilaista). Everolimuusimonoterapiaa saaneessa ryhmässä munuaisten vajaatoimintaa kehittyi 2,0 %:lle (2,0 %:lla aste 3) potilaista.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto), 5,0 %:lle potilaista kehittyi munuaisten vajaatoiminta ja 1,9 %:lla munuaisten toiminta heikentyi (munuaisten vajaatoiminnan tai munuaistoiminnan heikentymisen vaikeusaste oli 3,1 %:lla potilaista  $\geq 3$ ). Lumelääkettä saaneista potilaista 0,8 %:lla havaittiin munuaisten vajaatoimintaa tai munaistoiminnan heikentymistä (0,8 %:lla aste  $\geq 3$ ).

#### Sydämen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ejektiofraktion pienentymistä / sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 4,8 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista (3,2 %:lla aste  $\geq 3$ ) ja 4,0 %:lla everolimuusihoitoa saaneen ryhmän potilaista (2,0 %:lla aste  $\geq 3$ ). Ejektiofraktion pienentymisen ja sydämen vajaatoiminnan alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli 15,7 viikkoa (mikä tahansa vaikeusaste) ja 32,8 viikkoa (aste  $\geq 3$ ).

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) ejektiofraktion pienentymistä / sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 6,5 %:lla lenvatinibihoitoa saaneen ryhmän potilaista (1,5 %:lla aste  $\geq 3$ ) ja 2,3 %:lla lumelääkettä saaneen ryhmän potilaista (ei asteen  $\geq 3$  tapahtumia).

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

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) havaittiin yksi PRES-tapahtuma (aste 3) lenvatinibihoitoa saaneessa ryhmässä. Tapahtuma havaittiin, kun hoitoa oli kestänyt 18,4 viikkoa. Lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa tai everolimuusimonoterapiaa saavissa ryhmissä ei raportoitu tapahtumia.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) lenvatinibihoitoa saaneen ryhmän potilailla raportoitiin yksi PRES-tapahtuma (aste 2) ja lumelääkettä saaneen ryhmän potilailla ei yhtäkään.

Lenvatinibihoitoa saaneiden 1 166 potilaan joukossa oli neljä PRES-tapausta (0,3 %) (0,3 %:lla aste 3 tai 4), joista kaikki paranivat hoidon ja/tai lenvatinibihoidon keskeyttämisen tai lenvatinibihoidon pysyvään lopettamisen jälkeen.

#### Maksatoksisuus (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) yleisimmin raportoidut maksaan liittyneet haittavaikutukset lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä olivat maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen, mukaan lukien suurentuneet

alaniiniaminotransferaasipitoisuudet (9,7 %), aspartaattiaminotransferaasipitoisuudet (4,8 %), alkalisen fosfaatin pitoisuudet (4,8 %) ja veren bilirubiinipitoisuudet (3,2 %). Maksatapahtumien alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli 6,7 viikkoa (mikä tahansa vaikeusaste) ja 14,2 viikkoa (aste  $\geq 3$ ). Maksaan liittyneitä asteen 3 haittavaikutuksia esiintyi 3,2 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Maksaan liittyneet haittavaikutukset johtivat hoidon keskeyttämiseen 1,6 %:lla, annoksen pienentämiseen 1,6 %:lla ja hoidon pysyvään lopettamiseen 3,2 %:lla potilaista.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) yleisimmin raportoidut maksaan liittyvät haittavaikutukset olivat hypoalbuminemia (9,6 %:lla lenvatinibia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista), maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen, mukaan lukien alaniiniaminotransferaasipitoisuuden suureneminen (7,7 %:lla lenvatinibia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista), aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden suureneminen (6,9 %:lla lenvatinibia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista) ja veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (1,9 %:lla lenvatinibia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista). Maksaan liittyvien haittavaikutusten alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 12,1 viikkoa. Maksaan liittyviä asteen  $\geq 3$  haittavaikutuksia (yksi asteen 5 maksan vajaatoimintatapaus raportoitiin) ilmeni 5,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Maksaan liittyvät haittavaikutukset johtivat hoidon keskeytykseen 4,6 %:lla potilaista, annoksen pienentämiseen 2,7 %:lla potilaista ja hoidon pysyvään lopettamiseen 0,4 %:lla potilaista.

Yhteensä 1 166:sta lenvatinibihoitoa saaneesta potilaasta maksan toiminta petti kolmella henkilöllä (0,3 %), mikä johti kaikissa kolmessa tapauksessa potilaan kuolemaan. Yksi tapauksista oli potilaalla, jolla ei ollut maksametastaaseja. Myös yksi akuutti maksatulehdustapaus raportoitiin potilaalla, jolla ei ollut maksametastaaseja.

