

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kisplyx 4 mg hårda kapslar
Kisplyx 10 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kisplyx 4 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 4 mg lenvatinib (som mesilat).

Kisplyx 10 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 10 mg lenvatinib (som mesilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Kisplyx 4 mg hårda kapslar
En gulröd underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med "E" i svart bläck på locket och "LENV 4 mg" på underdelen.

Kisplyx 10 mg hårda kapslar
En gul underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med "E" i svart bläck på locket och "LENV 10 mg" på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kisplyx är i kombination med everolimus avsett för behandling av vuxna patienter med avancerat njurcellskarcinom (Renal Cell Carcinoma, RCC) efter en tidigare VEGF-riktad (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Kisplyx bör initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad daglig dos av lenvatinib är 18 mg (en 10 mg kapsel och två 4 mg kapslar) en gång dagligen i kombination med 5 mg everolimus en gång dagligen. De dagliga doserna av lenvatinib och, vid behov, everolimus ska justeras efter behov enligt dos-/toxicitetshanteringsplanen.

Om en patient missar en dos och den inte kan tas inom 12 timmar, så ska den dosen hoppas över och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten för administrering.

Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta erhålls eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Optimerad medicinsk behandling av illamående, kräkningar och diarré bör prövas innan lenvatinibdosen reduceras eller behandlingsuppehåll görs. Gastrointestinal toxicitet bör emellertid behandlas aktivt för att minska risken för utveckling av nedsatt njurfunktion eller njursvikt (se avsnitt 4.4 Njursvikt och nedsatt njurfunktion).

Dosjustering

Hantering av vissa biverkningar kan kräva behandlingsuppehåll, dosjustering eller utsättning av kombinationsbehandlingen (se avsnitt 4.4). Lindriga till måttliga biverkningar (t.ex. grad 1 eller 2) motiverar i allmänhet inte behandlingsuppehåll med kombinationen, såvida de inte är oacceptabla för patienten trots optimal hantering. Svåra (t.ex. grad 3) eller oacceptabla biverkningar kräver behandlingsuppehåll med kombinationen av läkemedel tills biverkningen förbättrats till grad 0-1 eller utgångspunkten.

För toxiciteter som förmodas vara förknippade med lenvatinib (se tabell 1), vid upphörande/förbättring av en biverkning till grad 0-1 eller utgångspunkten, ska behandlingen återupptas med en reducerad dos av lenvatinib enligt förslag i tabell 2.

För toxiciteter som förmodas vara förknippade med everolimus ska behandlingen avbrytas, reduceras till dosering varannan dag eller sättas ut (se produktresumén för everolimus för råd vid specifika biverkningar).

För toxiciteter som förmodas vara förknippade med både lenvatinib och everolimus ska dosen av lenvatinib reduceras (se tabell 2) innan dosen av everolimus reduceras.

Behandlingen ska sättas ut vid livshotande reaktioner (t.ex. grad 4) med undantag för avvikande laboratorievärden som inte bedöms vara livshotande, vilka ska behandlas som svåra biverkningar (t.ex. grad 3).

Graderingarna baseras på CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) från NCI (National Cancer Institute).

Tabell 1 Biverkningar som kräver dosjusteringar av lenvatinib

Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Reducera dosen och fortsätt med lenvatinib
Hypertoni	Grad 3 (trots optimal behandling mot hypertoni)	Avbryt	Förbättras till grad 0, 1 eller 2. Se detaljerad vägledning i tabell 3 i avsnitt 4.4.
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Proteinuri	≥ 2 g/24 timmar	Avbryt	Förbättras till under 2 g / 24 timmar
Nefrotiskt syndrom	-----	Sätt ut	Fortsätt inte
Nedsatt njurfunktion eller njursvikt	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten
	Grad 4*	Sätt ut	Fortsätt inte
Nedsatt hjärtfunktion	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
PRES/RPLS	Oavsett grad	Avbryt	Överväg att återuppta behandlingen med reducerad dos om symtomen förbättras till grad 0-1
Levertoxicitet	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten
	Grad 4*	Sätt ut	Fortsätt inte
Arteriell tromboemboli	Oavsett grad	Sätt ut	Fortsätt inte

Tabell 1 Biverkningar som kräver dosjusteringar av lenvatinib

Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Reducera dosen och fortsätt med lenvatinib
Blödning	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Perforation eller fistel i magtarmkanalen	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkt
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Icke-gastrointestinal fistel	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Förlängt QT-intervall	>500 ms	Avbryt	Förbättras till < 480 ms eller till utgångspunkten
Diarré	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten
	Grad 4 (trots medicinsk behandling)	Sätt ut	Fortsätt inte

*Avvikande laboratorieresultat av grad 4 som bedöms vara icke-livshotande kan behandlas som svåra biverkningar (t.ex. grad 3)

Tabell 2 Dosjusteringar av rekommenderad daglig dos av lenvatinib^a

Dosnivå	Daglig dos	Antal kapslar
Rekommenderad daglig dos	18 mg oralt en gång dagligen	En 10 mg kapsel plus två 4 mg kapslar
Första dosreduktion	14 mg oralt en gång dagligen	En 10 mg kapsel plus en 4 mg kapsel
Andra dosreduktion	10 mg oralt en gång dagligen	En 10 mg kapsel
Tredje dosreduktion	8 mg oralt en gång dagligen	Två 4 mg kapslar

^aDet finns begränsade data på doser under 8 mg.

Särskilda populationer

Det finns inga tillgängliga data för kombinationen för de flesta särskilda populationer. Följande information är härledd från den kliniska erfarenheten av lenvatinib som monoterapi hos patienter med differentierad tyreoideacancer (DTC, differentiated thyroid cancer; se produktresumén för Lenvima).

Alla patienter, förutom de med kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion (se nedan), ska påbörja behandlingen med den rekommenderade dosen på 18 mg lenvatinib med 5 mg everolimus en gång dagligen, varefter dosen ska justeras ytterligare baserat på individuell tolerabilitet.

Patienter med hypertoni

Blodtrycket ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och ska kontrolleras regelbundet under behandling (se avsnitt 4.4). Se även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga data för kombinationen hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen justering av startdosen av kombinationen behövs baserat på leverfunktion hos patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion är den rekommenderade startdosen 10 mg lenvatinib en gång dagligen i kombination med den dos everolimus som rekommenderas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion i produktresumén för everolimus. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Kombinationen ska endast användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion om den förväntade nyttan överstiger risken. Se även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdosen behövs baserat på njurfunktion hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är den rekommenderade startdosen 10 mg lenvatinib med 5 mg everolimus en gång dagligen. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Patienter med terminal njursjukdom studerades inte och därför rekommenderas inte användning av lenvatinib hos dessa patienter. Se även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer.

Äldre population

Ingen justering av startdosen behövs baserat på ålder. Det finns begränsade data om användning hos patienter i åldern ≥ 75 år (se även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer).

Pediatrik population

Lenvatinib ska inte ges till barn under 2 års ålder av säkerhetsmässiga skäl som identifierats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Säkerhet och effekt för lenvatinib för barn i åldern 2 till <18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga.

Etnicitet

Ingen justering av startdosen behövs baserat på etnicitet (se avsnitt 5.2). Det finns begränsade data om användning hos patienter av annan etnicitet än kaukasisk eller asiatisk (se även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer).

Kroppsvikt under 60 kg

Ingen dosjustering av startdosen krävs baserat på kroppsvikt. Det finns begränsade data tillgängliga för patienter med en kroppsvikt under 60 kg med njurcellskarcinom (RCC) (se även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer).

Patienter med ECOG aktivitetsstatus

Patienter med ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) aktivitetsstatus på 2 eller högre uteslöts från studien med njurcellskarcinom (se avsnitt 5.1). Nyttariskförhållandet hos dessa patienter har inte utvärderats.

Administreringssätt

Lenvatinib är avsett för oral användning. Kapslarna ska tas vid ungefär samma tid varje dag, med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Kapslarna kan sväljas hela med vatten. Vårdgivare ska inte öppna kapseln för att undvika upprepad exponering för kapselns innehåll.

Alternativt kan lenvatinib kapslar tillsättas utan att delas eller krossas till en matsked vatten eller äpplejuice i ett litet glas för att få en suspension. Kapslarna måste ligga i vätskan i minst 10 minuter. Rör därefter om i minst 3 minuter för att lösa upp kapselhöljet. Suspensionen ska sväljas. Samma mängd vatten eller äpplejuice (en matsked) måste därefter tillsättas i glaset och snurras runt några gånger. Denna ytterligare vätska måste sväljas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib och har vanligtvis uppstått tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Blodtrycket ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och, om det är känt att patienterna är hypertensiva, ska de stå på en fast dos av blodtryckssänkande behandling i minst en vecka före behandling med lenvatinib. Allvarliga komplikationer av dåligt kontrollerad hypertoni, inklusive aortadissektion, har rapporterats. Tidig upptäckt och effektiv hantering av hypertoni är viktigt för att minimera behovet av

behandlingsuppehåll och dosreduktioner av lenvatinib. Behandling med antihypertensiva medel ska påbörjas så snart förhöjt blodtryck bekräftats. Blodtrycket ska kontrolleras efter en veckas behandling med lenvatinib, sedan varannan vecka under de första två månaderna och därefter en gång i månaden. Valet av blodtryckssänkande behandling ska individualiseras efter patientens kliniska tillstånd och följa gängse klinisk praxis. Hos tidigare normotoniska patienter ska monoterapi med ett läkemedel tillhörande någon klass av antihypertensiva medel påbörjas när förhöjt blodtryck observeras. Hos patienter som redan står på blodtryckssänkande behandling kan dosen av det aktuella medlet vid behov ökas eller ett eller flera medel tillhörande en annan klass av antihypertensiva medel läggas till. Vid behov hanteras hypertoni enligt rekommendationer i tabell 3.

