

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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 "C" 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 "C" i svart bläck på locket och "LENV 10 mg" på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kisplyx är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerat njurcellskarcinom (Renal Cell Carcinoma, RCC):

- i kombination med pembrolizumab, som första linjens behandling (se avsnitt 5.1).
- i kombination med everolimus efter en tidigare VEGF-riktad (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Kisplyx i kombination med pembrolizumab som första linjens behandling

Rekommenderad dos av lenvatinib är 20 mg (två 10 mg-kapslar) oralt en gång dagligen i kombination med pembrolizumab 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter. Den dagliga dosen av lenvatinib ska justeras efter behov enligt dos-/toxicitetshanteringsplanen. Lenvatinib-behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller intolerabel toxicitet inträffar. Pembrolizumab-behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller intolerabel toxicitet inträffar eller tills den maximala behandlingstiden enligt vad som anges för pembrolizumab uppnås.

Se produktresumén för pembrolizumab för fullständig information om dosering med pembrolizumab.

Kisplyx i kombination med everolimus som andra linjens behandling

Rekommenderad daglig dos av lenvatinib är 18 mg (en 10 mg-kapsel och två 4 mg-kapslar) oralt 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.

Se produktresumén för everolimus för fullständig information om everolimusdosering.

Om en patient missar en dos av lenvatinib 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.

Dosjustering och utsättning av lenvatinib

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

Medicinsk behandling av illamående, kräkningar och diarré bör prövas innan lenvatinib-dosen reduceras eller behandlingsuppehåll görs. Gastrointestinal toxicitet ska behandlas aktivt för att minska risken för utveckling av nedsatt njurfunktion eller njursvikt (se avsnitt 4.4).

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

Tabell 1 Dosjusteringar av rekommenderad daglig lenvatinibdos^a

	Lenvatinibdos i kombination med pembrolizumab	Lenvatinibdos i kombination med everolimus
Rekommenderad daglig dos	20 mg (två 10 mg-kapslar) oralt en gång dagligen	18 mg (en 10 mg-kapsel + två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen
Första dosreduktion	14 mg (en 10 mg-kapsel + en 4 mg-kapsel) oralt en gång dagligen	14 mg (en 10 mg-kapsel + en 4 mg-kapsel) oralt en gång dagligen
Andra dosreduktion	10 mg (en 10 mg-kapsel) oralt en gång dagligen	10 mg (en 10 mg-kapsel) oralt en gång dagligen

	Lenvatinibdos i kombination med pembrolizumab	Lenvatinibdos i kombination med everolimus
Tredje dosreduktion	8 mg (två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen	8 mg (två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen
^a Det finns begränsade data om doser under 8 mg.		

När lenvatinib används i kombination med pembrolizumab ska det ena läkemedlet eller båda läkemedlen avbrytas vid behov. Om nödvändigt ska dosering med lenvatinib avbrytas tillfälligt, sänkas eller sätts ut. Om pembrolizumab behöver avbrytas tillfälligt eller sätts ut ska det göras enligt instruktionerna i produktresumén för pembrolizumab. Inga dosreduktioner rekommenderas för pembrolizumab.

För biverkningar som antas vara förknippade med everolimus ska behandlingen avbrytas, reduceras till dosering varannan dag eller sätts ut (se produktresumén för everolimus angående rekommenderade dosjusteringar vid specifika biverkningar).

För biverkningar som antas vara förknippade med både lenvatinib och everolimus ska dosen av lenvatinib reduceras (se tabell 1) innan dosen av everolimus reduceras.

Alla behandlingar 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 2 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
Blödning	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte

Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Reducera dosen och fortsätt med lenvatinib
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)

Särskilda populationer

För information om klinisk erfarenhet av behandlingskombinationen lenvatinib och pembrolizumab, se avsnitt 4.8.

Patienter i åldern ≥ 65 år med hypertoni eller nedsatt njurfunktion vid baslinjen verkar ha sämre tolerabilitet för lenvatinib (se avsnitt 4.8).

Det finns inga tillgängliga data för kombinationen lenvatinib och everolimus för majoriteten av särskilda populationer. Följande information är härledd från klinisk erfarenhet av lenvatinib som monoterapi hos patienter med differentierad tyreoidcancer (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 20 mg lenvatinib dagligen med pembrolizumab eller 18 mg lenvatinib med 5 mg everolimus en gång dagligen enligt vad som är indicerat, 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 och 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data om kombinationen av lenvatinib och pembrolizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion. Vid kombinationsbehandling krävs det ingen justering av startdosen på grund av leverfunktionen 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 av lenvatinib 10 mg en gång dagligen. Se produktresumén för pembrolizumab för information om dosering till patienter med nedsatt leverfunktion. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Kombinationen ska endast användas av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion om den förväntade nyttan överväger risken (se avsnitt 4.8).

Det finns inga tillgängliga data för kombinationen lenvatinib och everolimus 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 avsnitt 4.8).

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 en gång dagligen. Se produktresumén för pembrolizumab eller everolimus för information om dosering till patienter med nedsatt njurfunktion. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Patienter med terminal njursjukdom har inte studerats och därför rekommenderas inte användning av lenvatinib hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Äldre population

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

Pediatrisk 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.

Etniskt ursprung

Ingen justering av startdosen behövs baserat på etnicitet (se avsnitt 5.2). Data som finns tillgängliga för närvarande anges i avsnitt 4.8.

Kroppsvikt under 60 kg

Ingen dosjustering av startdosen krävs baserat på kroppsvikt. Det finns begränsade data tillgängliga för behandling med lenvatinib i kombination med everolimus för patienter med en kroppsvikt under 60 kg med njurcellskarcinom (RCC) (se avsnitt 4.8).

Funktionsstatus

Patienter med ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) aktivitetsstatus på 2 eller högre uteslöts från studien studie 205 med njurcellskarcinom (se avsnitt 5.1). Patienter med en KPS-funktionsstatus (Karnofsky Performance Status) på < 70 uteslöts ur studie 307 (CLEAR). 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 bör sväljas hela med vatten. Vårdgivare ska inte öppna kapseln för att undvika upprepad exponering för kapselns innehåll.

Alternativt kan lenvatinibkapslarna lösas upp, utan att delas eller krossas, i 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. Även denna 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). Blodtrycket ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och, om det är känt sedan tidigare att patienterna har hypertoni, ska de behandlas med 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.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan lenvatinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

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). 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). 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 iakttas 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). 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). 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) 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). 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). 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 iakttas. 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). 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). 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). 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). 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 reinsättning 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.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib. Vissa fall rapporterades hos patienter som hade fått tidigare eller samtidig behandling med anti-resorptiv benbehandling och/eller andra angiogeneshämmare, t.ex. bevacizumab, TKI, mTOR-hämmare. Försiktighet ska därför iaktas när lenvatinib används antingen samtidigt eller sekventiellt med anti-resorptionsbehandling och/eller andra angiogeneshämmare.