#### Valtimotromboemboliat (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) valtimotromboemboliatapahtumia raportoitiin 1,6 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista. Alkamista edeltävä aika oli 69,6 viikkoa. Everolimuusihoitoa saaneessa ryhmässä valtimotromboembolia raportoitiin 6,0 %:lla potilaista (4,0 %:lla aste  $\geq 3$ ). Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) valtimotromboemboliatapahtumia raportoitiin 5,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 2,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Lenvatinibihoitoa saaneiden 1 166 potilaan joukossa oli viisi kuolemaan johtanutta valtimotromboemboliatapausta (0,4 %) (kolme sydäninfarkti- ja kaksi aivoverisuonitapahtumaa).

#### Verenvuoto (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) verenvuotoa raportoitiin 38,7 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista (8,1 %:lla aste  $\geq 3$ ). Haittavaikutuksia, joiden ilmaantuvuus oli  $\geq 2,0$  %, olivat seuraavat: nenäverenvuoto (22,6 %), hematuria (4,8 %), hematooma (3,2 %) ja mahalaukun verenvuoto (3,2 %). Ensimmäisen verenvuotoepisodin alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli 10,2 viikkoa (mikä tahansa vaikeusaste) ja 7,6 viikkoa (aste  $\geq 3$ ). Vakavan verenvuodon (aivoverenvuoto, mahalaukun verenvuoto tai verinivel) ilmaantuvuus oli 4,8 %. Lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä hoito lopetettiin 3,2 %:lla potilaista verenvuototapahtumien takia. Lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli yksi kuolemaan johtanut aivoverenvuototapaus, ja lenvatinibihoitoa saaneessa ryhmässä oli yksi kuolemaan johtanut kallonsisäisen verenvuodon tapaus.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) verenvuotoa raportoitiin 34,9 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (1,9 %:lla aste  $\geq 3$ ) ja 18,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (3,1 %:lla aste  $\geq 3$ ). Haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli  $\geq 0,75$  % suurempi lenvatinibihoitoa saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla, olivat: nenäverenvuoto (11,9 %), hematuria (6,5%), ruhjevamma



(4,6 %), ienverenvuoto (2,3 %), ulosteen verisyys (2,3 %), peräsuolen verenvuoto (1,5 %), hematooma (1,1 %), peräpukamien verenvuoto (1,1 %), kurkunpään verenvuoto (1,1 %), petekiat (1,1 %) ja kallonsisäisen kasvaimen verenvuoto (0,8 %). Niistä tässä tutkimuksessa lenvatinibia saaneesta 16 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa keskushermostometastaaseja, yksi sai kuolemaan johtaneen kallonsisäisen verenvuodon.

Ensimmäisen episodin alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 10,1 viikkoa. Lenvatinibihoitoa saaneiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei havaittu eroa vakavien haittavaikutusten (3,4 % vs. 3,8 %), hoidon ennenaikaiseen lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten (1,1 % vs. 1,5 %), hoidon keskeyttämiseen johtaneiden haittavaikutusten (3,4 % vs. 3,8 %) tai annoksen pienentämiseen johtaneiden haittavaikutusten (0,4 % vs. 0 %) ilmaantuvuudessa.

Yhteensä 1 166:stä lenvatinibihoitoa saaneesta potilaasta 2 %:lla raportoitiin vähintään asteen 3 verenvuotoa, kolmella potilaalla (0,3 %) esiintyi asteen 4 verenvuotoa ja viidellä potilaalla (0,4 %) asteen 5 verenvuotoa, mukaan lukien valtimoverenvuotoa, hemorraginen aivohalvaus, kallonsisäisen kasvaimen verenvuotoa, veriyskää ja kasvaimen verenvuotoa.

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

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hypokalsemiaa raportoitiin 8,1 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista (3,2 %:lla aste  $\geq 3$ ) ja 4,0 %:lla everolimuusihoitoa saaneen ryhmän potilaista (ei asteen  $\geq 3$  hypokalsemiaa). Hypokalsemian alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli 28,3 viikkoa (mikä tahansa vaikeusaste) ja 45,9 viikkoa (aste  $\geq 3$ ). Yksi hoidon aikana ilmaantunut asteen 4 haittatapahtuma raportoitiin. Hypokalsemiatapahtumat eivät edellyttäneet annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä eikä yhdenkään potilaan hoitoa lopetettu hypokalsemian vuoksi.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) hypokalsemiaa raportoitiin 12,6 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Ensimmäisen episodin alkamista edeltävän ajan mediaani lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla oli 11,1 viikkoa. Asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia ilmeni 5,0 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Useimmat haittavaikutuksista paranivat oireenmukaisella hoidolla ilman lenvatinibihoiton keskeyttämistä (joka tehtiin 1,5 % potilaista) tai annoksen pienentämistä (joka tehtiin 1,1 % potilaista). Hoito lopetettiin pysyvästi yhdellä potilaalla, jolla oli asteen 4 hypokalsemia.