Tabell 3 Rekommenderad hantering av hypertoni

Blodtrycksnivå	Rekommenderad åtgärd
Systoliskt BT ≥ 140 mmHg upp till < 160 mmHg eller diastoliskt BT ≥ 90 mmHg upp till < 100 mmHg	Fortsätt med lenvatinib och påbörja blodtryckssänkande behandling om sådan inte redan ges. ELLER Fortsätt med lenvatinib och öka dosen av pågående blodtryckssänkande behandling eller påbörja ytterligare blodtryckssänkande behandling.
Systoliskt BT ≥ 160 mmHg eller diastoliskt BT ≥ 100 mmHg trots optimal blodtryckssänkande behandling	1. Ge inte lenvatinib. 2. När systoliskt BT ≤ 150 mmHg, diastoliskt BT ≤ 95 mmHg och patienten har stått på en fast dos av blodtryckssänkande behandling i minst 48 timmar återupptas behandling med lenvatinib i reducerad dos (se avsnitt 4.2).
Livshotande konsekvenser (malign hypertoni, neurologiska bortfallssymtom eller hypertonisk kris)	Omedelbar åtgärd är indicerat. Sätt ut lenvatinib och påbörja lämplig medicinsk behandling.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under tiden de tar lenvatinib och i en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Det är för närvarande inte känt om lenvatinib ökar risken för tromboemboliska händelser när det kombineras med orala preventivmedel.

Proteinuri

Proteinuri har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib och vanligtvis har den uppstått tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Protein i urin ska kontrolleras regelbundet. Om urinteststicka visar proteinuri $\geq 2+$ kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2). Fall av nefrotiskt syndrom har rapporterats hos patienter som använder lenvatinib. Lenvatinib ska sättas ut i händelse av nefrotiskt syndrom.

Njursvikt och nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Den identifierade primära riskfaktorn var dehydrering och/eller hypovolemi på grund av gastrointestinal toxicitet. Gastrointestinal toxicitet ska behandlas aktivt för att minska risken för utveckling av nedsatt njurfunktion eller njursvikt. Försiktighet bör iaktas hos patienter som får läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, eftersom det ger en potentiellt högre risk för akut njursvikt vid

kombinationsbehandling. Behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Om patienterna har kraftigt nedsatt njurfunktion bör den initiala dosen av lenvatinib justeras (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt hjärtfunktion

Hjärtsvikt (<1 %) och minskning av vänster kammars ejektionsfraktion har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Patienterna ska övervakas med avseende på kliniska symtom eller tecken på hjärtdekomensation, eftersom behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES, även kallat RPLS har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (<1 %; se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). PRES är en neurologisk sjukdom som kan ge huvudvärk, krampanfall, letargi, förvirring, förändrad mental funktion, blindhet och andra synstörningar eller neurologiska störningar. Lindrig till svår hypertoni kan förekomma. Magnetisk resonanstomografi är nödvändig för att bekräfta diagnosen på PRES. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att kontrollera blodtrycket (se avsnitt 4.4, Hypertoni). Hos patienter med tecken eller symtom på PRES kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Levertoxicitet

De leverrelaterade biverkningar som oftast rapporterades hos patienter som behandlades med lenvatinib omfattade öknings av alaninaminotransferas, öknings av aspartataminotransferas och öknings av bilirubin i blod. Leversvikt och akut hepatit (<1 %; se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar) har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib. Fall av leversvikt rapporterades i allmänhet hos patienter med progressiva levermetastaser. Leverfunktionstester ska kontrolleras innan behandling påbörjas, sedan varannan vecka under de första två månaderna och därefter en gång i månaden under behandling. Vid levertoxicitet kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Om patienterna har kraftigt nedsatt leverfunktion ska den initiala dosen av lenvatinib justeras (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Arteriella tromboembolier

Arteriella tromboembolier (cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack och myokardinfarkt) har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Lenvatinib har inte studerats hos patienter som har haft en arteriell tromboemboli under de föregående sex månaderna och ska därför användas med försiktighet hos sådana patienter. Behandlingsbeslut måste fattas baserat på en bedömning av den enskilda patientens nytta/risk. Lenvatinib ska sättas ut efter en arteriell trombotisk händelse.

Blödning

Svåra tumörrelaterade blödningar, inklusive blödningar med dödlig utgång, har inträffat under kliniska prövningar och har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Under övervakning efter marknadsintroduktionen sågs svåra och dödliga blödningar från karotisartären oftare hos patienter med anaplastiskt karcinom i sköldkörteln (ATC) än vid DTC eller andra tumörtyper. Graden av tumörinväxt/infiltration av större blodkärl (t.ex. karotisartär) bör tas i beaktande på grund av den potentiella risken för svår blödning förknippad med krympt tumör/nekros efter behandling med lenvatinib. Vissa fall av blödning har inträffat sekundärt till krympt tumör och fistelbildning, t.ex. trakeoesofageala fistlar. Fall med dödlig intrakraniell blödning har rapporterats hos vissa patienter med eller utan hjärnmetastaser. Blödning på andra ställen än i hjärnan (t.ex. trakea, intraabdominellt, lunga) har också rapporterats.

Vid blödning kan dosavbrott, dosjusteringar eller utsättande krävas (se avsnitt 4.2, tabell 2).

Gastrointestinal perforation och fistelbildning

Gastrointestinal perforation eller fistlar har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8). I de flesta fall förekom gastrointestinal perforation och fistlar hos patienter med riskfaktorer såsom tidigare kirurgi eller strålbehandling. Vid gastrointestinal perforation eller fistel kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Icke-gastrointestinal fistel

Patienter kan löpa en ökad risk för att fistlar utvecklas vid behandling med lenvatinib. Fall med fistelbildning eller fistelförstoring som omfattar andra områden av kroppen än magsäcken eller tarmarna observerades under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion (t.ex. trakeala och trakeoesofageala fistlar, esofagusfistlar, kutana fistlar samt fistlar i de kvinnliga könsorganen). Dessutom har pneumotorax med eller utan tydliga evidens för bronkopleural fistel rapporterats. Vissa rapporter om fistel och pneumotorax förekom i samband med tumörregress eller nekros. Föregående kirurgi och strålbehandling kan vara bidragande riskfaktorer. Lungmetastaser kan också öka risken för pneumotorax. Lenvatinib bör inte sättas in hos patienter med fistel för att undvika försämring och lenvatinib bör sättas ut permanent hos patienter med fistlar som innefattar esofagus eller trakeobronkialvägarna samt vid alla fistlar av grad 4 (se avsnitt 4.2). Det finns begränsad information om användning av dosavbrott eller dosreducering i behandling av andra händelser, men försämring observerades i vissa fall och försiktighet bör iaktas. Lenvatinib kan påverka sårhelingsprocessen negativt som vid andra läkemedel av samma klass.

Förlängning av QT-intervall

Förlängning av QT/QTc-intervallet har rapporterats i högre frekvens hos patienter som behandlades med lenvatinib än hos patienter som behandlades med placebo (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Elektrokardiogram ska kontrolleras hos alla patienter med speciell uppmärksamhet på dem med kongenitalt långt QT-syndrom, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och hos dem som tar läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, inklusive antiarytmika av klass Ia och III. Lenvatinib ska inte ges om förlängning av QT-intervallet på över 500 ms utvecklas. Lenvatinib-behandlingen ska återupptas med en reducerad dos när QTc-förlängningen förbättras till <480 ms eller utgångsläget.

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi ökar risken för förlängning av QT-intervallet och därför ska elektrolytavvikelser kontrolleras och korrigeras hos alla patienter innan behandling påbörjas. Regelbunden kontroll av EKG och elektrolyter (magnesium, kalium och kalcium) bör övervägas under behandling. Kalciumnivåerna i blodet ska kontrolleras minst en gång per månad och kalcium ska ersättas vid behov under behandling med lenvatinib. Lenvatinibdosen ska avbrytas eller dosjusteras vid behov beroende på svårighetsgrad, förekomst av EKG-förändringar och bestående hypokalcemi.

Försämrad suppression av tyreoidestimulerande hormon/Nedsatt sköldkörtelfunktion

Hypotyreos har rapporterats hos patienter som behandlas med lenvatinib (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Sköldkörtelfunktionen ska kontrolleras innan initiering av och regelbundet under hela behandlingen med lenvatinib. Hypotyreos ska behandlas enligt sedvanlig medicinsk praxis för att bibehålla normalt sköldkörtelstatus.

Lenvatinib försämrar exogen sköldkörtelsuppression (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Nivåerna av tyreoidestimulerande hormon (TSH) ska regelbundet kontrolleras och administreringen av sköldkörtelhormon justeras för att uppnå lämpliga TSH-nivåer, i enlighet med patientens terapeutiska mål.

Diarré

Diarré har rapporterats frekvent hos patienter som behandlats med lenvatinib och har vanligtvis uppstått tidigt i behandlingen (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). Omedelbar medicinsk behandling av diarré ska inledas för att förebygga dehydrering. Lenvatinib ska sättas ut vid bestående diarré av grad 4 trots läkemedelsbehandling.

Sårläkningskomplikationer

Inga formella studier har genomförts av effekten av lenvatinib vid sårläkning. Nedsatt sårläkning har rapporterats hos patienter som får lenvatinib. Ett temporärt avbrot av lenvatinib bör övervägas hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp. Det finns begränsad klinisk erfarenhet avseende tidpunkten för rensättning av lenvatinib efter ett större kirurgiskt ingrepp. Därför bör beslutet att återuppta lenvatinib efter ett större kirurgiskt ingrepp grundas på klinisk bedömning av en tillräcklig sårläkning.

Särskilda populationer

Det finns begränsade data på patienter av annat etniskt ursprung än kaukasisk eller asiatiskt och patienter i åldern ≥ 75 år. Lenvatinib ska användas med försiktighet hos sådana patienter, med hänsyn till den reducerade tolerabiliteten för lenvatinib hos asiatiska och äldre patienter (se avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer).

Det finns inga data från användning av lenvatinib omedelbart efter sorafenib eller andra behandlingar mot cancer och det kan finnas en potentiell risk för additiv toxicitet om inte washout-perioden mellan behandlingarna är tillräckligt lång. Den kortaste washout-perioden i kliniska prövningar var 4 veckor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på lenvatinib

Kemoterapeutiska medel

Samtidig administrering av lenvatinib, karboplatin och paklitaxel har ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för någon av dessa tre substanser.