Invasiva tandgrepp är en identifierad riskfaktor. Före behandling med lenvatinib ska en tandundersökning och lämplig förebyggande tandvård övervägas. Hos patienter som tidigare har fått eller får intravenösa bisfosfonater ska invasiva tandgrepp om möjligt undvikas (se avsnitt 4.8).

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).

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. Hos patienter med RCC påverkades dessutom inte farmakokinetiken för lenvatinib i någon signifikant utsträckning av samtidig administrering av everolimus.

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. Hos patienter med RCC påverkades dessutom inte farmakokinetiken för everolimus i någon signifikant utsträckning av samtidig administrering 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 råttor 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 bröstmjolk. Lenvatinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor (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 råttor, 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 bygger på poolade data från 497 RCC-patienter som behandlades med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, inklusive studie 307 (CLEAR); 62 RCC-patienter som behandlades med lenvatinib i kombination med everolimus i studie 205 samt 458 DTC-patienter och 496 HCC-patienter som behandlades med lenvatinib som monoterapi.

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab vid RCC

Säkerhetsprofilen för lenvatinib i kombination med pembrolizumab bygger på data från 497 RCC-patienter. De vanligaste rapporterade biverkningarna (förekom hos ≥ 30 % av patienterna) var diarré (61,8 %), hypertoni (51,5 %), trötthet (47,1 %), hypotyreoos (45,1 %), minskad aptit (42,1 %), illamående (39,6 %), stomatit (36,6 %), proteinuri (33,0 %), dysfoni (32,8 %) och artralgi (32,4 %).

De vanligaste svåra (grad ≥ 3) biverkningarna (≥ 5 %) var hypertoni (26,2 %), förhöjt lipas (12,9 %), diarré (9,5 %), proteinuri (8,0 %), förhöjt amylas (7,6 %), viktninskning (7,2 %) och trötthet (5,2 %).

Utsättning av lenvatinib, pembrolizumab eller båda läkemedlen på grund av en biverkan inträffade hos 33,4 % av patienterna; 23,7 % för lenvatinib och 12,9 % för båda läkemedlen. De vanligaste biverkningarna (≥ 1 %) som ledde till utsättning av lenvatinib, pembrolizumab eller båda läkemedlen var myokardinfarkt (2,4 %), diarré (2,0 %), proteinuri (1,8 %) och utslag (1,4 %). De biverkningar som oftast ledde till att lenvatinib sattes ut (≥ 1 %) var myokardinfarkt (2,2 %), proteinuri (1,8 %) och diarré (1,0 %).

Dosuppehåll av lenvatinib, pembrolizumab eller båda läkemedlen på grund av en biverkning genomfördes hos 80,1 % av patienterna; lenvatinib avbröts hos 75,3 % och båda läkemedlen hos 38,6 % av patienterna. Lenvatinib dosreducerades hos 68,4 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna (≥ 5 %) som resulterade i dosreduktion eller uppehåll av lenvatinib var diarré (25,6 %), hypertoni (16,1 %), proteinuri (13,7 %), trötthet (13,1 %), minskad aptit (10,9 %), palmoplantar erytrodysestesi (PPE) (10,7 %), illamående (9,7 %), asteni (6,6 %), stomatit (6,2 %), förhöjt lipas (5,6 %) och kräkningar (5,6 %).

Lenvatinib i kombination med everolimus vid RCC

Säkerhetsprofilen för lenvatinib i kombination med everolimus baseras på data från 62 patienter, som möjliggör karakterisering av endast vanliga biverkningar hos patienter med njurcellskarcinom från studie 205. Biverkningarna som presenteras i detta avsnitt baseras på kombinerade säkerhetsdata från 62 patienter med njurcellskarcinom från studie 205 (se avsnitt 5.1) och 458 patienter med sköldkörtelcancer (se produktresumén för Lenvima).

De oftast rapporterade biverkningarna hos studie 205-patientpopulationerna njurcellskarcinom och sköldkörtelcancer (förekommer hos ≥ 30 % av patienterna) var diarré (80,6 %), hypertoni (70,1 %)*, trötthet (59,7 %), minskad aptit (53,7 %), viktnedgång (52,6 %)*, kräkningar (48,4 %), illamående (45,2 %), proteinuri (38,9 %)*, stomatit (36,9 %)*, huvudvärk (35,8 %)*, dysfoni (35,6 %)*, palmoplantar erytrodysestesi (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; frekvenserna med asterisk är från populationen med sköldkörtelcancer).

De viktigaste allvarliga biverkningarna innefattade 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 studie 205 (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, sköldkörtelcancer och hepatocellulär cancer

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

Biverkningar som inträffade oftare med lenvatinib- och pembrolizumabkombinationsbehandling jämfört med lenvatinib i monoterapi var hypotyreos (inklusive ökad nivå av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet), hyperkolesterolemi, diarré, förhöjt lipas, förhöjt amylas, utslag (inklusive makulopapulärt utslag) och ökad kreatininnivå i blodet.

Biverkningar som observerades i kliniska prövningar och rapporterades från användning av lenvatinib efter marknadsintroduktionen listas i tabell 4. Biverkningar som är kända vid monoterapi med lenvatinib eller de andra komponenterna i kombinationsbehandling som ges ensamt, kan även förekomma under kombinationsbehandling med dessa läkemedel, även om inte sådana biverkningar rapporterades i kliniska studier med kombinationsbehandling.

För ytterligare säkerhetsinformation angående kombinationsbehandling med lenvatinib, se produktresumén för respektive kombinationskomponent.