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

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) 1,6 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista raportoitiin tulehtuneen umpisuolen puhkeama (aste 3); lenvatinibi- tai everolimuusi-ryhmissä ei raportoitu tapahtumia.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-valmisteen valmisteyhteenveto) maha-suolikanavan puhkeama tai fisteli raportoitiin 1,9 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

#### 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 lenvatinibihoiton aloittamisen jälkeen; ilmaantumista edeltävän ajan mediaani on noin 3 kuukautta.

#### QT-ajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyn tutkimuksen (ks. kohta 5.1) lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin 60 ms ylittäviä QTc-ajan pidentymiä 11 %:lla potilaista ja 500 ms ylittäviä QTc-aikoja 6 %:lla potilaista. 500 ms ylittäviä QTc-aikoja tai 60 ms ylittäviä QTc-ajan pidentymiä ei raportoitu everolimuusihoitoa saaneessa ryhmässä.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-  
valmisteen valmisteyhteenveto) QT/QTc-ajan pidentymistä raportoitiin 8,8 %:lla lenvatinibihoitoa  
saaneista potilaista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Yli 500 ms:n QT-aikojen  
ilmaantuvuus oli 2 % lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla ja 0 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

#### Veren tyreotropiinipitoisuuden suureneminen (ks. kohta 4.4 Tyreotropiinin suppression heikentyminen / kilpirauhasen toimintahäiriöt) (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) kilpirauhasen  
vajaatoimintaa esiintyi 24 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista  
ja 2 %:lla everolimuusihoitoa saaneen ryhmän potilaista. Kaikkien lenvatinibi-everolimuusi-  
yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän kilpirauhasen vajaatoimintatapahtumien vaikeusaste oli 1 tai 2.  
Potilaista, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa normaali, TSH-arvo kohosi lähtötilanteen jälkeen  
60,5 %:lla potilaista lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä, mutta ei  
yhdelläkään pelkkää everolimuusialueella saaneen ryhmän potilaista.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-  
valmisteen valmisteyhteenveto) lähtötilanteen TSH-arvo oli 0,5 milliyksikköä/l tai pienempi 88 %:lla  
kaikista potilaista. Potilaista, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa normaali, TSH-arvo ylitti  
0,5 milliyksikköä/l lähtötilanteen jälkeen 57 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista ja 14 %:lla  
lumelääkettä saaneista potilaista.

#### Ripuli (ks. kohta 4.4)

Munuaissyöpää sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ripulia raportoitiin  
80,6 %:lla lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaista (21,0 %:lla aste  $\geq 3$ )  
ja 34,0 %:lla everolimuusihoitoa saaneen ryhmän potilaista (2,0 %:lla aste  $\geq 3$ ). Alkamista edeltävän  
ajan mediaani lenvatinibi-everolimuusi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä oli 4,1 viikkoa (mikä  
tahansa vaikeusaste) ja 8,1 viikkoa (aste  $\geq 3$ ). Ripuli oli yleisin syy hoidon keskeytykseen / annoksen  
pienentämiseen, ja se uusiutui annoksen pienentämisestä huolimatta. Ripuli johti hoidon lopettamiseen  
yhdellä potilaalla.

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. Lenvima-  
valmisteen valmisteyhteenveto) ripulia raportoitiin 67,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista  
(9,2 %:lla aste  $\geq 3$ ) ja 16,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ei asteen  $\geq 3$  tapahtumia).

#### Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

#### Muut erityisryhmät

##### Iäkkäät potilaat

Munuaissyöpää sairastavista  $\geq 75$ -vuotiaista potilaista on vain vähän tietoja. Erilaistunutta  
kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla esiintyi kuitenkin nuorempia potilaita  
todennäköisemmin asteen 3 tai 4 hypertensiota, proteinuriaa, ruokahalun heikentymistä ja elimistön  
kuivumista.