Effekt av lenvatinib på andra läkemedel

CYP3A4-substrat

En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie (DDI) av cancerpatienter visade att plasmakoncentrationerna av midazolam (ett känsligt CYP3A- och P-gp-substrat) inte ändrades vid förekomst av lenvatinib. Ingen signifikant läkemedelsinteraktion förväntas därför mellan lenvatinib och andra CYP3A4-/P-gp-substrat.

Orala preventivmedel

Det är för närvarande inte känt om lenvatinib kan minska effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder orala hormonella preventivmedel lägga till en barriärmetod (se avsnitt 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida och använda en mycket effektiv preventivmetod under tiden de behandlas med lenvatinib och i minst en månad efter avslutad behandling. Det är för närvarande inte känt om lenvatinib kan minska effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder orala hormonella preventivmedel lägga till en barriärmetod.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av lenvatinib hos gravida kvinnor. Lenvatinib var embryotoxiskt och teratogent när det gavs till råtta och kanin (se avsnitt 5.3).

Lenvatinib ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande av behovet för modern och risken för fostret.

Amning

Det är okänt om lenvatinib utsöndras i bröstmjölk. Lenvatinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råtta (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet eller spädbarnet kan inte uteslutas och därför är lenvatinib kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekterna hos människa är inte kända. Testikel- och ovarietoxicitet har dock observerats hos råtta, hund och apa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lenvatinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, på grund av biverkningar såsom trötthet och yrsel. Patienter som får dessa symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för lenvatinib i kombination med everolimus baseras på data från 62 försökspersoner, som möjliggör karakterisering av endast vanliga biverkningar hos patienter med njurcellskarcinom. Biverkningarna som presenteras i detta avsnitt baseras på kombinerade säkerhetsdata från 62 patienter med njurcellskarcinom (se avsnitt 5.1) och 458 patienter med sköldkörtelcancer (se produktresumén för Lenvima).

De oftast rapporterade biverkningarna hos patientpopulationerna njurcellskarcinom och sköldkörtelcancer (förekommer hos ≥ 30 % av patienterna) var diarré (80,6 %), hypertoni (70,1 %)*, trötthet (59,7 %), minskad aptit (53,7 %), viktminskning (52,6 %)*, kräkningar (48,4 %), illamående (45,2 %), proteinuri (38,9 %)*, stomatit (36,9 %)*, huvudvärk (35,8 %)*, dysfoni (35,6 %)*, palmoplantar erytrodysestesi (PPE) (34,1 %)*, perifert ödem (33,9 %) och hyperkolesterolemi (30,6 %). Hypertoni och proteinuri tenderar att förekomma tidigt under behandling med lenvatinib (se avsnitt 4.4 och 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar; frekvenserna med asterisk är från populationen med sköldkörtelcancer).

De viktigaste allvarliga biverkningarna var njursvikt och nedsatt njurfunktion (11,3 %), arteriella tromboembolier (3,9 %)*, hjärtsvikt (1,6 %), cerebral blödning (1,6 %), intrakraniell tumörblödning (0,7 %)*, PRES/RPLS (0,2 %)* och leversvikt (0,2 %)* (frekvenserna med asterisk är från populationen med sköldkörtelcancer).

I njurcellskarcinomstudien (se avsnitt 5.1) ledde biverkningarna till dosreduceringar hos 67,7 % av patienterna och 18 (29,0 %) patienter avslutades behandlingen. De vanligaste biverkningarna (≥ 5 %) resulterade i dosreduceringar hos gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus var diarré (21,0 %), trombocytopeni (6,5 %) och kräkningar (6,5 %).

Tabell över biverkningar för studierna med njurcellskarcinom och sköldkörtelcancer

Liknande biverkningar observerades i kliniska prövningar med njurcellskarcinom och sköldkörtelcancer. Biverkningar som uppträdde mer frekvent med kombinationsbehandling jämfört med monoterapi med lenvatinib är hypotyreos, (inklusive förhöjda värden av tyreostimulerande hormon i blodet), hyperkolesterolemi och svår diarré.

Biverkningar som observerades i kliniska prövningar och rapporterades från användning av lenvatinib efter marknadsintroduktionen listas i tabell 4.

Frekvenserna definieras som:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion		Perineal abscess	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ^a	Lymfopeni ^a	Mjältinfarkt	
Endokrina systemet	Hypotyreoos ^{**} Förhöjd nivå av tyreoidastimulerande hormon i blod ^{†**}			
Metabolism och nutrition	Hypokalcemi [‡] Hyperkolesterolem _i ^{b**} Hypokalemi Minskad aptit Viktminskning	Dehydrering Hypomagnesemi ^b		
Psykiska störningar	Sömlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Cerebrovaskulär händelse	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Monopares Transitorisk ischemisk attack	
Hjärtat		Myokardinfarkt ^{c,†} Hjärtsvikt Förlängt QT-intervall på EKG Minskad ejektionsfraktion		
Blodkärl	Blödning ^{d,†,‡} Hypertoni ^{e,‡} Hypotoni		Aortadissektion ^{***} *	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Lungemboli [†]	Pneumotorax	
Magtarmkanalen	Diarré ^{†**} Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f Kräkningar Illamående Oral inflammation ^g Oral smärta ^h Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet	Analfistel Flatulens Förhöjt lipas Förhöjt amylas	Pankreatit	

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar		Förhöjd nivå av aspartataminotransferas [†] Hypoalbuminemi [†] Förhöjd nivå av alaninaminotransferas [†] Förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blod Onormal leverfunktion Förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas ^k Förhöjd bilirubinnivå i blod [†] Kolecystit	Hepatocellulär skada/hepatit ⁱ	
Hud och subkutan vävnad	Palmoplantar erytrodysestesi Erytem i handflata Utslag Alopeci	Hyperkeratos		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Artralgi Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletal smärta			
Njurar och urinvägar	Proteinuri [‡]	Njursvikt ^{†, ‡} Nedsatt njurfunktion [‡] Förhöjd kreatininnivå i blod Förhöjd ureanivå i blod	Nefrotiskt syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Asteni Perifert ödem	Sjukdomskänsla	Försämrad läkning ^{***}	Icke-gastrointestinala fistlar ^k

*: MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) version 17.1. Föredragna termer har blivit omplacerade till det organsystem som är mest relevant för målorganet.

** : Dessa biverkningar inträffar oftare vid kombinationsbehandling jämfört med monoterapi med lenvatinib.

***: Identifierades vid användning av lenvatinib efter marknadsintroduktionen.

†: Inkluderar fall med dödlig utgång.

‡: Se avsnitt 4.8 Beskrivning av utvalda biverkningar, för ytterligare karakterisering.

Följande termer har kombinerats:

- a: Trombocytopeni omfattar trombocytopeni och minskat trombocytantal. Lymfopeni omfattar lymfopeni och minskat lymfocytantal.
- b: Hypomagnesemi omfattar hypomagnesemi och minskad magnesiumnivå i blod.
Hyperkolesterolemi omfattar hyperkolesterolemi och ökad kolesterolnivå i blod.
- c: Myokardinfarkt omfattar myokardinfarkt och akut myokardinfarkt.

- d: Blödning omfattar: epistaxis, hemoptys, hematuri, kontusion, hematokesi, tandkötsblödning, petekier, lungblödning, rektalblödning, blod i urinen, hematom, vaginalblödning, konjunktival blödning, hemorrojdblödning, intrakraniell tumörblödning, larynxblödning, ekkymos, ökad tendens till blåmärken, blödning efter behandling, purpura, hudblödning, rupturerad aneurysm, arteriell blödning, ögonblödning, magblödning, hemorragisk gastroduodenit, gastrointestinal blödning, hematemes, blödning, hemorragisk stroke, melena, metrorragi, nagelbäddsblödning, hemotorax, postmenopausal blödning, hemorragisk proktit, njurhematom, mjältblödning, blödningar i nagelbädden, subaraknoidalblödning, trakealblödning, tumörblödning.
- e: Hypertoni omfattar: hypertoni, hypertonisk kris, förhöjt diastoliskt blodtryck och förhöjt blodtryck.
- f: Gastrointestinal smärta och buksmärta omfattar: magbesvär, buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken, ömhet i buken, epigastriska besvär och gastrointestinal smärta.
- g: Oral inflammation omfattar: aftös ulceration, stomatit, glossit, sår i munnen och slemhinneinflammation.
- h: Oral smärta omfattar: oral smärta, glossodynin och orofaryngeal smärta.
- i: Hepatocellulär skada och hepatit omfattar: läkemedelsinducerad leverskada, leversteatos och kolestatisk leverskada.
- j: Njursvikt omfattar: akut prerenal njursvikt, njursvikt, akut njurskada och renal tubulär nekros.
- k: Icke-gastrointestinala fistlar omfattar fall med fistlar som förekommer utanför magsäcken och tarmarna såsom trakeala, trakeoesofageala fistlar, esofagusfistlar, fistlar i de kvinnliga könsorganen och kutana fistlar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypertoni (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades hypertoni hos 41,9 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus (förekomsten av hypertoni av grad 3 eller grad 4 var 12,9 %) och 10,0 % av patienterna i gruppen som behandlades med everolimus (förekomsten av hypertoni av grad 3 eller grad 4 var 2,0 %). Mediantiden till debut var 4,9 veckor (oavsett grad) och 6,9 veckor (grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus.

I studien med sköldkörtelcancer (se produktresumén för Lenvima) rapporterades hypertoni (inklusive hypertoni, hyperton kris, förhöjt diastoliskt blodtryck och förhöjt blodtryck) hos 72,8 % av patienterna som behandlades med lenvatinib och 16,0 % av patienterna i gruppen som behandlades med placebo. Mediantiden till debut hos patienter som behandlades med lenvatinib var 16 dagar. Reaktioner av grad 3 eller högre (inklusive 1 reaktion av grad 4) inträffade hos 44,4 % av de lenvatinib-behandlade patienterna jämfört med 3,8 % av de placebo-behandlade patienterna. Hos majoriteten av fallen förbättrades eller försvann symtomen efter dosavbrott eller dosreducering, vilket inträffade hos 13,0 % respektive 13,4 % av patienterna. Hos 1,1 % av patienterna ledde hypertoni till permanent behandlingsavbrott.