Frekvenserna definieras som:

- Mycket vanliga (≥1/10)
- Vanliga (≥1/100, <1/10)
- Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
- Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)
- Mycket sällsynta (<1/10 000)
- 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)	Monoterapi/kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Infektioner och infestationer		
Mycket vanliga	Urinvägsinfektion	
Vanliga		Urinvägsinfektion
Mindre vanliga	Perineal abscess	Perineal abscess
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Trombocytopeni ^a Leukopeni ^a Neutropeni ^a	
Vanliga	Lymfopeni ^a	Trombocytopeni ^a Leukopeni ^a Neutropeni ^a Lymfopeni ^a
Mindre vanliga	Mjältinfarkt	
Endokrina systemet		
Mycket vanliga	Hypotyreos* Förhöjd nivå av tyreoidaestimulerande hormon i blod ^{‡,*}	Hypotyreos* Förhöjd nivå av tyreoidaestimulerande hormon i blod ^{‡,*}
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	Hypokalcemi [‡] Hyperkolesterolemi ^{b,*} Hypokalemi Minskad aptit Viktminskning	Minskad aptit Viktminskning Hyperkolesterolemi ^{b,*}
Vanliga	Dehydrering Hypomagnesemi ^b	Hypokalcemi [‡] Hypokalemi Dehydrering Hypomagnesemi ^b
Psykiska störningar		
Mycket vanliga	Sömnlöshet	Sömnlöshet

Organsystem (MedDRA-terminologi)	Monoterapi/kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi
Vanliga	Cerebrovaskulär händelse	
Mindre vanliga	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Monopares Transitorisk ischemisk attack	Cerebrovaskulär händelse Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Transitorisk ischemisk attack
Hjärtat		
Vanliga	Myokardinfarkt ^{c, †} Hjärtsvikt Förlängt QT-intervall på EKG Minskad ejektionsfraktion	Myokardinfarkt ^{c, †} Förlängt QT-intervall på EKG
Mindre vanliga		Myokardinfarkt [†] Minskad ejektionsfraktion
Blodkärl		
Mycket vanliga	Blödning ^{d, †, ‡} Hypertoni ^{e, †, ‡} Hypotoni	Blödning ^{d, †, ‡} Hypertoni ^{e, †, ‡}
Vanliga		Hypotoni
Ingen känd frekvens	Aneurysmer och arteriella dissektioner	Aneurysmer och arteriella dissektioner [†]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket vanliga	Dysfoni	Dysfoni
Vanliga	Lungemboli [†]	Lungemboli [†]
Mindre vanliga	Pneumotorax	Pneumotorax
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Diarré ^{‡, *} Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f Kräkningar Illamående Oral inflammation ^g Oral smärta ^h Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet	Diarré ^{‡, *} Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f Kräkningar Illamående Oral inflammation ^g Oral smärta ^h Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet Förhöjt lipas [*] Förhöjt amylas [*]
Vanliga	Analfistel Flatulens Förhöjt lipas Förhöjt amylas	Pankreatit ⁱ Flatulens Kolit
Mindre vanliga	Pankreatit ⁱ Kolit	Analfistel

Organsystem (MedDRA-terminologi)	Monoterapi/kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Lever och gallvägar		
Mycket vanliga	Förhöjd bilirubinnivå i blod ^{†, ‡} Hypoalbuminemi [‡] Förhöjd nivå av aspartataminotransferas [‡] Förhöjd nivå av alaninaminotransferas [‡]	Förhöjd nivå av aspartataminotransferas [‡] Förhöjd nivå av alaninaminotransferas
Vanliga	Leversvikt ^{k, †, ‡} Hepatisk encefalopati ^{†, †, ‡} Kolecystit Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod Onormal leverfunktion Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas	Kolecystit Onormal leverfunktion Hypoalbuminemi [‡] Förhöjd bilirubinnivå i blod ^{†, ‡} Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas
Mindre vanliga	Hepatocellulär skada/hepatit ^m	Leversvikt ^{k, †, ‡} Hepatisk encefalopati ^{†, ‡} Hepatocellulär skada och hepatit ^m
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Palmoplantar erytrodysestesi Palmarerytem Utslag Alopeci	Palmoplantar erytrodysestesi Utslag [*]
Vanliga	Hyperkeratos	Alopeci Hyperkeratos
Mindre vanliga		Palmarerytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga	Ryggsmärta	Ryggsmärta
	Artralgi Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletal smärta	Artralgi Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletal smärta
Mindre vanliga	Osteonekros i känen	
Njurar och urinvägar		
Mycket vanliga	Proteinuri [‡]	Proteinuri [‡] Förhöjd kreatininnivå i blod ^{*, †}
Vanliga	Njursvikt ^{n, †, ‡} Nedsatt njurfunktion [‡] Förhöjd kreatininnivå i blod Förhöjd ureanivå i blod	Njursvikt ⁿ Förhöjd ureanivå i blod
Mindre vanliga	Nefrotiskt syndrom	Nedsatt njurfunktion [‡] Nefrotiskt syndrom

Organsystem (MedDRA-terminologi)	Monoterapi/kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Trötthet Asteni Perifert ödem	Trötthet Asteni Perifert ödem
Vanliga	Sjukdomskänsla	Sjukdomskänsla
Mindre vanliga	Försämrad läkning**	Icke-gastrointestinal fistel ^o Försämrad läkning
Ingen känd frekvens	Icke-gastrointestinal fistel ^o	

§: Biverkningsfrekvenserna i tabell 4 kanske inte till fullo kan hänföras till lenvatinib ensamt, utan kan även delvis bero på den underliggande sjukdomen eller på andra läkemedel som användes i kombination.

*: Dessa biverkningar förekommer mer frekvent vid kombinationsbehandling jämfört med lenvatinibmonoterapi.

** : Har identifierats efter introduktionen av lenvatinib på marknaden.

†: Innefattar 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. Neutropeni omfattar neutropeni och minskat neutrofilantal. Leukopeni omfattar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar. 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: Omfattar alla typer av blödningar.
Blödningar som förekom hos minst 5 patienter med RCC som fick lenvatinib plus pembrolizumab var: epistaxis, hematuri, kontusion, tandkötsblödning, rektalblödning, hemoptys, ekkymos och hematochezi.
- e: Hypertoni omfattar: hypertoni, hypertonisk kris, ökat diastoliskt blodtryck, ortostatisk hypertoni och ökat 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 stomatit, aftös ulceration, yttligt sår i tandköttet, ulceration i tandköttet, blåsor i munnens slemhinna, stomatit, glossit, sår i munnen och slemhinneinflammation.
- h: Oral smärta omfattar: oral smärta, glossodyn, ömmande tandkött, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta och obehag i tungan.
- i: Pankreatit omfattar: pankreatit och akut pankreatit.
- j: Förhöjd bilirubinnivå i blod omfattar: hyperbilirubinemi, förhöjd bilirubinnivå i blod, gulsot och förhöjd nivå av konjugerat bilirubin. Hypoalbuminemi omfattar hypoalbuminemi och minskad nivå av albumin i blod.
- k: Leversvikt omfattar: leversvikt, akut leversvikt och kronisk leversvikt.
- l: Hepatisk encefalopati omfattar: hepatisk encefalopati, leverkoma, metabolisk encefalopati och encefalopati.
- m: Hepatocellulär skada och hepatit omfattar: läkemedelsinducerad leverskada, leversteatos och kolestatisk leverskada.
- n: Njursvikt omfattar: akut prerenal njursvikt, njursvikt, akut njursvikt, akut njurskada och renal tubulär nekros.
- o: Icke-gastrointestinal fistel omfattar fall med fistlar som förekommer utanför magsäcken och tarmarna såsom trakeala fistlar, trakeoesofageala fistlar, esofagusfistlar, kutana fistlar och fistlar i de kvinnliga könsorganen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypertoni (se avsnitt 4.4)