##### Sukupuoli

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla naisilla esiintyi miehiä yleisemmin hypertensiota  
(mukaan lukien asteen 3 tai 4 hypertensiota), proteinuriaa ja palmoplantaarista erytrodysestesiaa (käsi-  
jalkaoireyhtymää), kun taas miehillä esiintyi naisia yleisemmin ejektiofraktion pienentymistä, maha-  
suolikanavan puhkeamia ja fisteleit.

##### Etninen alkuperä

Aasialaisista munuaissyöpää sairastavista potilaista on vain vähän tietoja. Erilaistunutta  
kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla aasialaisilla potilailla esiintyi kuitenkin valkoihaisia potilaita  
yleisemmin perifeeristä turvotusta, hypertensiota, väsymystä, palmoplantaarista erytrodysestesiaa  
(käsi-jalkaoireyhtymää), proteinuriaa, trombositopeniaa ja veren tyreotropiinipitoisuuden  
suurenemista.

### Hypertensio lähtötilanteessa

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa hypertensio, esiintyi yleisemmin asteen 3 tai 4 hypertensiota, proteinuriaa, ripulia ja elimistön kuivumista sekä seuraavia vakavia haittavaikutuksia: elimistön kuivuminen, hypotensio, keuhkoembolia, pahanlaatuinen pleuraeffuusio, eteisvärinä ja maha-suolikanavan oireet (vatsakipu, ripuli, oksentelu). Munuaissyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa hypertensio, esiintyi yleisemmin asteen 3 tai 4 elimistön kuivumista, väsymystä ja hypertensiota.

### Diabetes lähtötilanteessa

Munuaissyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa diabetes, esiintyi yleisemmin asteen 3 tai 4 hypertensiota, hypertriglyseridemiaa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

### Maksan vajaatoiminta

Munuaissyöpää sairastavista potilaista, joilla on maksan vajaatoimintaa, on vain vähän tietoja. Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa maksan vajaatoimintaa, esiintyi kuitenkin yleisemmin hypertensiota, palmoplantaarista erytrodysatesiaa (käsi-jalkaoireyhtymää) sekä asteen 3 tai 4 hypertensiota, voimattomuutta, väsymystä ja hypokalsemiaa kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali.

### Munuaisten vajaatoiminta

Erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoimintaa, esiintyi yleisemmin asteen 3 tai 4 hypertensiota, proteinuriaa, väsymystä, suutulehduksia, perifeeristä turvotusta, trombosytopeniaa, elimistön kuivumista, QT-ajan pidentymistä sydänsähkökäyrässä, kilpirauhasen vajaatoimintaa, hyponatemiaa, veren tyreotropiinipitoisuuden suurenemista ja keuhkokuumetta kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Näillä potilailla esiintyi myös yleisemmin munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia sekä suuntaus suurempaan maksaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuuteen. Munuaissyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoimintaa, esiintyi yleisemmin asteen 3 väsymystä.

### Potilaat, joiden paino on < 60 kg

Munuaissyöpää sairastavista potilaista, joiden paino on < 60 kg, on vain vähän tietoja. Alle 60 kg painavilla erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla esiintyi kuitenkin yleisemmin palmoplantaarista erytrodysatesiaa (käsi-jalkaoireyhtymää), proteinuriaa, asteen 3 tai 4 hypokalsemiaa ja hyponatemiaa sekä suuntaus suurempaan asteen 3 tai 4 ruokahalun heikentymisen ilmaantuvuuteen.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 erytrodysatesian (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: L01XE29

#### Vaikutusmekanismi

Lenvatinibi on reseptorytiroosiinikinaasin (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 reseptorytiroosiinikinaaseja, mukaan lukien fibroblastikasvutekijän (FGF) reseptorit FGFR1, 2, 3 ja 4 sekä verihutiulekasvutekijän (PDGF) reseptorit PDGFR $\alpha$ , KIT ja RET. Lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmän angiogeneesiä ja kasvaimen kasvua estävä vaikutus oli voimakkaampi kuin kummankaan lääkkeen 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 mekanismeja ei ole tutkittu suoranaisesti, sen oletetaan liittyvän VEGFR2:n estoon verisuonten endoteelisoluissa. Samalla tavalla ilman suoranaista tutkimuksia oletetaan myös proteinuriaa aiheuttavan vaikutusmekanismin liittyvän VEGFR1:n ja VEGFR2:n suppresioon glomerulusten podosyyteissä.

Kilpirauhasen vajaatoiminnan aiheuttavaa mekanismeja ei ole täysin selvitetty.