Proteinuri (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades proteinuri hos 30,6 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus (8,1 % var av grad ≥ 3) och 14,0 % av patienterna i den everolimus-behandlade gruppen (2,0 % var av grad ≥ 3). Mediantiden till debut av proteinuri var 6,1 veckor (oavsett grad) och 20,1 veckor (grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Proteinuri ledde till permanent utsättning av behandling hos 4,8 % av patienterna.

I studien med sköldkörtelcancer (se produktresumén för Lenvima) rapporterades proteinuri hos 33,7 % av patienterna som behandlades med lenvatinib och 3,1 % av patienterna i gruppen som behandlades med placebo. Mediantiden till debut var 6,7 veckor. Reaktioner av grad 3 inträffade hos 10,7 % av de lenvatinib-behandlade patienterna jämfört med ingen av de placebo-behandlade patienterna. Majoriteten av fallen hade ett resultat där symtomen förbättrades eller försvann efter dosavbrott eller dosreducering, vilket inträffade hos 16,9 % respektive 10,7 % av patienterna. Proteinuri ledde till permanent behandlingsavbrott hos 0,8 % av patienterna.

Njursvikt och nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) utvecklade 8,1 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus njursvikt och 3,2 % utvecklade nedsatt njurfunktion, (9,7 % av patienterna hade en händelse med njursvikt eller nedsatt njurfunktion av grad 3). I gruppen som fick everolimus som monoterapi utvecklade 2,0 % av patienterna njursvikt (2,0 % var av grad 3).

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) utvecklade 5,0 % av patienterna njursvikt och 1,9 % utvecklade nedsatt njurfunktion, (3,1 % av patienterna hade en händelse med njursvikt eller nedsatt njurfunktion av grad ≥ 3). I placebo-gruppen utvecklade 0,8 % av patienterna njursvikt eller nedsatt njurfunktion (0,8 % var av grad ≥ 3).

Nedsatt hjärtfunktion (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades sänkt ejektionsfraktion/hjärtsvikt hos 4,8 % av patienterna (3,2 % var av grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus och 4,0 % everolimus-gruppen (2,0 % var av grad ≥ 3). Mediantiden till debut av sänkt ejektionsfraktion och hjärtsvikt var 15,7 veckor (oavsett grad) och 32,8 veckor (grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus.

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) rapporterades sänkt ejektionsfraktion/hjärtsvikt hos 6,5 % av patienterna (1,5 % var av grad ≥ 3) i den lenvatinib-behandlade gruppen och 2,3 % i placebo-gruppen (ingen var av grad ≥ 3).

Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) förekom 1 händelse med PRES (grad 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib, som inträffade efter 18,4 veckors behandling. Det fanns inga rapporter i grupperna med lenvatinib plus everolimus eller everolimus som monoterapi.

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) fanns en händelse av PRES (grad 2) i den lenvatinib-behandlade gruppen och inga rapporter i placebo-gruppen.

Hos de 1 166 patienter som behandlades med lenvatinib förekom 4 fall (0,3 %) av PRES (0,3 % var av grad 3 eller 4), där alla förbättrades efter behandling och /eller dosavbrott eller permanent utsättande.

Levertoxicitet (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) var de vanligaste rapporterade leverrelaterade biverkningarna för gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus förhöjda nivåer av leverenzym, inklusive ökning av alaninaminotransferas (9,7 %), aspartataminotransferas (4,8 %), alkaliskt fosfat (4,8 %) samt bilirubin i blod (3,2 %). Mediantiden till debut av leverhändelser var 6,7 veckor (oavsett grad) och 14,2 veckor (grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Leverrelaterade biverkningar av grad 3 förekom hos 3,2 % av patienterna som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Leverrelaterade biverkningar ledde till behandlingsuppehåll och dosreduktioner hos 1,6 % respektive 1,6 % av patienterna och till permanent utsättning av lenvatinib hos 3,2 % av patienterna.

I studien med sköldkörtelcancer (se produktresumén för Lenvima) var de vanligast rapporterade biverkningarna hypoalbuminemi (9,6 % lenvatinib jämfört med 1,5 % placebo) och förhöjda nivåer av leverenzym, inklusive förhöjt alaninaminotransferas (7,7 % lenvatinib jämfört med 0 placebo), aspartataminotransferas (6,9 % lenvatinib jämfört med 1,5 % placebo) och bilirubin i blodet (1,9 % lenvatinib jämfört med 0 placebo). Mediantiden till debut av leverreaktioner hos lenvatinib-behandlade patienter var 12,1 veckor. Leverrelaterade reaktioner av grad 3 eller högre (inklusive 1 fall med leversvikt av grad 5) inträffade hos 5,4 % av de lenvatinib-behandlade patienterna jämfört med 0,8 % hos placebo-behandlade patienter. Leverrelaterade reaktioner ledde till dosavbrott och dosreduktioner hos 4,6 % respektive 2,7 % av patienterna och till permanent utsättning hos 0,4 %.

Hos de 1 166 patienter som behandlades med lenvatinib förekom tre fall (0,3 %) av leversvikt, alla med dödlig utgång. Ett fall var en patient utan levermetastaser. Det förekom också ett fall av akut hepatit hos en patient utan levermetastaser.

Arteriell tromboemboli (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades händelser med arteriell tromboemboli hos 1,6 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus, tiden till debut var 69,6 veckor. I everolimus-gruppen rapporterade 6,0 % av patienterna en arteriell tromboemboli (4,0 % var av grad ≥ 3). I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) rapporterades händelser med arteriell tromboemboli hos 5,4 % av de lenvatinib-behandlade patienterna och 2,3 % av patienterna i placebogruppen.

Hos de 1 166 patienterna som behandlades med lenvatinib förekom fem fall (0,4 %) av arteriella tromboembolier (tre fall av hjärtinfarkt och två fall av stroke) med dödlig utgång.

Blödning (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades blödning hos 38,7 % (8,1 % var av grad ≥ 3) av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. De biverkningar som förekom i en frekvens som var $\geq 2,0$ % var: epistaxis, (22,6 %), hematuri (4,8 %), hematom (3,2 %) och magsäcksblödning (3,2 %). Mediantiden till debut var 10,2 veckor (oavsett grad) och 7,6 veckor (grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Förekomsten av allvarlig blödning var 4,8 % (cerebral blödning, magsäcksblödning och hemartros). Utsättande på grund av blödningshändelser förekom hos 3,2 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Det förekom ett fall av intrakraniell blödning med dödlig utgång i gruppen som behandlades med lenvatinib.

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) rapporterades blödning hos 34,9 % (1,9 % var av grad ≥ 3) av patienterna som behandlades med lenvatinib jämfört med 18,3 % (3,1 % var av grad ≥ 3) av de placebo-behandlade patienterna. Reaktionerna som inträffade vid en incidens på $\geq 0,75$ % över placebo var: epistaxis (11,9 %), hematuri (6,5 %), kontusion (4,6 %), blödning i tandköttet (2,3 %), blod i avföringen (2,3 %), rektalblödning (1,5 %), hematom (1,1 %), hemorojdblödning (1,1%), laryngeal blödning (1,1 %), petekier (1,1 %) och intrakraniell tumörblödning (0,8%). I denna prövning förekom ett fall av intrakraniell blödning med dödlig utgång bland 16 patienter som fick lenvatinib och hade CNS-metastaser före behandlingen.

Mediantiden till första debut hos de lenvatinib-behandlade patienterna var 10,1 veckor. Inga skillnader mellan lenvatinib-behandlade och placebo-behandlade patienter observerades i incidensen för allvarliga reaktioner (3,4 % jämfört med 3,8 %), reaktioner som ledde till för tidigt utsättande (1,1 % jämfört med 1,5 %) eller reaktioner som ledde till dosavbrott (3,4 % jämfört med 3,8 %) eller reduktion (0,4 % jämfört med 0).

Av de 1 166 patienter som behandlades med lenvatinib rapporterades blödning av grad 3 eller högre hos 2 % av patienterna, tre patienter (0,3 %) hade blödning av grad 4 och fem patienter (0,4 %) hade en biverkning av grad 5 omfattande arteriell blödning, hemorragisk stroke, intrakraniell tumörblödning, hemoptyos och tumörblödning.

Hypokalcemi (se avsnitt 4.4, Förlängning av QT-intervall)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades hypokalcemi hos 8,1 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus (3,2 % var av grad ≥ 3) och 4,0 % av patienterna i den everolimus-behandlade gruppen (ingen var av grad ≥ 3). Mediantiden till debut av hypokalcemi var 28,3 veckor (oavsett grad) och 45,9 veckor (grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Det förekom en behandlingsrelaterad biverkning av grad 4. Inga händelser av hypokalcemi krävde dosreduktion eller behandlingsuppehåll och inga patienter avbröt behandlingen på grund av hypokalcemi.

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) rapporterades hypokalcemi hos 12,6 % av de lenvatinib-behandlade patienterna jämfört med inga fall i placebo-armen. Mediantiden till första debut hos de lenvatinib-behandlade patienterna var 11,1 veckor. Reaktionerna av svårighetsgrad 3 eller 4 inträffade hos 5,0 % av de lenvatinib-behandlade patienterna jämfört med 0 placebo-behandlade patienterna. De flesta reaktionerna förbättrades efter stödjande behandling utan dosavbrott eller dosreducering, vilket inträffade hos 1,5 % respektive 1,1 % av patienterna, 1 patient med hypokalcemi av grad 4 avbröt behandlingen permanent.

Gastrointestinal perforation och fistelbildning (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) inträffade 1,6 % av fallen med perforerad appendicit (av grad 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus; inga rapporter förekom i grupperna med lenvatinib eller everolimus.

I DTC-studien rapporterades gastrointestinal perforation eller fistel hos 1,9 % av de lenvatinib-behandlade patienterna och 0,8 % av patienterna i placebo-gruppen.