I CLEAR (se avsnitt 5.1) rapporterades hypertoni hos 56,3 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och hos 42,6 % av patienterna i gruppen som fick sunitinib. Den exponeringsjusterade frekvensen av hypertoni var 0,65 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,73 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. Mediantiden till debut hos de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna var 0,7 månader. Biverkningar av grad 3 eller högre inträffade hos 28,7 % av gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab jämfört med hos 19,4 % av gruppen som fick sunitinib. 16,8 % av patienterna med hypertoni fick dosjusteringar av lenvatinib (9,1 % dosuppehåll och 11,9 % dosreduktion). Hos 0,9 % av patienterna ledde hypertoni till permanent utsättning av lenvatinib.

I RCC-studien, studie 205, (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, studie 303, (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, studie 205, (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, studie 205, (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, studie 205, (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 grupp ≥ 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 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 lenvitanib-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, studie 205, (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 lenvitanib-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 CLEAR (se avsnitt 5.1) var de vanligast rapporterade lever-relaterade biverkningarna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab förhöjda nivåer av leverenzymerna, inklusive förhöjningar av alaninaminotransferas (11,9 %), aspartataminotransferas (11,1 %) och bilirubin i blod (4,0 %). Liknande biverkningar inträffade i den sunitinib-behandlade gruppen i frekvenserna 10,3 %, 10,9 % respektive 4,4 %. Mediantiden till debut av leverbiverkningar var 3,0 månader (oavsett grad) i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,7 månader i gruppen som fick sunitinib. Den exponeringsjusterade frekvensen av levertoxicitetshändelser var 0,39 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,46 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. Leverrelaterade biverkningar av grad 3 inträffade hos 9,9 % av patienterna som fick lenvatinib plus pembrolizumab och hos 5,3 % av patienterna som fick sunitinib. Leverrelaterade biverkningar ledde till dosuppehåll och dosreduktion av lenvatinib hos 8,5 % respektive 4,3 % av patienterna och till permanent utsättning av lenvatinib hos 1,1 % av patienterna.

I RCC-studien, studie 205, (se avsnitt 5.1) var de vanligaste rapporterade leverrelaterade biverkningarna för gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus förhöjda nivåer av leverenzymerna, 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 leverenzymmer, 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 utsättande 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 CLEAR (se avsnitt 5.1) rapporterades 5,4 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab få arteriella tromboemboliska biverkningar (varav 3,7 % var grad ≥ 3) jämfört med 2,1 % av patienterna i gruppen som fick sunitinib (varav 0,6 % var grad ≥ 3). Inga biverkningshändelser var dödliga. Den exponeringsjusterade frekvensen av arteriella tromboemboliska händelser var 0,04 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,02 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. Den vanligast rapporterade arteriella tromboemboliska biverkan i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab var myokardinfarkt (3,4 %). En myokardinfarktshändelse (0,3 %) inträffade i gruppen som fick sunitinib. Mediantiden till debut av arteriella tromboemboliska biverkningar var 10,4 månader i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab.

I RCC-studien, studie 205, (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 rapporterades 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, studie 205, (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 %), hematoma (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 %), hematoma (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, hemoptya och tumörblödning.

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

I RCC-studien, studie 205, (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, studie 205, (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, studie 205, (se avsnitt 5.1) rapporterades ökning 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 tyreoidestimulerande hormon i blodet (se avsnitt 4.4)

I CLEAR (se avsnitt 5.1) inträffade hypotyreos hos 47,2 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och hos 26,5% av patienterna i gruppen som fick sunitinib. Den exponeringsjusterade hypotyreosfrekvensen var 0,39 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,33 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. I allmänhet var majoriteten av hypotyreosbiverkningarna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab av grad 1 eller 2. Hypotyreos av grad 3 rapporterades hos 1,4 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab jämfört med hos ingen i gruppen som fick sunitinib. Vid baslinjen hade 90 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 93,1 % av patienterna i gruppen som fick sunitinib TSH-nivåer på \leq över den normala gränsen. Förhöjningar av TSH på $>$ över den normala gränsen observerades efter baslinjen hos 85,0 % av patienterna som fick lenvatinib plus pembrolizumab jämfört med hos 65,6 % av patienterna som fick sunitinib. Bland de patienter som fick lenvatinib plus pembrolizumab resulterade hypotyreosbiverkningarna i dosjustering av lenvatinib (sänkning eller uppehåll) hos 2,6 % av patienterna och utsättning av lenvatinib hos en patient.

I RCC-studien, studie 205, (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 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, studie 205, (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

I CLEAR hade patienter i åldern ≥ 75 år en högre (≥ 10 % skillnad) incidens av proteinuri än patienter i åldern < 65 år.

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

I CLEAR hade män en högre (≥ 10 % skillnad) incidens än kvinnor av diarré.

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

I CLEAR hade asiatiska patienter en högre (≥ 10 % skillnad) incidens än kaukasiska patienter av palmoplantar erythrodysestesi, proteinuri och hypotyreos (inklusive förhöjd nivå av sköldkörtelhormon i blodet), medan kaukasiska patienter hade en högre incidens av trötthet, illamående, artralgi, kräkningar och asteni.

Det finns begränsade data avseende asiatiska patienter med njurcellskarcinom i studie 205. Asiatiska patienter med sköldkörtelcancer hade emellertid högre incidens än kaukasiska patienter av perifert ödem, hypertoni, trötthet, PPE, proteinuri, stomatit, trombocytopeni och myalgi; medan kaukasiska patienter hade högre incidens av diarré, viktminskning, illamående, kräkningar, förstoppning, asteni, buksmärta, smärta i extremiteterna och muntorrhet.

Hypertoni före behandling

I CLEAR hade patienter med hypertoni vid baslinjen en högre incidens av proteinuri än patienter utan hypertoni vid baslinjen.

