

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kisplyx 4 mg hårde kapsler
Kisplyx 10 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kisplyx 4 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

Kisplyx 10 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Kisplyx 4 mg hårde kapsler

En gullig-rød underdel og en gullig-rød hætte, ca. 14,3 mm lang med "C" præget med sort blæk på hæften og "LENV 4 mg" på underdelen.

Kisplyx 10 mg hårde kapsler

En gul underdel og en gullig-rød hætte, ca. 14,3 mm lang med "C" præget med sort blæk på hæften og "LENV 10 mg" på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kisplyx er indiceret til behandling af voksne med fremskredent nyrecellekarcinom (RCC):

- i kombination med pembrolizumab som førstevalgsbehandling (se pkt. 5.1)
- i kombination med everolimus efter én forudgående behandling rettet mod vaskulær endotel-vækstfaktor (VEGF) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes og superviseres af sundhedspersoner med erfaring i anticancer-behandling.

Dosering

Kisplyx i kombination med pembrolizumab som førstevalgsbehandling

Den anbefalede daglige dosis af lenvatinib er 20 mg (to 10 mg kapsler) oralt én gang dagligt i kombination med pembrolizumab, enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter. Den daglige dosis af lenvatinib skal modificeres efter behov i henhold til dosis/toksicitet-behandlingsplanen. Behandlingen med lenvatinib skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Pembrolizumab skal fortsættes indtil

sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller den maksimale varighed af behandlingen som angivet for pembrolizumab.

Se produktresuméet for pembrolizumab for de komplette oplysninger vedrørende dosering af pembrolizumab.

Kisplyx i kombination med everolimus som andetvalgsbehandling

Den anbefalede daglige dosis af lenvatinib er 18 mg (én 10 mg kapsel og to 4 mg kapsler) oralt én gang dagligt i kombination med 5 mg everolimus én gang dagligt. Den daglige dosis af lenvatinib og om nødvendigt af everolimus skal modificeres i henhold til dosis/toksicitet-behandlingsplanen.

Se produktresuméet for pembrolizumab for de komplette oplysninger vedrørende dosering af everolimus.

Hvis en patient glemmer en dosis lenvatinib, og den ikke kan tages inden for 12 timer, skal denne dosis springes over, og den næste dosis skal tages på det normale tidspunkt.

Behandlingen bør fortsætte, så længe klinisk fordel observeres, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Dosisjustering og seponering af lenvatinib

Behandling af bivirkninger kan kræve doseringsafbrydelse, dosisjustering eller seponering af lenvatinib-behandlingen (se pkt. 4.4). Ved lette til moderate bivirkninger (f.eks. grad 1 eller 2) er det normalt ikke nødvendigt at afbryde lenvatinib-behandlingen, medmindre bivirkningerne ikke kan tolereres af patienten trods optimal behandling. Svære (f.eks. grad 3) eller intolerable bivirkninger kræver afbrydelse af lenvatinib, indtil reaktionerne forbedres til grad 0 til 1 eller *baseline*-niveau.

Optimal medicinsk behandling (dvs. behandling eller terapi) af kvalme, opkastning og diarré bør påbegyndes før enhver afbrydelse af lenvatinibterapi eller dosisreduktion af lenvatinib. Gastrointestinal toksicitet skal behandles aktivt for at reducere risikoen for udvikling af nedsat nyrefunktion eller nyresvigt (se pkt. 4.4).

For toksiciteter, der menes at være forbundet med lenvatinib (se tabel 2), kan behandlingen genoptages med en reduceret dosis lenvatinib, som foreslået i tabel 1, når bivirkningen har fortaget sig eller er bedret til grad 0 til 1 eller *baseline*-niveau.

Tabel 1 Dosismodifikationer fra den anbefalede daglige dosis af lenvatinib^a

	Lenvatinibdosis i kombination med pembrolizumab	Lenvatinibdosis i kombination med everolimus
Anbefalet daglig dosis	20 mg oralt én gang dagligt (to 10 mg kapsler)	18 mg oralt én gang dagligt (én 10 mg kapsel + to 4 mg kapsler)
Første dosisreduktion	14 mg oralt én gang dagligt (én 10 mg kapsel + én 4 mg kapsel)	14 mg oralt én gang dagligt (én 10 mg kapsel + én 4 mg kapsel)
Anden dosisreduktion	10 mg oralt én gang dagligt (én 10 mg kapsel)	10 mg oralt én gang dagligt (én 10 mg kapsel)
Tredje dosisreduktion	8 mg oralt én gang dagligt (to 4 mg kapsler)	8 mg oralt én gang dagligt (to 4 mg kapsler)
^a Der foreligger begrænsede data vedrørende doser under 8 mg		

Ved anvendelse i kombination med pembrolizumab skal det ene eller begge lægemidler afbrydes efter behov. Lenvatinib skal pauseres, dosisreduceres eller seponeres efter behov. Pausér eller seponer pembrolizumab ifølge anvisningerne i produktresuméet for pembrolizumab. Ingen dosisreduktioner anbefales for pembrolizumab.