Icke-gastrointestinal fistel (se avsnitt 4.4)

Användning av lenvatinib har förknippats med fall med fistlar inklusive reaktioner som resulterat i dödsfall. Rapporter om fistlar som omfattar andra områden av kroppen än magsäcken eller tarmarna observerades vid olika indikationer. Reaktioner rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen, från två veckor till över 1 år från insättandet av lenvatinib, med en medianlatens på ungefär 3 månader.

Förlängning av QT-intervall (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades öknings av QTc-intervall större än 60 ms hos 11 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Förekomsten av QTc-intervall större än 500 ms var 6% i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Inga rapporter om förlängning av QTc-intervall större än 500 ms eller ökning större än 60 ms inträffade i den everolimus-behandlade gruppen.

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) rapporterades förlängt QT-/QTc-intervall hos 8,8 % av de lenvatinib-behandlade patienterna och 1,5 % av patienterna i placebo-gruppen. Incidensen för förlängt QT-intervall över 500 ms var 2 % hos de lenvatinib-behandlade patienterna jämfört med inga rapporter i placebo-gruppen.

Förhöjd nivå av tyreoidstimulerande hormon i blodet (se avsnitt 4.4, Försämrad suppression av tyreoidstimulerande hormon/Nedsatt sköldkörtelfunktion) (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) förekom hypotyreos hos 24 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus och hos 2 % av patienterna i den everolimus-behandlade gruppen. Alla händelser med hypotyreos i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus var av grad 1 eller 2. Hos patienter med en normal utgångsnivå av TSH observerades en höjning av TSH-nivån efter behandlingsstart hos 60,5 % av patienterna som behandlades med lenvatinib plus everolimus jämfört med ingen av patienterna som enbart fick everolimus.

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) hade 88 % av alla patienter en TSH-nivå vid behandlingsstart under eller lika med 0,5 mE/l. Hos de patienter med normalt TSH vid behandlingsstart observerades en förhöjning av TSH-nivån över 0,5 mE/l efter behandlingsstart hos 57 % av de lenvatinib-behandlade patienterna jämfört med 14 % av de placebo-behandlade patienterna.

Diarré (se avsnitt 4.4)

I RCC-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades diarré hos 80,6 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus (21,0 % var av grad ≥ 3) och hos 34,0 % av patienterna i den everolimus-behandlade gruppen (2,0 % var av grad ≥ 3). Mediantiden till debut var 4,1 veckor (oavsett grad) och 8,1 veckor (grad ≥ 3) hos gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Diarré var den mest frekventa orsaken till dosavbrott/dosreduktion och återkom trots dosreduktion. Diarré ledde till utsättande hos en patient.

I DTC-studien (se produktresumén för Lenvima) rapporterades diarré hos 67,4 % av patienterna i den lenvatinib-behandlade gruppen (9,2 % var av grad ≥ 3) och hos 16,8 % av patienterna i placebo-gruppen (ingen var av grad ≥ 3).

Pediatrik population

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Andra särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsade data för patienter i åldern ≥ 75 år med njurcellskarcinom. Patienter med sköldkörtelcancer i åldern ≥ 75 år var emellertid mer benägna att få hypertoni av grad 3 eller 4, proteinuri, minskad aptit och dehydrering.

Kön

Hos patienter med sköldkörtelcancer hade kvinnor högre incidens av hypertoni (omfattande hypertoni av grad 3 eller 4), proteinuri och PPE, medan män hade högre incidens av minskad ejektionsfraktion och gastrointestinal perforation och fistelbildning.

Etniskt ursprung

Det finns begränsade data avseende asiatiska patienter med njurcellskarcinom. Asiatiska patienter med sköldkörtelcancer hade emellertid högre incidens än kaukasiska patienter av perifert ödem, hypertoni, trötthet, PPE, proteinuri, trombocytopeni och förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod.

Hypertoni före behandling

Hos patienter med sköldkörtelcancer hade patienter med hypertoni före behandling högre frekvens av hypertoni, proteinuri, diarré och dehydrering av grad 3 eller 4 och fick fler allvarliga biverkningar i form av dehydrering, hypotoni, lungemboli, malign pleurautgjutning, förmaksflimmer och gastrointestinala symtom (buksmärta, diarré, kräkningar). Hos patienter med njurcellskarcinom hade patienter med hypertoni före behandling högre frekvens av dehydrering, trötthet och hypertoni av grad 3 eller 4.

Diabetes före behandling

Hos patienter med njurcellskarcinom hade patienter med diabetes före behandling en högre frekvens av hypertoni, hypertriglyceridemi och akut njursvikt av grad 3 eller 4.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data avseende patienter med nedsatt leverfunktion vid njurcellskarcinom. Hos patienter med sköldkörtelcancer hade patienter med nedsatt leverfunktion före behandling dock högre frekvens av hypertoni och PPE och högre frekvens av hypertoni av grad 3 eller 4, asteni, trötthet och hypokalcemi jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med sköldkörtelcancer hade patienter med nedsatt njurfunktion före behandling högre frekvens av hypertoni av grad 3 eller 4, proteinuri, trötthet, stomatit, perifert ödem, trombocytopeni, dehydrering, förlängt QT-intervall på EKG, hypotyreos, hyponatremi, förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blodet och pneumoni jämfört med patienter med normal njurfunktion. Dessa patienter hade också högre frekvens av njurbiverkningar och tendens till högre frekvens av leverbiverkningar. Hos patienter med njurcellskarcinom hade patienter med nedsatt njurfunktion före behandling högre frekvens av trötthet av grad 3.

Patienter med kroppsvikt <60 kg

Det finns begränsade data avseende patienter med en kroppsvikt <60 kg med njurcellskarcinom. Patienter med sköldkörtelcancer med låg kroppsvikt (<60 kg) hade emellertid högre frekvens av PPE, proteinuri, hypokalcemi och hyponatremi av grad 3 eller 4, samt en tendens till högre frekvens av minskad aptit av grad 3 eller 4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

De högsta doser av lenvatinib som studerades kliniskt var 32 mg och 40 mg per dag. Oavsiktliga medicineringsfel som resulterat i engångsdoser på 40 till 48 mg har också inträffat i kliniska prövningar. De oftast observerade läkemedelsbiverkningarna vid dessa doser var hypertoni, illamående, diarré, trötthet, stomatit, proteinuri, huvudvärk och förvärrad PPE. Det har också förekommit rapporter om överdosering av lenvatinib, omfattande engångsadministreringar som var 6 till 10 gånger högre än den rekommenderade dagliga dosen. Dessa fall var förknippade med biverkningar som överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för lenvatinib (dvs. njur- och leversvikt) eller saknade biverkningar.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av lenvatinib. Vid misstänkt överdosering ska inte lenvatinib ges och lämplig stödande behandling ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE29

Verkningsmekanism

Lenvatinib är en receptortyrosinkinasa (RTK)-hämmare som selektivt hämmar kinasaktiviteterna hos de vaskulära endoteliala tillväxtfaktor (VEGF)-receptorerna VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) och VEGFR3 (FLT4), förutom andra proangiogena och onkoga signalvägsrelaterade RTK, omfattande fibroblasttillväxtfaktor (FGF)-receptorerna FGFR1, 2, 3 och 4, receptorn för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (PDGF) PDGFR α , KIT och RET. Kombinationen av lenvatinib och everolimus visade ökad antiangiogen aktivitet och antitumoraktivitet som uppvisades genom minskad proliferation av endotelceller, rörbildning hos människa och VEGF-signalering *in vitro* samt större tumörvolym i xenotransplantatmodeller på möss av mänsklig njurcellskarcinom än varje läkemedel för sig.

Även om det inte studerats direkt med lenvatinib antas verkningsmekanismen (MOA) för hypertoni medieras genom hämning av VEGFR2 i vaskulära endotelceller. Likaledes antas verkningsmekanismen för proteinuri medieras genom nedreglering av VEGFR1 och VEGFR2 i podocyterna i glomerulus, även om det inte studerats direkt.

Verkningsmekanismen för hypothyreoidism är inte helt klarlagd.

Verkningsmekanismen för förvärrandet av hyperkolesterolemi med kombinationen har inte studerats direkt och är inte helt klarlagt.

Även om det inte har studerats direkt antas MOA för förvärrandet av diarré med kombinationen medieras av den nedsatta intestinala funktionen förknippad med MOA:s för de individuella medlen – VEGF/VEGFR och c-KIT-hämmande av lenvatinib kopplad till mTOR/NHE3-hämmande av everolimus.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad, öppen multicenterprövning genomfördes för att fastställa säkerhet och effekt för lenvatinib som administrerats enbart eller i kombination med everolimus till försökspersoner med icke-resektabelt avancerat eller metastatiskt njurcellskarcinom. Studien bestod av en dosfinnande fas 1b och en fas 2-del. Fas 1b-delen omfattade 11 patienter som fick kombinationen 18 mg lenvatinib

plus 5 mg everolimus. Fas 2-delen hade totalt 153 registrerade patienter med icke-resektabelt avancerat eller metastatiskt njurcellskarcinom efter 1 tidigare VEGF-riktad behandling. Totalt 62 patienter fick kombinationen lenvatinib och everolimus vid den rekommenderade dosen. Kravet var att patienterna bland annat skulle ha histologiskt bekräftat dominerande klarcellig njurcellskarcinom, radiografiskt bekräftat sjukdomsförlopp enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1, en tidigare VEGF-riktad behandling och prestationsstatus (PS) för ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 eller 1.

Patienterna fördelades slumpmässigt till en av 3 armar: 18 mg lenvatinib plus 5 mg everolimus, 24 mg lenvatinib eller 10 mg everolimus med en kvot på 1:1:1. Patienterna stratifierades efter hemoglobinvärde (≤ 13 g/dl jämfört med >13 g/dl för män och $\leq 11,5$ g/dl jämfört med $>11,5$ g/dl för kvinnor) och korregerat serumkalcium (≥ 10 mg/dl jämfört med <10 mg/dl). Den ungefärliga dagliga mediantosen i kombinationsarmen per försöksperson var 13,5 mg lenvatinib (75,0 % av den avsedda dosen på 18 mg) och 4,7 mg everolimus (93,6 % av den avsedda dosen på 5 mg). Den slutliga dosnivån i kombinationsarmen var 18 mg för 29 % av patienterna, 14 mg för 31 % av patienterna, 10 mg för 23 % av patienterna, 8 mg för 16 % av patienterna och 4 mg för 2 % av patienterna.