Yhdistelmähoidon hyperkolesterolemiaa pahentavan vaikutuksen mekanismeja ei ole tutkittu suoranaisesti, eikä sitä ole täysin selvitetty.

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Lenvatinibin turvallisuutta ja tehoa yksinään tai yhdistelmänä everolimuusin kanssa annettuna arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla koehenkilöillä oli pitkälle edennyt tai metastaattinen 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 metastaattinen munuaissyöpä, joka ei ollut poistettavissa. Nämä potilaat olivat saaneet yhtä aiempaa VEGF-täsmähoitoa. Yhteensä 62 potilasta sai lenvatinibin ja everolimuusin yhdistelmää suositeltuina annoksina. Potilaiden oli täytettävä muun muassa seuraavat kriteerit: histologisesti varmistettu pääasiallisesti kirkassoluinen munuaissyöpä, RECIST 1.1. -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1) 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  $\leq 130$  g/l tai  $> 130$  g/l ja naisilla  $\leq 115$  g/l tai  $> 115$  g/l) ja korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden ( $\geq 10$  mg/dl tai  $< 10$  mg/dl) perusteella. Keskimääräisen päiväannoksen mediaani koehenkilöä kohden yhdistelmähoidoryhmässä 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 yhdistelmähoidoryhmässä 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 lähtötilanteen 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 merkittävästi ja kliinisesti merkittävästi suhteessa everolimuusiryhmään (ks. taulukko 5 ja kuva 1). 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 5 ja kuva 2). Tukimusta ei oltu suunniteltu kokonaiselossaolon analysointia varten.

Yhdistelmähoidon 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 merkittävästi 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 koehenkilöistä ei todettu objektiivista vastetta ( $P < 0,0001$ ), mikä osoitti lenvatinibi + everolimuusi -ryhmän edun.

**Taulukko 5 Tehoa koskevat tulokset munuaissyöpää sairastavilla potilailla**

	lenvatinibi 18 mg + everolimuusi 5 mg (N = 51)	lenvatinibi 24 mg (N = 52)	everolimuusi 10 mg (N = 50)
<b>Etenemisvapaa elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)<sup>a</sup>, tutkijoiden arvio</b>			
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) <sup>b</sup> lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
P-arvo lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,0005	-	-
<b>Etenemisvapaa elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)<sup>a</sup>, retrospektiivinen, riippumaton post-hoc-arvio</b>			
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)

**Taulukko 5 Tehoa koskevat tulokset munuaissyöpää sairastavilla potilailla**

	<b>lenvatinibi 18 mg + everolimuusi 5 mg (N = 51)</b>	<b>lenvatinibi 24 mg (N = 52)</b>	<b>everolimuusi 10 mg (N = 50)</b>
luottamusväli)			
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup> lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
P-arvo lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,003	-	-
<b>Kokonaiselossaolo<sup>c</sup></b>			
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) <sup>b</sup> lenvatinibi + everolimuusi vs. everolimuusi	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
<b>Objektiivisten vasteiden lukumäärä, n (%), tutkijoiden arvio</b>			
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. -kriteerien mukaisesti. Tiedonkeruun katkaisupiste: 13.6.2014  
 Prosenttiosuudet perustuvat koko analyysijoukon potilaiden kokonaismäärään kyseisessä  
 hoitoryhmässä.