For toksiciteter, der menes at være forbundet med everolimus, bør behandlingen afbrydes, reduceres til dosering hver 2. dag eller seponeres (se produktresuméet for everolimus for anbefalinger om dosisjusteringer ved specifikke bivirkninger).

For toksiciteter, der menes at være forbundet med både lenvatinib og everolimus, bør lenvatinib reduceres (se tabel 1), før everolimus reduceres.

Alle behandlinger skal seponeres i tilfælde af livstruende reaktioner (f.eks. grad 4), med undtagelse af laboratorieanomalier, der bedømmes til ikke at være livstruende. I sådanne tilfælde skal de behandles som svære reaktioner (f.eks. grad 3).

Gradinddelingen er baseret på *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.

Tabel 2 Bivirkninger, hvor justering af lenvatinibdosis er nødvendig

Bivirkning	Sværhedsgrad	Handling	Dosisreduktion og genstart af lenvatinib
Hypertension	Grad 3 (trods optimal antihypertensiv behandling)	Afbryd	Fortaget sig til grad 0, 1 eller 2. Se detaljeret vejledning i tabel 3 i pkt. 4.4.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Proteinuri	≥2 g/24 timer	Afbryd	Fortaget sig til under 2 g/24 timer.
Nefrotisk syndrom	-----	Seponer	Må ikke genstartes.
Nedsat nyrefunktion eller nyresvigt	Grad 3	Afbryd	Fortaget sig til grad 0-1 eller <i>baseline</i> -niveau.
	Grad 4*	Seponer	Må ikke genstartes.
Kardial dysfunktion	Grad 3	Afbryd	Fortaget sig til grad 0-1 eller <i>baseline</i> -niveau.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
PRES/RPLS	Alle grader	Afbryd	Overvej at genstarte ved en reduceret dosis, hvis det fortager sig til grad 0-1.
Hepatotoksicitet	Grad 3	Afbryd	Fortaget sig til grad 0-1 eller <i>baseline</i> -niveau.
	Grad 4*	Seponer	Må ikke genstartes.
Arteriel tromboemboli	Alle grader	Seponer	Må ikke genstartes.
Blødning	Grad 3	Afbryd	Fortaget sig til grad 0-1.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Gastrointestinal perforation eller fisteldannelse	Grad 3	Afbryd	Fortaget sig til grad 0-1 eller <i>baseline</i> -niveau.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Fistel uden for mave-tarm-kanalen	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Forlængelse af QT-interval	QT-interval > 500 ms	Afbryd	Fortaget sig til <480 ms eller <i>baseline</i> -niveau.
Diarré	Grad 3	Afbryd	Fortaget sig til grad 0-1 eller <i>baseline</i> -niveau.
	Grad 4 (trods medicinsk behandling)	Seponer	Må ikke genstartes.

*Grad 4 laboratorieanomalier, der bedømmes som ikke livstruende, kan håndteres som svære reaktioner (f.eks. grad 3)

Særlige populationer

For oplysninger om klinisk erfaring med kombinationsbehandling med lenvatinib og pembrolizumab henvises til pkt. 4.8.

Patienter i alderen ≥ 65 år med *baseline*-hypertension eller med nedsat nyrefunktion har tilsyneladende reduceret tolerabilitet for lenvatinib (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen data vedrørende kombinationen af lenvatinib og everolimus for de fleste særlige populationer. Nedenstående oplysninger er afledt fra klinisk erfaring med enkeltstoffet lenvatinib hos patienter med differentieret thyreoideacancer (DTC, se produktresuméet for Lenvima).

Alle andre patienter end patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion (se nedenfor) bør påbegynde behandlingen med den anbefalede dosis på 20 mg lenvatinib dagligt sammen med pembrolizumab eller 18 mg lenvatinib og 5 mg everolimus taget én gang dagligt som indiceret, hvorefter dosis bør justeres på basis af individuel tolerabilitet.