Av de 153 slumpvis fördelade patienterna var 73 % män, medianåldern var 61 år, 37 % var 65 år eller äldre, 7 % var 75 år eller äldre och 97 % var kaukasier. Metastaser förelåg hos 95 % av patienterna och icke-resektabel framskriden sjukdom förelåg hos 5 %. Alla patienter hade PS för ECOG på antingen 0 (55 %) eller 1 (45 %) med liknande fördelning över de 3 behandlingsarmarna. Dålig prognos enligt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) observerades hos 39 % av patienterna i armen med lenvatinib plus everolimus, 44 % i lenvatinib-armen och 38 % i everolimus-armen. Enligt IMDC-kriterierna (International mRCC Database Consortium) observerades hög risk hos 20 % av patienterna i lenvatinib plus everolimus-armen, 23 % i lenvatinib-armen och 24 % i everolimus-armen. Mediantiden från diagnos till första dosen var 32 månader i behandlingsarmen med lenvatinib plus everolimus, 33 månader i lenvatinib-armen och 26 månader i everolimus-armen. Alla patienter hade behandlats med 1 tidigare VEGF-hämmare; 65 % med sunitinib, 23 % med pazopanib, 4 % med tivozanib, 3 % med bevacizumab och 2 % var med sorafenib eller axitinib.

Det primära effektresultatmåttet, baserat på prövarens bedömning av tumörsvaret, var progressionsfri överlevnad (PFS) för armen med lenvatinib plus everolimus jämfört med everolimus-armen och för lenvatinib-armen jämfört med everolimus-armen. Andra effektresultatmått omfattade total överlevnad (OS) och prövarbedömd objektiv svarsfrekvens (ORR). Tumörbedömningarna utvärderades enligt RECIST 1.1.

Lenvatinib plus everolimus-armen visade en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring i PFS jämfört med everolimus-armen (se tabell 5 och figur 1). Baserat på resultaten i en post-hoc-beskrivande analys av ett begränsat antal patienter per undergrupp sågs den positiva effekten oavsett vilken tidigare VEGF-riktad behandling som använts: sunitinib (riskkvot [HR] = 0,356 [95 % KI: 1,188, 0,674] eller andra behandlingar (HR = 0,350 [95 % KI: 0,148, 0,828])). Lenvatinib-armen visade också en förbättring i PFS jämfört med everolimus-armen. Den totala överlevnaden var längre i lenvatinib plus everolimus-armen (se tabell 5 och figur 2). Studien saknade power för OS-analys.

Behandlingseffekten för kombinationen PFS och ORR stöddes även av en *post-hoc* retrospektiv oberoende blind granskning av skanningar. Lenvatinib plus everolimus-armen visade en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring i PFS jämfört med everolimus-armen. Resultat för ORR överensstämde med den från prövarens bedömningar, 35,3 % i lenvatinib plus everolimus-armen, med ett fullständigt svar och 17 partiella svar; ingen försöksperson hade ett objektiva svar i everolimus-armen ($P < 0,0001$) till fördel för lenvatinib plus everolimus-armen.

Tabell 5 Effektergebnat vid njurcellskarcinom

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Progressionfri överlevnad (PFS)^a av prövarens bedömning			
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Risikkvot (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -värde lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,0005	-	-
Progressionfri överlevnad (PFS)^a av Post-hoc retrospektiv oberoende blind granskning			
Median-PFS för månader (95 % KI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Risikkvot (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
<i>P</i> -värde lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,003	-	-
Total överlevnad^c			
Antal dödsfall, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediantid för OS i månader (95 % KI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Risikkvot (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Objektiv responsfrekvens n (%) av prövarens bedömning			
Fullständiga svar	1 (2)	0	0
Partiella svar	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektiv responsfrekvens	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabil sjukdom	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Responsduration, månader, median (95 % KI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Tumörbedömning baserades på kriterier enligt RECIST 1.1. Brytdatum för data = 13 juni 2014

Procenttalen baserades på det totala antalet försökspersoner i den fullständiga analysen inom relevant behandlingsgrupp.

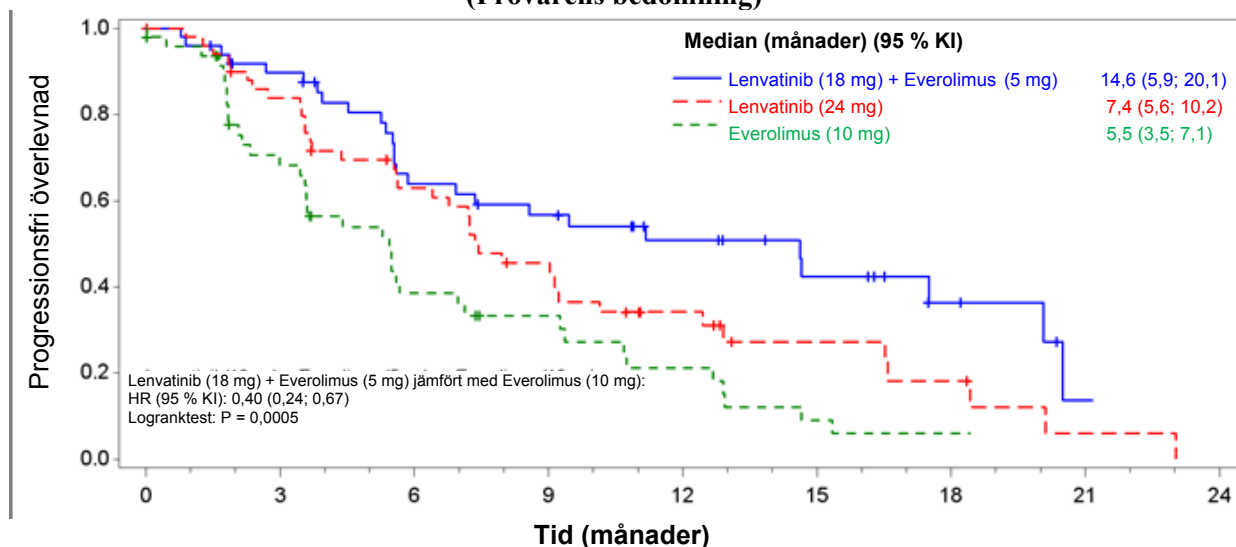
KI = konfidensintervall, NE = ej uppskattningsbar

^aPoänguppskattningar baseras på Kaplan-Meiers metod och 95 % KI baseras på Greenwood-formeln med användning av log-log-transformering.

^bStratifierad risikkvot baseras på stratifierad Cox-regressionsmodell inklusive behandling som en kovariatfaktor och hemoglobin och korrigerat serumkalcium som strata. Efron-metoden användes för korrigering av bundna händelser.

^cBrytdatum för data = 31 juli 2015

Figur 1 Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (Prövarens bedömning)

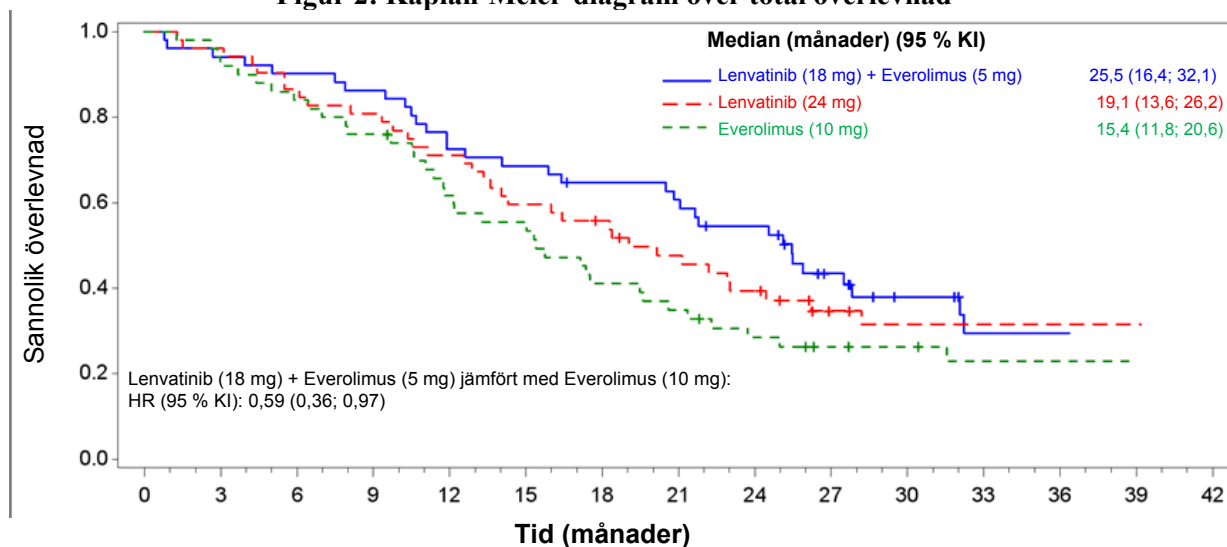


Antal försökspersoner med risk:

L(18mg) + E(5 mg)	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)=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg)=Lenvatinib 24 mg; E(10 mg)=Everolimus 10 mg
Brytdatum för data: 13jun2014

Figur 2: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad



Antal försökspersoner med risk:

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

L(18 mg) + E(5 mg)=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg)=Lenvatinib 24 mg; E(10 mg)=Everolimus 10 mg
Brytdatum för data: 13jun2015

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för lenvatinib för alla grupper av den pediatrika populationen för njurcellskarcinom (RCC).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för lenvatinib har studerats hos friska vuxna försökspersoner och vuxna försökspersoner med nedsatt leverfunktion, nedsatt njurfunktion och solida tumörer.