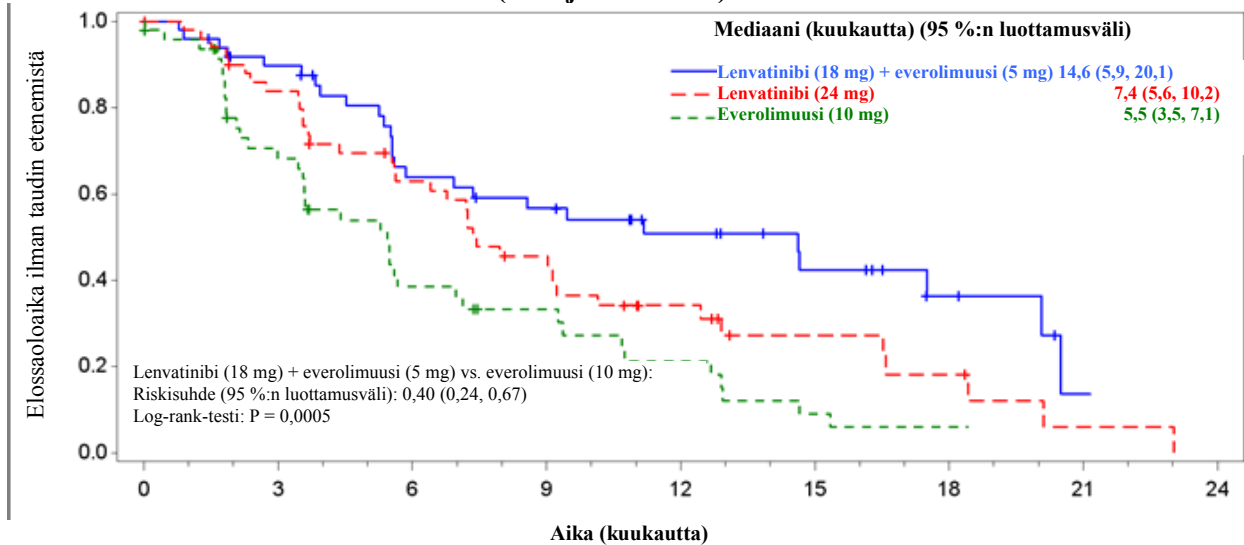
EA = ei arvioitavissa

<sup>a</sup>Piste-estimaatit perustuvat Kaplan-Meierin menetelmään ja 95 %:n luottamusvälit Greenwoodin  
 kaavan mukaiseen log-log-muunnokseen.

<sup>b</sup>Ositettu riskisuhde perustuu ositettuun Coxin regressiomalliin, jossa hoitoa käytettiin  
 kovariaattina ja hemoglobiinia ja korjattua seerumin kalsiumpitoisuutta ositteina. Tasatulosten  
 korjaukseen käytettiin Efronin menetelmää.

<sup>c</sup>Tiedonkeruun katkaisupiste = 31.7.2015

**Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä elossaoloajasta ilman taudin etenemistä (tutkijoiden arvio)**

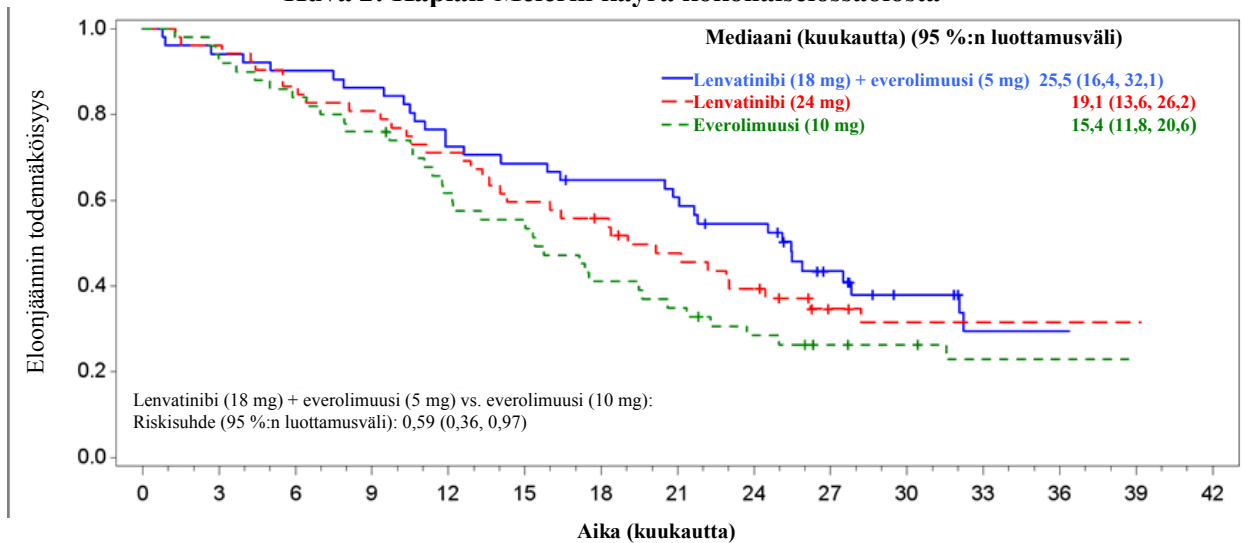


Riskiryhmän potilaiden lukumäärä:

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 2: Kaplan-Meierin käyrä kokonaiselossaolosta**



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 vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset lenvatinibin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien munuaissyövän hoidossa.

## 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 massatsetutkimuksesta 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  $\gamma$ -globuliiniin.