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 (büksmärta, diarré, kräkningar). Hos patienter med njurcellskarcinom i studie 205 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 i studie 205 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 i studie 205 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 Överdosing

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 överdosing 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 överdosing av lenvatinib. Vid misstänkt överdosing ska inte lenvatinib ges och lämplig stödjande behandling ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX08

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 onkogena signalvägsrelaterade RTK, omfattande fibroblasttillväxtfaktor (FGF)-receptorerna FGFR1, 2, 3 och 4, receptorn för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (PDGF) PDGFR α , KIT och RET. I syngena modeller av mustumörer minskade lenvatinib tumörassocierade makrofager, ökade aktiverade cytotoxiska T-celler och påvisade större antitumöraktivitet i kombination med en monoklonal anti-PD-1-antikropp jämfört med någon av behandlingarna ensamt.

Kombinationen av lenvatinib och everolimus visade ökad antiangiogen aktivitet och antitumöraktivitet som uppvisades genom minskad proliferation av endotelceller, rörbildning hos människa och VEGF-signalering *in vitro* samt mindre tumörvolym i xenotransplantatmodeller på möss av mänsklig njurcellskarcinom än varje substans 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 hypotyreoidism är inte helt klarlagd.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Första linjens behandling av patienter med RCC (i kombination med pembrolizumab)

Effekten av lenvatinib i kombination med pembrolizumab undersöktes i studie 307 (CLEAR), en randomiserad, öppen, multicenterprövning med 1 069 patienter med avancerad RCC med klar cellkomponent inklusive andra histologiska egenskaper såsom sarkomatoid och papillär i första linjens behandling. Patienterna registrerades oavsett status för PD-L1-tumöruttryck. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression uteslöts. Randomiseringen stratifierades efter geografisk region (Nordamerika och Västeuropa kontra ”resten av världen”) och MSKCC-grupper (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (gynnsam, intermediär och låg risk).

Patienterna randomiserades till 20 mg lenvatinib oralt en gång dagligen i kombination med pembrolizumab 200 mg intravenöst var tredje vecka (n = 355) eller 18 mg lenvatinib oralt en gång dagligen i kombination med 5 mg everolimus oralt en gång dagligen (n = 357) eller 50 mg sunitinib oralt en gång dagligen i 4 veckor och sedan ingen behandling i 2 veckor (n = 357). Alla patienter i lenvatinib- plus pembrolizumabgruppen påbörjades med 20 mg lenvatinib oralt en gång dagligen. Mediantiden till första dosreduktion för lenvatinib var 1,9 månader. Genomsnittlig daglig dos i median för lenvatinib var 14 mg. Behandlingen fortgick fram till intolerabel toxicitet eller sjukdomsprogression enligt läkaren och bekräftades av en oberoende radiologisk granskningskommitté (IRC) med hjälp av RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1). Administrering av lenvatinib och pembrolizumab tilläts efter RECIST-definierad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och ansågs, av läkaren, ha klinisk nytta. Pembrolizumabbehandlingen fortgick i högst 24 månader, medan lenvatinibbehandlingen kunde fortgå längre än 24 månader. Bedömning av tumörstatusen utfördes vid baslinjen och sedan var 8:e vecka.

Studiepopulationens (355 patienter i lenvatinib- och pembrolizumabgruppen och 357 patienter i sunitinibgruppen) egenskaper var: medianålder 62 år (intervall: 29 till 88 år); 41 % på 65 år eller äldre, 74 % män; 75 % vita, 21 % av asiatiskt ursprung, 1 % svarta och 2 % andra raser; 17 % och 83 % av patienterna hade en KPS vid baslinjen på 70 till 80 respektive 90 till 100; patientfördelningen efter IMDC:s (International Metastatic RCC Database Consortium) riskkategorier var 33 % gynnsam risk, 56 % intermediär risk och 10 % låg risk, och de prognostiska MSKCC-grupperna var 27 % gynnsam risk, 64 % intermediär risk och 9 % låg risk. Metastatisk sjukdom förekom hos 99 % av patienterna och lokalt avancerad sjukdom förekom hos 1 %. Vanliga ställen för metastaser hos patienter var lunga (69 %), lymfkörtel (46 %) och skelett (26 %).

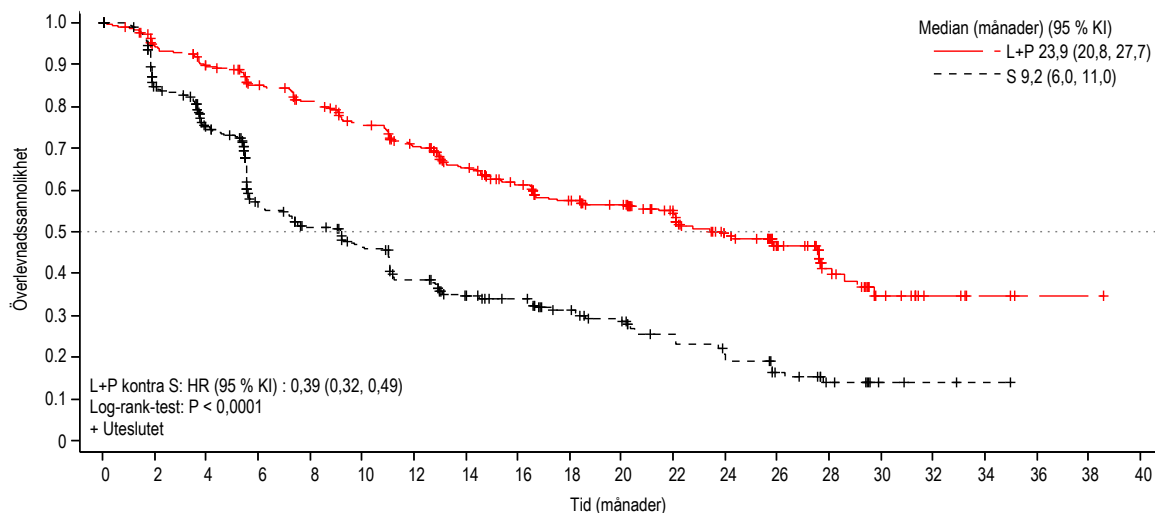
Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på RECIST 1.1 enligt IRC. Viktiga sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS) och objektiv svarsfrekvens (ORR). Mediantiden för behandling med lenvatinib plus pembrolizumab var 17,0 månader. Lenvatinib i kombination med pembrolizumab påvisade statistiskt signifikanta förbättringar av PFS, OS och ORR jämfört med sunitinib. Effektsresultaten för CLEAR sammanfattas i tabell 5 och figur 1, vid en OS-uppföljningstid i median på 26,5 månader. PFS-resultaten överensstämde mellan de fördefinierade subgrupperna, de prognostiska MSKCC-grupperna och statusen för PD-L1-tumöruttrycks. Effektsresultaten efter prognostisk MSKCC-grupp summeras i tabell 6.