Absorption

Lenvatinib absorberas snabbt efter oral administrering med t_{max} som normalt observeras mellan 1 och 4 timmar efter dosering. Mat påverkar inte absorptionsgraden, men sänker absorptionshastigheten. När lenvatinib administreras tillsammans med mat till friska försökspersoner är maximala plasmakoncentrationer fördröjda med 2 timmar. Absolut biotillgänglighet har inte bestämts hos människa; data från en massbalansstudie tyder dock på att den är i storleksordningen 85 %.

Distribution

Bindningen av lenvatinib till humana plasmaproteiner *in vitro* är hög och varierade mellan 98 % och 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Denna bindning skedde främst till albumin med mindre bindning till α 1-syraglykoprotein och γ -globulin.

Koncentrationskvoten mellan blod och plasma *in vitro* för lenvatinib varierade mellan 0,589 och 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

Studier *in vitro* indikerar att lenvatinib är substrat för P-gp och BCRP. Det Lenvatinib visar minimala eller inga hämmande aktiviteter mot P-gp-medierade och BCRP-medierade transportaktiviteter. Likaså observerades ingen induktion av mRNA-uttrycket av P-gp. Lenvatinib är inte substrat för OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP. Lenvatinib hämmade inte aldehydoxidasaktiviteten i levercytosol hos människa.

Hos patienter varierade medianvärdet för den skenbara distributionsvolymen (V_z/F) för den första dosen mellan 50,5 liter och 92 liter och överensstämde i allmänhet i alla dosgrupperna från 3,2 mg till 32 mg. Det analoga medianvärdet för den skenbara distributionsvolymen vid jämvikt (V_z/F_{ss}) överensstämde också i allmänhet och varierade mellan 43,2 liter och 121 liter.

Metabolism

In vitro var cytokrom P450 3A4 den dominerande (>80 %) isoformen som var involverad i den P450-medierade metabolismen av lenvatinib. *In vivo*-data indikerade dock att metaboliska vägar som inte medieras av P450 till en betydande del bidrog till den totala metabolismen av lenvatinib. *In vivo* hade följaktligen inducerare och hämmare av CYP 3A4 minimal effekt på exponeringen för lenvatinib (se avsnitt 4.5).

I humana levermikrosomer identifierades den demetylerade formen av lenvatinib (M2) som huvudmetabolit. M2' och M3', huvudmetaboliterna i human feces, bildades från M2 respektive lenvatinib, av aldehydoxidas.

I plasmaprover som samlades in under upp till 24 timmar efter administrering utgjorde lenvatinib 97 % av radioaktiviteten i radiokromatogram för plasma, medan M2-metaboliten stod för ytterligare 2,5 %. Baserat på $AUC_{(0-inf)}$, stod lenvatinib för 60 % och 64 % av den totala radioaktiviteten i plasma respektive blod.

Data från en human massbalans-/utsöndringsstudie indikerar att lenvatinib genomgår en omfattande metabolism hos människa. De huvudsakliga metaboliska vägarna hos människa identifierades som oxidation av aldehydoxidas, demetylering via CYP3A4, glutationkonjugering med eliminering av O-aryl-gruppen (klorofenyl) och kombinationer av dessa vägar följt av ytterligare biotransformationer (t.ex. glukuronidering, hydrolys av glutationdelen, nedbrytning av cysteindelen och intramolekylär rearrangering av cysteinglycin och cysteinkonjugat med efterföljande dimerisering). Dessa metaboliska vägar *in vivo* stämmer med de data som erhållits i *in vitro*-studier som använt humant biomaterial.

Transportörstudie in vitro

Se avsnittet distribution.

Eliminering

Plasmakoncentrationerna sjunker biexponentiellt efter C_{max} . Den genomsnittliga exponentiella halveringstiden för lenvatinib är cirka 28 timmar.

Efter administrering av radioaktivt märkt lenvatinib till sex patienter med solida tumörer eliminerades cirka två tredjedelar och en fjärdedel av radioaktiviteten i feces respektive urin. M3-metaboliten var den dominerande analyten i exkret (ca 17 % av dosen) följt av M2' (ca 11 % av dosen) och M2 (ca 4,4 % av dosen).

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionalitet och ackumulering

Hos patienter med solida tumörer som fått engångsdoser och flera doser av lenvatinib en gång dagligen ökade exponeringen för lenvatinib (C_{max} och AUC) i direkt proportion till den administrerade dosen i intervallet 3,2 till 32 mg en gång dagligen.

Lenvatinib visar minimal ackumulering vid jämvikt. Inom detta intervall varierade medianvärdet för ackumuleringsindex (Rac) från 0,96 (20 mg) till 1,54 (6,4 mg).

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för lenvatinib efter en engångsdos på 10 mg utvärderades hos sex försökspersoner med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A respektive Child-Pugh B). En dos på 5 mg utvärderades hos sex försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Åtta friska, demografiskt matchande försökspersoner utgjorde kontroller och fick en dos på 10 mg. Medianhalveringstiden var jämförbar hos försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion liksom hos dem med normal leverfunktion och varierade mellan 26 timmar och 31 timmar. Den procentandel av dosen av lenvatinib som utsöndrades i urin var låg i alla kohorter (<2,16 % i alla behandlingskohorter).

Baserat på dosjusterad AUC_{0-t} och data för AUC_{0-inf} var exponeringen för lenvatinib 119 %, 107 % och 180 % av den normala hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion. Det är inte känt om det förekommer en förändring av plasmaproteinbindning hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion. Doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för lenvatinib efter en engångsdos på 24 mg utvärderades hos sex försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion och jämfördes med åtta friska, demografiskt matchande försökspersoner. Försökspersoner med terminal njursjukdom studerades inte.

Baserat på data för AUC_{0-inf} var exponeringen för lenvatinib 101 %, 90 % och 122 % av den normala hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt njurfunktion. Det är inte känt om det förekommer en förändring av plasmaproteinbindning hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion. Doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

Ålder, kön, vikt, etnicitet

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av patienter som fick upp till 24 mg lenvatinib en gång dagligen hade ålder, kön, vikt och etnicitet (japansk mot övriga, kaukasisk mot övriga) inga signifikanta effekter på clearance (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Pediatriska patienter har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier avseende allmäntoxicitet (upp till 39 veckor) orsakade lenvatinib toxikologiska förändringar i olika organ och vävnader relaterade till de förväntade farmakologiska effekterna av lenvatinib omfattande glomerulopati, testikelhypocellularitet, ovarialfollikelatresi, gastrointestinala förändringar, skelettförändringar, förändringar av binjurarna (råtta och hund) och arteriella (arteriell fibrinoid nekros, medial degeneration eller blödning) lesioner hos råtta, hund och cynomolgusapa. Förhöjda transaminasnivåer förknippade med tecken på levertoxicitet observerades också hos råtta, hund och apa. Reversibilitet av de toxikologiska förändringarna observerades hos alla undersökta djurarter i slutet av återhämningsperioden på fyra veckor.

Gentoxicitet

Lenvatinib var inte gentoxiskt.

Karcinogenicitetsstudier med lenvatinib har inte utförts.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Inga specifika studier med lenvatinib har genomförts på djur för att utvärdera effekten på fertilitet. Testikelförändringar (hypocellularitet i det sädesproducerande epitelet) och ovarieförändringar (follikelatresi) observerades dock i allmäntoxikologiska studier på djur vid exponeringar som var 11 till 15 gånger högre (råtta) eller 0,6 till 7 gånger högre (apa) än den förväntade kliniska exponeringen (baserat på AUC) vid den högsta rekommenderade humana dosen. Dessa fynd var reversibla i slutet av en återhämningsperiod på fyra veckor.

Administrering av lenvatinib under organogenes resulterade i embryoletalitet och teratogenicitet hos råtta (yttre och skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) vid den högsta tolererade humana dosen och hos kanin (yttre, visceral eller skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på kroppsytta; mg/m^2) vid den högsta tolererade humana dosen. Dessa fynd indikerar att lenvatinib har en teratogen potential, sannolikt relaterad till den farmakologiska aktiviteten hos lenvatinib som antiangiogenetiskt medel.

Lenvatinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råtta.

Toxicitetsstudier på juvenila djur

Mortalitet var den dosbegränsande toxiciteten hos juvenila råttor hos vilka dosering påbörjades dag 7 eller 21 efter födelsen och observerades vid exponeringar som var 125 respektive 12 gånger lägre jämfört med exponeringen vid vilken mortalitet observerades hos vuxna råttor, vilket tyder på en ökad känslighet för toxicitet med avtagande ålder. Därför kan mortalitet tillskrivas komplikationer relaterade till primära duodenalsår med möjligt bidrag från ytterligare toxiciteter i omogna målorgan.

Toxiciteten var mer uttalad hos yngre råttor (dosering påbörjades dag 7 efter födelsen) jämfört med dem hos vilka dosering påbörjades dag 21 efter födelsen och mortalitet och vissa toxiciteter observerades tidigare hos de juvenila råttorna vid 10 mg/kg jämfört med vuxna råttor vid samma dosnivå. Tillväxthämning, sekundär fördröjning av fysisk utveckling och lesioner som ansågs bero på farmakologiska effekter (framtänder, lårben [epifyseal tillväxtplatta], njurar, binjuror och duodenum) observerades också hos juvenila råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kalciumkarbonat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Talk

Kapselhölje

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av polyamid/aluminium/PVC/aluminium innehållande 10 kapslar. Varje kartong innehåller 30 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vårdgivare ska inte öppna kapseln för att undvika upprepad exponering för kapselns innehåll.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Tyskland

e-post: medinfo_de@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 augusti 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Eisai Manufacturing Ltd.

Mosquito Way

Hatfield

AL10 9SN

Storbritannien

Eller

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kispplx 4 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 4 mg lenvatinib (som mesilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1128/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kisplyx 4 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kispplx 4 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kisplyx 10 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg lenvatinib (som mesilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1128/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kisplyx 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kispplx 10 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Kisplyx 4 mg hårda kapslar Kisplyx 10 mg hårda kapslar

lenvatinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kisplyx är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Kisplyx
3. Hur du tar Kisplyx
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kisplyx ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kisplyx är och vad det används för

Vad Kisplyx är

Kisplyx är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen lenvatinib. Det används i kombination med everolimus för att behandla patienter med avancerad njurcancer (avancerat njurcellskarcinom) där andra behandlingar (så kallade "VEGF-riktade behandlingar") inte har kunnat stoppa sjukdomen.