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 kuljettajaproteiinoitumista 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 aldehydioksideasin 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 kysteinylyglysiiniin ja kysteiniin konjugaattien molekyyllinsäinen 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 biekspotentiaalisesti 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 kolmannesta radioaktiivisesta merkkiaineesta poistui ulosteen mukana ja yksi neljännes virtsan mukana. M3-metaboliitti oli tärkein analytytti 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. Puoliintumisajan 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  $AUC_{0-inf}$ -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. Ei tiedetä, muuttuuko plasman proteiineihin sitoutuminen maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä. 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 verrokillä. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei tutkittu.

Lenvatinibilille altistuminen oli  $AUC_{0-inf}$ -tietojen perusteella lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 101 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 90 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä 122 % niiden koehenkilöiden arvosta, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Ei tiedetä, muuttuuko plasman proteiineihin sitoutuminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä. Annostussuositukset, ks. kohta 4.2.

##### Ikä, sukupuoli, paino, rotu

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

Pediatrisia potilaita ei ole tutkittu.

### **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, kivesten 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 (sientiehyiden 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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 pohjukais-suolen 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 tiettytyypistä 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 viivästymistä ja farmakologisiin vaikutuksiin yhdistettyjä leesioita (etuhampaissa, reisiluussa [kasvurustossa], munuaisissa, lisämunuaisissa ja pohjukais-suolella).

## **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 Kestoaika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Polyamidi/alumiini/PVC/alumiinilämpöpainopakkaukset, jotka sisältävät 10 kapselia. Yksi pakkaus sisältää 30 kapselia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Saksa  
Sähköpostiosoite: medinfo\_de@eisai.net

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 2016

## **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 Manufacturing Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
AL10 9SN  
Iso-Britannia

Tai

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **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 veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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

**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 läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1128/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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**

Kisplyx 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

**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 läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1128/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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**

Kisplyx 10 mg kovat kapselit  
lenvatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Eisai

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Kisplyx 4 mg kovat kapselit Kisplyx 10 mg kovat kapselit**

lenvatinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

### **1. Mitä Kisplyx on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Kisplyx on**

Kisplyx on lääke, jonka vaikuttava aine on lenvatinibi. Sitä käytetään yhdistelmänä everolimuusin kanssa pitkälle edenneen munuaissyövän (pitkälle edenneen munuaissyövän) hoitoon silloin, kun muut hoidot (ns. VEGF-täsmähoidot) eivät ole auttaneet pysäyttämään sairautta.

#### **Miten Kisplyx toimii**

Kisplyx 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 Kisplyx saattaa hidastaa nopeutta, jolla syöpäsolut lisääntyvät ja kasvain kasvaa, sekä auttaa katkaisemaan syövän tarvitseman verensaannin.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kisplyxiä**

#### **Älä ota Kisplyxiä, jos**

- olet allerginen lenvatinibilille 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 Kisplyxiä, 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 Kispilyxin annon lopettamista, jos sinulle tehdään suuri leikkaus, sillä Kispilyx saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Kispilyxin 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.

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

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

### **Lapset ja nuoret**

Kispilyxiä ei suositella käytettäväksi lapsille ja nuorille. Kispilyxin vaikutuksia alle 18-vuotiaisiin ei tunneta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Kispilyx**

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 Kispilyxiä, jos suunnittelet raskaaksi tulemistä hoidon aikana. Lääke voi aiheuttaa vakavaa haittaa vauvallesi.
- Jos tulet raskaaksi Kispilyx-hoidon aikana, kerro asiasta välittömästi lääkärille. Lääkäri auttaa sinua päättämään, onko hoitoa jatkettava.
- Älä imetä, jos otat Kispilyxiä. Lääke kulkeutuu rintamaitoon ja voi aiheuttaa vakavaa haittaa imetettävälle vauvallesi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Kispilyx 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 Kispilyxiä otetaan**

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

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

- Suositeltu Kispilyxin 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 Kispilyx-annos on 10 mg kerran vuorokaudessa (yksi 10 mg:n kapseli) yhdistelmänä yhden, kerran päivässä otettavan 5 mg:n everolimuusitabletin kanssa.
- Lääkäri voi pienentää annostasi, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia.

#### **Tämän lääkkeen ottaminen**

- Voit ottaa kapselit ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Niele kapselit kokonaisina veden kanssa tai liuotettuina. Liuota kapselit laittamalla ruokalusikallinen vettä tai omenamehua pieneen lasiin ja asettamalla kapselit nesteeseen rikkomatta tai murskaamatta niitä. Jätä kapselit nesteeseen vähintään 10 minuutiksi, ja sekoita sen jälkeen vähintään 3 minuutin ajan, jotta kapselien kuoret liukenevat. Juo seos. Lisää juomisen jälkeen lasiin saman verran vettä tai omenamehua, pyöritä nestettä lasissa, ja juo neste.
- Ota kapselit suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.
- Potilasta hoitavien henkilöiden ei pidä avata kapseleita, jotta he välttyvät kapselin sisällölle altistumiselta.