Tabell 5 Effektresultat avseende njurcellskarcinom enligt IRC i CLEAR

	20 mg lenvatinib med 200 mg pembrolizumab N = 355	50 mg sunitinib N = 357
Progressionsfri överlevnad (PFS)*		
Antal händelser, n (%)	160 (45 %)	205 (57 %)
Median för PFS i månader (95 % KI) ^a	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Riskkvot (95 % KI) ^{b, c}	0,39 (0,32, 0,49)	
p-värde ^c	< 0,0001	
Total överlevnad (OS)		
Antal dödsfall, n (%)	80 (23 %)	101 (28 %)
Median för OS i månader (95 % KI)	NR (33,6, NE)	NR (NE, NE)
Riskkvot (95 % KI) ^{b, c}	0,66 (0,49, 0,88)	
p-värde ^c	0,0049	
Objektiv svarsfrekvens (bekräftad)		
Objektiv svarsfrekvens, n (%)	252 (71 %)	129 (36 %)
(95 % KI)	(66, 76)	(31, 41)
Antal totala responser (CR), n (%)	57 (16 %)	15 (4 %)
Antal partiella responser (PR), n (%)	195 (55 %)	114 (32 %)
p-värde ^d	< 0,0001	
Responsduration^a		
Median i månader (intervall)	26 (1,6+, 36,8+)	15 (1,6+, 33,2+)
Tumörbedömningarna baserades på RECIST 1.1. Endast bekräftade svar ingår för ORR. Brytdatum för data = 28 aug 2020+ KI = konfidensintervall; NE = kan inte beräknas; NR = nåddes inte		
* Den primära analysen av PFS innefattade uteslutning för ny cancerbehandling. Resultaten för PFS med och utan uteslutning för ny cancerbehandling var konsekventa.		
a Kvartilerna beräknades med Kaplan-Meier-metoden.		
b Riskkvoten bygger på en Cox-modell för proportionella risker innefattat behandlingsgrupp som faktor. Efron-metoden användes vid lika poängtal.		
c Stratifierat efter geografisk region (region 1: Västeuropa och Nordamerika, region 2: resten av världen) och prognostiska MSKCC-grupper (gynnsam risk, intermediär risk och låg risk) i IxRS. Tvåsidigt p-värde baserat på det stratifierade log-rank-testet.		
d Nominellt tvåsidigt p-värde baserat på det stratifierade CMH-testet (Cochran-Mantel-Haenszel). Vid den tidigare förspecifierade slutanalysen av ORR (uppföljningstid i median på 17,3 månader) uppnåddes statistiskt signifikant överlägsenhet för ORR vid jämförelse av lenvatinib plus pembrolizumab och sunitinib, (oddskvot: 3,84 (95 % KI: 2,81, 5,26), p-värde < 0,0001).		

Den primära OS-analysen justerades inte för att ta hänsyn till efterföljande behandlingar.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurvor över progressionsfri överlevnad i CLEAR



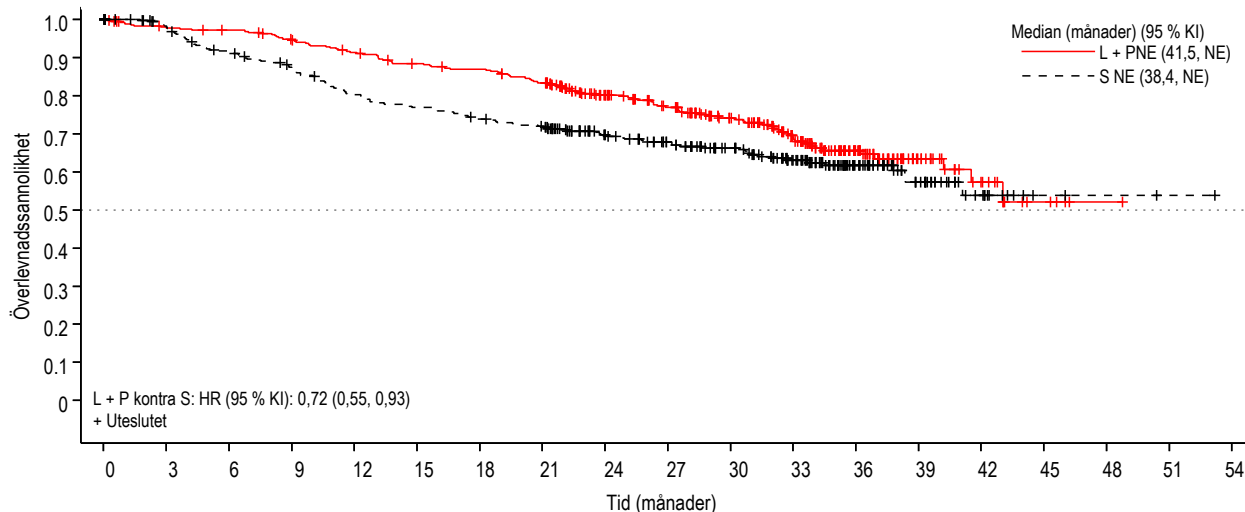
Antal försökspersoner med risk:

L+P	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
S	357	262	216	145	124	107	85	69	62	49	42	23	25	16	9	3	2	1	0		

L + P = lenvatinib + pembrolizumab; S = sunitinib.
Brytdatum för data: 28 aug 2020

En uppdaterad OS-analys utfördes när patienterna som fick lenvatinib och pembrolizumab eller sunitinib hade en medianuppföljning på 33,4 månader. Riskkvoten var 0,72 (95 % KI, 0,55, 0,93) med 105/355 (30 %) dödsfall i kombinationsgruppen och 122/357 (34 %) dödsfall i sunitinibgruppen (se figur 2). Den uppdaterade OS-analysen justerades inte för att ta hänsyn till efterföljande behandlingar.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad i CLEAR



Antal försökspersoner med risk:

L + P	355	342	338	327	313	300	294	280	232	207	174	133	75	31	15	5	1	0	
S	357	332	307	289	364	253	242	234	195	199	153	116	66	34	14	3	2	1	0

L + P = lenvatinib + pembrolizumab; S = sunitinib. NE = kan inte beräknas.
Brytdatum för data: 31 mars 2021

CLEAR-studien gav inte möjlighet att utvärdera effektiviteten hos enskilda subgrupper. I tabell 6 summeras effektmåten efter prognostisk MSKCC-grupp från den fördefinierade primära analysen och den uppdaterade OS-analysen.