Hur Kisplyx verkar

Kisplyx blockerar effekten av proteiner som kallas receptortyrosinaser (RTK), som är involverade i utvecklingen av nya blodkärl som försörjer celler med syre och näringsämnen och hjälper dem att växa. Dessa proteiner kan förekomma i stora mängder i cancerceller och genom att blockera deras effekt kan Kisplyx sänka den hastighet med vilken cancercellerna förökar sig och tumörer växer och bidra till att den blodförsörjning som cancercellerna behöver skärs av.

2. Vad du behöver veta innan du tar Kisplyx

Ta inte Kisplyx:

- om du är allergisk mot lenvatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar (se avsnittet nedan om Preventivmedel, graviditet och amning).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Kisplyx om du:

- har högt blodtryck
- är en kvinna som kan bli gravid (se avsnittet "Preventivmedel, graviditet och amning" nedan)

- har haft hjärtproblem eller stroke
- har lever- eller njurproblem
- nyligen har genomgått operation eller fått strålbehandling
- ska opereras. Din läkare kan överväga att göra ett uppehåll med LENVIMA om du ska genomgå ett större kirurgiskt ingrepp, eftersom LENVIMA kan påverka sår läkningen. LENVIMA kan startas igen när såret har läkt tillräckligt mycket.
- är över 75 år
- tillhör annan etnisk grupp än vita eller asiater
- väger mindre än 60 kg
- tidigare har haft onormala förbindelser (kallas fistlar) mellan olika organ i kroppen eller från ett organ till huden.

Innan du tar Kisplyx kan det hända att din läkare tar några blodprover, till exempel för att kontrollera ditt blodtryck och din lever- eller njurfunktion och för att se om du har låga nivåer av salt och höga nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet. Din läkare kommer att diskutera dessa provresultat med dig bestämma om du kan få Kisplyx. Du kan behöva få ytterligare behandling med andra läkemedel, ta en lägre dos av Kisplyx eller vara extra försiktig på grund av den ökade risken för biverkningar.

Tala med läkare innan du tar Kisplyx om du är osäker.

Barn och ungdomar

Kisplyx rekommenderas inte till barn och ungdomar. Effekterna av Kisplyx hos personer som är yngre än 18 år är inte kända.

Andra läkemedel och Kisplyx

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar (traditionella) växtbaserade läkemedel, naturläkemedel och receptfria läkemedel.

Preventivmedel, graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Använd ett mycket effektivt preventivmedel under tiden du tar detta läkemedel och i minst en månad efter att du har avslutat behandlingen.
- Ta inte Kisplyx om du planerar att blir gravid under behandlingen, eftersom det kan skada ditt barn allvarligt.
- Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under tiden du behandlas med Kisplyx. Din läkare kommer att hjälpa dig att bestämma om behandlingen ska fortsätta.
- Amma inte om du tar Kisplyx, eftersom läkemedlet utsöndras i bröstmjölk och kan skada ditt ammade barn allvarligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Kisplyx kan orsaka biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Undvik att köra bil eller använda maskiner om du känner dig yr eller trött.

3. Hur du tar Kisplyx

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Rekommenderad daglig dos av Kisplyx är 18 mg en gång per dag (en kapsel med 10 mg och två kapslar med 4 mg) i kombination med en tablett med 5 mg everolimus en gång dagligen.

- Om du har allvarliga lever- eller njurproblem är den rekommenderade dosen Kisplyx 10 mg en gång per dag (1 kapsel med 10 mg) i kombination med en tablett med 5 mg everolimus en gång dagligen.
- Din läkare kan minska dosen om du får biverkningar.

Hur du tar detta läkemedel

- Du kan ta kapslarna med eller utan mat.
- Svälj kapslarna hela med vatten eller upplösta. För att lösa upp dem håller du en matsked vatten eller äpplejuice i ett litet glas och tillsätter kapslarna i vätskan utan att dela eller krossa dem. Låt stå i minst 10 minuter och rör sedan om i minst 3 minuter för att lösa upp kapselhöljerna. Drick blandningen. Håll därefter samma mängd vatten eller äpplejuice i glaset, snurra runt innehållet i glaset och svälj det.
- Ta kapslarna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Vårdgivare ska inte öppna kapslarna för undvika upprepad exponering för kapselns innehåll.

Hur länge du ska ta Kisplyx

Du kommer vanligtvis att fortsätta att ta detta läkemedel så länge du har nytta av det.

Om du har tagit för stor mängd av Kisplyx

Om du har tagit mer Kisplyx än du borde ska du genast tala med läkare eller apotekspersonal. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Kisplyx

Ta inte dubbel dos (två doser på samma gång) för att kompensera för glömd dos.

Vad du ska göra om du glömmet att ta din dos beror på hur lång tid det är till nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mer till nästa dos: ta den missade dosen så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos vid normal tidpunkt.
- Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos: hoppa över den missade dosen. Ta sedan nästa dos vid normal tidpunkt.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel.

Tala genast om för din läkare om du märker någon av följande biverkningar – du kan behöva få akut medicinsk behandling:

- känner dig stel eller svag på ena sidan av kroppen, får svår huvudvärk, krampanfall, förvirring, talsvårigheter, synförändringar eller yrsel – detta kan vara tecken på en stroke, blödning i hjärnan eller effekter på hjärnan vid en kraftig blodtryckshöjning.
- smärta eller tryck i bröstet, smärta i armar, rygg, nacke eller käke, andfåddhet, snabb eller oregelbunden hjärtfrekvens, hosta, blåaktig färg på läppar eller fingrar, känner dig mycket trött – detta kan vara tecken på hjärtproblem, en blodpropp i lungorna eller att det läcker luft från lungan till bröst så att lungan inte fylls.
- svår smärta i magen (buken) – detta kan bero på ett hål i tarmväggen eller en fistel (ett hål i tarmen som genom en rörliknande passage står i förbindelse med en annan del av kroppen eller huden).
- svart, tjärliknande eller blodig avföring eller upphostning av blod – detta kan vara tecken på blödning inuti kroppen.
- diarré, illamående och kräkningar – detta är mycket vanliga biverkningar som kan bli allvarliga om de gör att du blir uttorkad, vilket kan leda till njursvikt. Din läkare kan ge dig läkemedel för att minska dessa biverkningar.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker någon av ovanstående biverkningar.

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- högt eller lågt blodtryck
- aptitförlust eller viktninskning
- illamående och kräkningar, förstoppning, diarré, buksmärta, matsmältningsbesvär
- att känna sig mycket trött eller svag
- heshet
- svullna ben
- utslag
- torr, öm eller inflammerad mun, konstig smakupplevelse
- led- eller muskelvärk
- att känna sig yr
- håravfall
- blödning (oftast näsblödningar, men även andra typer av blödningar såsom blod i urinen, blåmärken, blödning från tandköttet eller tarmväggen)
- sömnsvårigheter
- höga proteinnivåer i urinen och urinvägsinfektioner (ökad urineringsfrekvens och smärtsam urinering)
- huvudvärk och ryggvärk
- rodnad, ömhet och svullnad i huden på händer och fötter (hand- och fotsyndrom)
- förändringar av blodprovresultat beträffande kaliumnivåer (låga), kalciumnivåer (låga), kolesterol (högt) och sköldkörtelstimulerande hormon (högt)
- nedsatt sköldkörtelfunktion (trötthet, viktuppgång, förstoppning, frusenhet, torr hud)
- låga nivåer av blodplättar i blodet vilket kan leda till blåmärken och svårighet att läka sår.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- förlust av kroppsvätska (uttorkning)
- hjärtklappning
- torr hud, förtjockning av huden och hudklåda
- uppblåsthet eller gaser i tarmen
- hjärtproblem eller blodproppar i lungorna (andningssvårigheter, bröstsmärta) eller andra organ
- sjukdomskänsla
- stroke
- inflammation i gallblåsan
- analfistel (en liten kanal som bildas mellan ändtarmen och den omgivande huden)
- förändringar av blodprovresultat beträffande leverenzym, antal vita blodkroppar (lågt), nivå av magnesium i blodet (låg)
- förändrade blodprovresultat avseende njurfunktion och njursvikt
- förhöjt lipas och amylas (enzym som har betydelse för matsmältningen).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- smärtsam infektion eller irritation nära anus
- ministroke
- leverskada
- svår smärta i övre delen av magen (buken) som kan vara förknippad med feber, frossbrytningar, illamående och kräkningar
- inflammation i bukspottkörteln
- sår-läkningsproblem
- svår smärta i ryggen, bröstet eller buken i samband med bristningar i väggen i stora kroppspulsådern (aorta) och inre blödningar

Ingen känd frekvens (följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen av lenvatinib men frekvensen för dem är inte känd)

- andra typer av fistlar (en onormal förbindelse mellan olika organ i kroppen eller från huden till en underliggande struktur såsom hals och luftstrupe). Symtomen beror på var fisteln finns. Tala med din läkare om du upplever några nya eller ovanliga symtom såsom hosta när du sväljer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kisplyx ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 4 mg lenvatinib (som mesilat).
 - Kisplyx 10 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 10 mg lenvatinib (som mesilat).
- Övriga innehållsämnen är kalciumkarbonat, manitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa och talk. Kapselhöljet innehåller hypromellos, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172). Tryckfärgen innehåller schellack, svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid, propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Kisplyx hård kapsel 4 mg: gulröd underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med ”C” i svart bläck på locket och ”LENV 4 mg” på underdelen.
- Kisplyx hård kapsel 10 mg: gul underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med ”C” i svart bläck på locket och ”LENV 10 mg” på underdelen.
- Kapslarna levereras i blister av polyamid/aluminium/PVC förslutna med en tryckfolie av aluminium i kartonger med 30 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland
e-post: medinfo_de@eisai.net

Tillverkare

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

Eller

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.