#### **Kuinka kauan Kispilyxiä otetaan**

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

#### **Jos otat enemmän Kispilyxiä kuin sinun pitäisi**

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

#### **Jos unohdat ottaa Kispilyxiä**

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.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia.

### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

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

- korkea tai matala verenpaine
- ruokahaluttomuus tai painon lasku
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatusvaivat
- voimakas väsymys tai heikotus
- käheys
- säärtien turvotus
- ihottuma
- kuiva, kipeä tai tulehtunut suu, outo makuaistimus
- nivel- tai lihaskipu
- huimaus
- hiustenlähtö
- verenvuoto (yleisimmin nenäverenvuoto, mutta myös muunlaista verenvuotoa saattaa ilmaantua, esim. verta virtsassa, mustelmat, ienverenvuoto tai suolenseinämän verenvuoto)
- univaikeudet
- suuri virtsan valkuaisainepitoisuus ja virtsatieinfektiot (lisääntynyt virtsaamistarve ja kivulias virtsaaminen)
- päänsärky ja selkäkipu
- käsien ja jalkaterien ihon punaisuus, arkuus ja turvotus (käsi-jalkaoireyhtymä)
- muutokset verikokeiden kalium- ja kalsiumpitoisuuksissa (pienet) ja kolesteroli- ja tyreotropiinipitoisuuksissa (suuret)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (väsymys, painon nousu, ummetus, palelu, kuiva iho)
- veren verihiutalemäärän vähyys, mikä voi johtaa mustelmien syntymiseen ja haavojen huonoon paranemiseen.

**Yleiset** (saattavat esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ruumiinnesteiden menetys (elimistön kuivuminen)
- sydämentykytytys
- ihon kuivuminen, paksuuntuminen ja kutina
- vatsan turvotus tai ilmavaivat
- sydänvaivat, verihyytymät keuhkoissa (hengitysvaikeudet, rintakipu) tai muissa elimissä
- huonovointisuus
- aivohalvaus
- sappirakkotulehdus
- peräaukon fisteli (pieni peräaukon ja ympäröivän ihon välille muodostuva kanava)
- muutokset verikokeiden maksa-arvoissa, valkosolumäärässä (pieni) ja magnesiumipitoisuuksissa (pienet)
- muutokset verikokeiden munuaisarvoissa ja munuaisten vajaatoiminta
- lipaasi- ja amylaasipitoisuuksien suureneminen (ruoansulatukseen osallistuvia entsyymejä).

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

- kivulias infektio tai ärsytys peräaukon läheisyydessä
- ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
- maksavaurio
- ylävatsan vasemmalla puolella tuntuva kova kipu, johon saattaa liittyä kuumetta, vilunväreitä, pahoinvointia ja oksentelua
- haimatulehdus
- haavojen paranemiseen liittyvät ongelmat

- aortan seinämän repeytymiseen ja sisäisen verenvuotoon liittyvä vaikea selkä-, rinta- tai vatsakipu.

**Tuntemattomat** (seuraavia haattavaikutuksia on raportoitu lenvatinibin markkinoille tulon jälkeen, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tunneta)

- muuntotyypiset fistelit (epänormaali yhteys kehon eri elinten välillä tai ihosta ihonalaiseen rakenteeseen, kuten kurkkuun ja henkitorveen). Oireet riippuvat fistelin sijainnista. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee uusia tai epätavallisia oireita, kuten yskimistä niellessä.

### **Haattavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Kispilyxin 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 tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Kispilyx sisältää**

- Vaikuttava aine on lenvatinibi.
  - Kispilyx 4 mg kovat kapselit. Yksi kova kapseli sisältää 4 mg lenvatinibia (mesilaattina).
  - Kispilyx 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)**

- Kispilyx 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”.
- Kispilyx 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 polyamidista, alumiinista ja PVC:stä valmistetuissa läpipainopakkauksissa, joissa on alumiininen läpipainofolio. Yhdessä pakkauksessa on 30 kapselia.

### **Myyntiluvan haltija**

Eisai GmbH  
 Lyoner Straße 36  
 60528 Frankfurt am Main  
 Saksa  
 Sähköpostiosoite: medinfo\_de@eisai.net

**Valmistaja**

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Iso-Britannia.  
Tai

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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