Tabell 6 Effektergebnat i CLEAR efter prognostisk MSKCC-grupp

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab kontra sunitinib
	Antal patienter	Antal händelser	Antal patienter	Antal händelser	
Progressionsfri överlevnad (PFS) enligt IRC^a					PFS-HR (95 % KI)
Gynnsam risk	96	39	97	60	0,36 (0,23, 0,54)
Intermediär risk	227	101	228	126	0,44 (0,34, 0,58)
Låg risk	32	20	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
Total överlevnad (OS)^a					OS-HR (95 % KI)
Gynnsam risk ^b	96	11	97	13	0,86 (0,38, 1,92)
Intermediär risk	227	57	228	73	0,66 (0,47, 0,94)
Låg risk	32	12	32	15	0,50 (0,23, 1,08)
Uppdaterad OS^c					OS-HR (95 % KI)
Gynnsam risk ^b	96	17	97	17	1,00 (0,51, 1,96)
Intermediär risk	227	74	228	87	0,71 (0,52, 0,97)
Låg risk	32	14	32	18	0,50 (0,25, 1,02)

^a Medianuppföljning 26,5 månader (brytdatum för data: 28 augusti 2020).

^b Tolkningen av HR begränsas av det låga antalet händelser (24/193 och 34/193).

^c Medianuppföljning 33,4 månader (brytdatum för data: 31 mars 2021).

Andra linjens behandling av patienter med RCC (i kombination med everolimus)

Studie 205, en randomiserad, öppen multicenterprövning genomfördes för att fastställa säkerhet och effekt för lenvatinib som administrerats enbart eller i kombination med everolimus till patienter 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 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 behandlingsarmar: 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 korrigerat serumkalcium (≥ 10 mg/dl jämfört med <10 mg/dl). Den ungefärliga dagliga mediandosen i kombinationsarmen per patient 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 effektsresultatmättet, baserat på prövarens bedömning av tumörsvaret, var PFS för armen med lenvatinib plus everolimus jämfört med everolimus-armen och för lenvatinib-armen jämfört med everolimus-armen. Andra effektsresultatmätt omfattade total överlevnad (OS) och prövarbedömd 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 7 och figur 3). 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 7 och figur 4). 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 patient hade ett objektiva svar i everolimus-armen ($P < 0,0001$) till fördel för lenvatinib plus everolimus-armen.

Tabell 7 Effektsresultat efter en tidigare VEGF-riktad behandling av RCC i studie 205

	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)
Riskkvot (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)
Riskkvot (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)
Riskkvot (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
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 patienter i den fullständiga analysen inom relevant
 behandlingsgrupp.

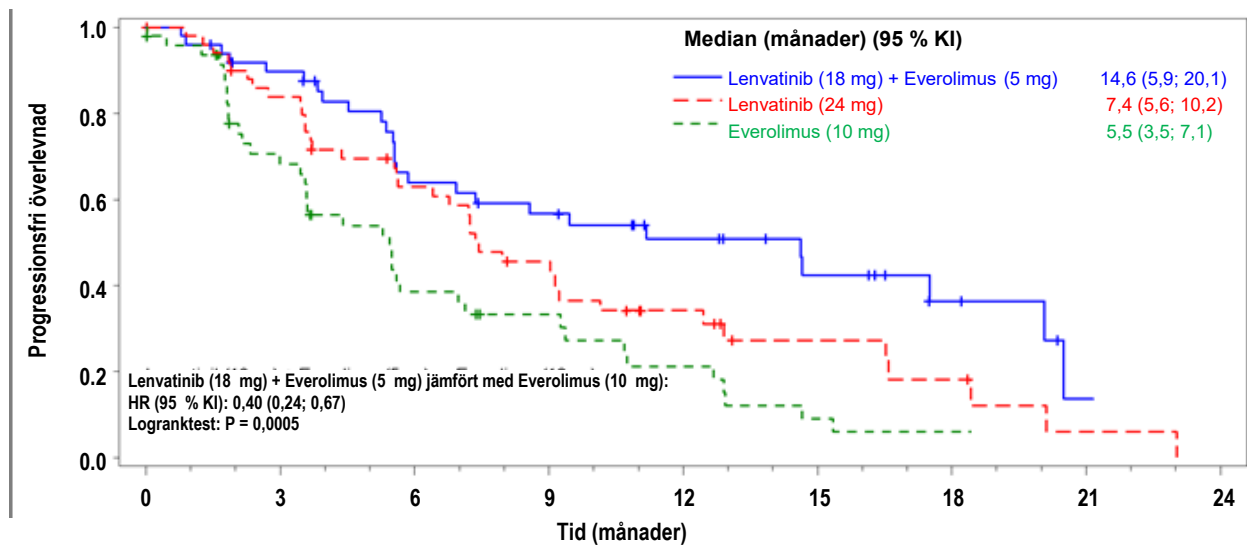
KI = konfidensintervall, NE = ej uppskattningsbar

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

^bStratifierad riskkvot 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 3 Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (Prövarens bedömning)



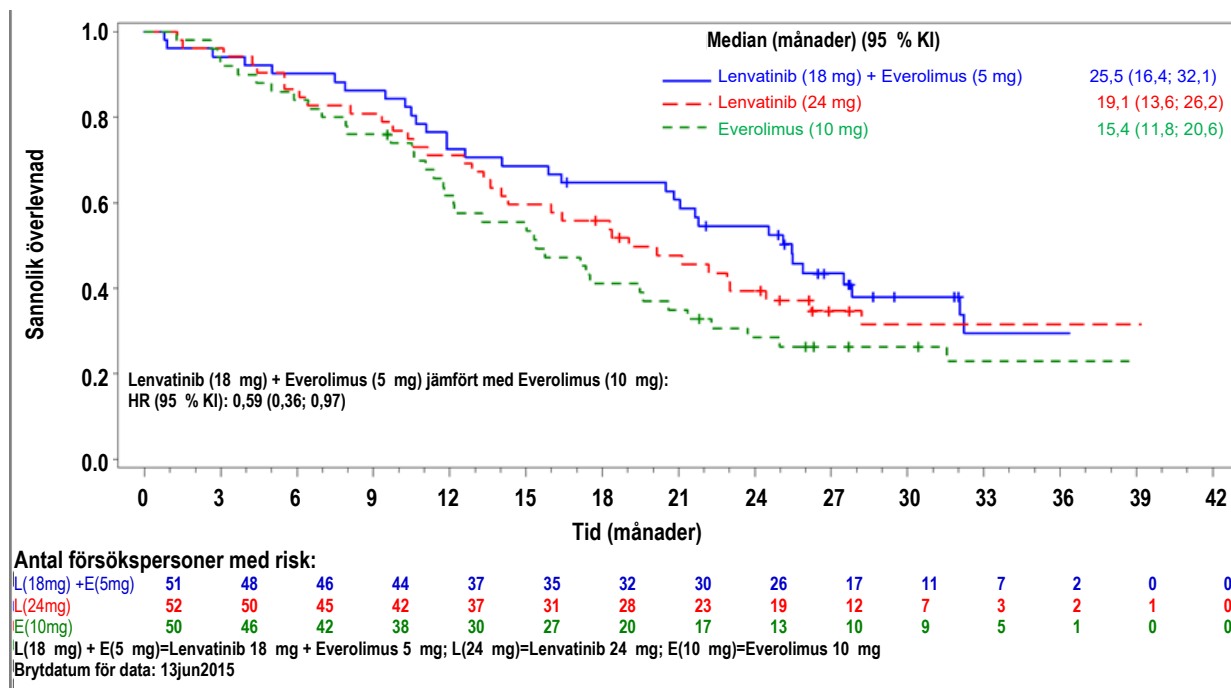
Antal försökspersoner med risk:

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 4 Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lenvatinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av njurcellskarcinom (RCC) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

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 $\alpha 1$ -syraglykoprotein och γ -globulin. En liknande plasmaproteinbindning (97 % till 99 %) oberoende av lenvatinibkoncentrationer (0,2 till 1,2 µg/ml) observerades i plasma från patienter med nedsatt leverfunktion, patienter med nedsatt njurfunktion och matchande friska försökspersoner. 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 aldehydoxididas.

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 aldehydoxididas, 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 har bestämts att plasmaproteinbindning i plasma från försökspersoner med nedsatt leverfunktion var jämförbar med respektive matchade friska försökspersoner och inget koncentrationsberoende observerades. 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 har bestämts att plasmaproteinbindning i plasma från försökspersoner med nedsatt njurfunktion var jämförbar med respektive matchade friska försökspersoner och inget koncentrationsberoende observerades. Doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

Ålder, kön, vikt, etniskt ursprung

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 återhämtningsperiod 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/m²) 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, 60 eller 90 hårda kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland
e-post: medinfo_de@eisai.net

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kispilyx 4 mg hårda kapslar

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

Kispilyx 10 mg hårda kapslar

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 augusti 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 17 juni 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

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 tillverkningsats

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

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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

Kisplyx 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
60 hårda kapslar
90 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1128/001 (förpackningsstorlek à 30 hårda kapslar)
EU/1/16/1128/003 (förpackningsstorlek à 60 hårda kapslar)
EU/1/16/1128/004 (förpackningsstorlek à 90 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kisplayx 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

Kisplyx 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. LÄKEMEDLETS 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
60 hårda kapslar
90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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 originalblistorförpackningen. 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1128/002 (förpackningsstorlek à 30 hårda kapslar)
EU/1/16/1128/005 (förpackningsstorlek à 60 hårda kapslar)
EU/1/16/1128/006 (förpackningsstorlek à 90 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kisplayx 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

Kisplyx 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

Kispplx 4 mg hårda kapslar Kispplx 10 mg hårda kapslar

lenvatinib

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

1. Vad Kispplx är och vad det används för

Vad Kispplx är

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

Hur Kispplx verkar

Kispplx 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 Kispplx 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 Kispplx

Ta inte Kispplx:

- 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 Kispplx 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 Kisplyx om du ska genomgå ett större kirurgiskt ingrepp, eftersom Kisplyx kan påverka sår läkningen. Kisplyx 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
- om du har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg.
- har eller har haft smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningar eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning. Du kan rekommenderas att göra en tandundersökning innan du påbörjar Kisplyx eftersom benskador i käken (osteonekros) har rapporterats hos patienter som behandlas med Kisplyx. Om du behöver genomgå en invasiv tandbehandling eller tandkirurgi ska du berätta för din tandläkare att du behandlas med Kisplyx, särskilt när du också får eller har fått injektioner av bisfosfonater (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar).
- får eller har fått vissa läkemedel som används för att behandla osteoporos (antiresorptiva läkemedel) eller cancerläkemedel som förändrar bildandet av blodkärl (så kallade angiogeneshämmare), eftersom risken för benskador i käken kan öka.

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 bli 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 20 mg en gång dagligen (två 10 mg-kapslar) i kombination med pembrolizumab 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter.
- 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 dagliga 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. Om du får lenvatinib i kombination med pembrolizumab kommer din läkare eller apotekspersonal att kontrollera hur mycket pembrolizumab du ska få.
- 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, andfäddhet, 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 lunga 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.
- smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningar eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning – detta kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros).

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

Andra biverkningar är:

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

- högt eller lågt blodtryck
- aptitförlust eller viktnedgång
- 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 muskelsmärta
- att känna sig yr
- håravfall
- blödning (oftast näsblödningar, men även andra typer av blödningar såsom blod i urinen, blåmärken, blödning från tandköttet eller tarmväggen)
- sömnsvärigheter
- höga proteinnivåer i urinen och urinvägsinfektioner (ökad urineringsfrekvens och smärtsam urinerings)
- huvudvärk och ryggvärk
- rodnad, ömhet och svullnad i huden på händer och fötter (palmoplantar erythrodysestesi)
- förändringar av blodprovresultat beträffande kaliumnivåer (låga), kalciumnivåer (låga), kolesterol (högt) och sköldkörtelstimulerande hormon (högt), höga nivåer av lipas och amylas (matsmältningsenzym), höga kreatininnivåer (blodprovresultat avseende njurfunktion)
- nedsatt sköldkörtelfunktion (trötthet, viktuppgång, förstoppning, frusenhet, torr hud)
- låga nivåer av blodplättar i blodet vilket kan leda till blåmärken och svårighet att läka sår
- minskat antal vita blodkroppar
- förändrade blodprovresultat för leverfunktion

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

- förlust av kroppsvätska (uttorkning)
- hjärklappning
- 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
- inflammation i bukspottkörteln
- analfistel (en liten kanal som bildas mellan ändtarmen och den omgivande huden)
- förändringar av blodprovresultat för nivån av magnesium i blodet (låg)
- förändrade blodprovresultat för njurfunktion (höga ureanivåer i blodet) och njursvikt
- inflammation i tjocktarmen (kolit)

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
- sårläkningsproblem
- benskada i käken (osteonekros)
- 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.

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

- en förstoring och försvagning av en kärlvägg eller en bristning i en kärlvägg (aneurysmer och arteriella dissektioner).

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 (blistret). 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, mannitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, lågs substituerad 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

- Kispplx hård kapsel 4 mg: 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.
- Kispplx hård kapsel 10 mg: 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.
- Kapslarna levereras i blister förslutna med en tryckfolie av aluminium i kartonger med 30, 60 eller 90 hårda kapslar.
- Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Tyskland
e-post: medinfo_de@eisai.net

Tillverkare

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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