Patienter med hypertension

Blodtrykket skal være velkontrolleret før behandling med lenvatinib, og det bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede data vedrørende kombinationen af lenvatinib og pembrolizumab hos patienter med nedsat leverfunktion. Justering af startdosis af kombinationen på basis af leverfunktion er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion er den anbefalede startdosis 10 mg lenvatinib én gang dagligt. Se produktresuméet for pembrolizumab vedrørende dosering hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Yderligere dosisjustering kan være nødvendig på basis af individuel tolerabilitet. Kombinationen må kun anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, hvis den forventede fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen data vedrørende kombinationen af lenvatinib og everolimus for patienter med nedsat leverfunktion. Justering af startdosis af kombinationen på basis af leverfunktion er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion er den anbefalede startdosis 10 mg lenvatinib én gang dagligt med den dosis af everolimus, der anbefales til patienter med svært nedsat leverfunktion i produktresuméet for everolimus. Yderligere dosisjustering kan være nødvendig på basis af individuel tolerabilitet. Kombinationen må kun anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, hvis den forventede fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Justering af startdosis på basis af nyrefunktion er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er den anbefalede startdosis 10 mg lenvatinib én gang dagligt. Se produktresuméet for pembrolizumab eller everolimus for oplysninger om dosering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Yderligere dosisjustering kan være nødvendig på basis af individuel tolerabilitet. Kombinationen er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet. Derfor anbefales lenvatinib ikke til disse patienter (se pkt. 4.8).

Ældre

Justering af startdosis er ikke nødvendig på basis af alder. Der foreligger kun begrænsede data for patienter ≥ 75 år (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Lenvatinibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til < 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Lenvatinib bør ikke anvendes til børn under 2 år på grund af sikkerhedsproblemer identificeret i dyrestudier (se pkt. 5.3)..

Etnisk oprindelse

Justering af startdosis er ikke nødvendig på basis af race (se pkt. 5.2). De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8.

Legemsvægt under 60 kg

Justering af startdosis er ikke nødvendig på basis af legemsvægt. Der er begrænsede data om behandling med lenvatinib i kombination med everolimus hos patienter med legemsvægt under 60 kg med RCC (se pkt. 4.8).

Præstationsstatus

Patienter med ECOG- (*Eastern Cooperative Oncology Group*) præstationsstatus på 2 eller derover blev ekskluderet fra RCC-studie 205 (se pkt. 5.1). Patienter med KPS (*Karnofsky Performance Status*) < 70 blev ekskluderet fra studie 307 (CLEAR). Benefit/risk for disse patienter er ikke blevet evalueret.

Administration

Lenvatinib er til oral anvendelse. Kapslerne skal tages på nogenlunde samme tidspunkt hver dag, med eller uden mad (se pkt. 5.2). For at undgå gentagen eksponering for indholdet må omsorgspersoner ikke åbne kapslerne.

Lenvatinib-kapsler kan synkes hele sammen med vand eller administreres som en suspension, som klargøres ved at opløse hele kapslen/kapslerne i vand, æblejuice eller mælk. Suspensionen kan administreres oralt eller ved hjælp af en ernæringssonde. Hvis suspensionen administreres ved hjælp af en ernæringssonde, skal den klargøres med vand (se pkt. 6.6 vedrørende klargøring og administration af suspension).

Hvis lenvatinib-suspensionen ikke bruges umiddelbart efter klargøring, kan den opbevares i en beholder med låg på køl ved 2 °C til 8 °C i højst 24 timer. Når suspensionen fjernes fra køleskabet, skal den rystes i ca. 30 sekunder inden brug. Hvis suspensionen ikke administreres inden for 24 timer, skal den kasseres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypertension

Der er blevet rapporteret om hypertension, der sædvanligvis opstod tidligt i behandlingsforløbet, hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Blodtrykket (BT) skal være velkontrolleret før behandling med lenvatinib, og patienter, der vides at være hypertensive, skal have været i stabil antihypertensiv behandling i mindst 1 uge før behandling med lenvatinib. Der er rapporteret om alvorlige komplikationer ved dårligt kontrolleret hypertension, herunder aortadissektion. Tidlig detektion og effektiv behandling af hypertension er vigtig for at minimere risikoen for doseringsafbrydelse og dosisreduktion af lenvatinib. Behandling med antihypertensiva skal startes, så snart et forhøjet blodtryk er blevet bekræftet. BT bør kontrolleres efter 1 uges behandling med lenvatinib, derefter hver 2. uge i de første 2 måneder og derefter månedligt. Den antihypertensive behandling skal individualiseres i henhold til patientens kliniske omstændigheder og følge standardpraksis. Ved observation af forhøjet blodtryk skal patienter, som tidligere var normotensive,

starte med monoterapi med et antihypertensivum. Hos patienter, der allerede får antihypertensiva, kan dosis af det aktuelle antihypertensivum eventuelt øges, eller et eller flere stoffer fra en anden klasse tilføjes. Når det er nødvendigt, kan hypertension behandles som anbefalet i tabel 3.

Tabel 3 Anbefalet behandling af hypertension

Blodtryksniveau	Anbefalet handling
Systolisk blodtryk ≥ 140 mmHg op til < 160 mmHg eller diastolisk blodtryk ≥ 90 mmHg op til < 100 mmHg	Fortsæt lenvatinib og påbegynd antihypertensiv behandling, hvis patienten ikke allerede får det ELLER Fortsæt med lenvatinib og forhøj dosis af den aktuelle antihypertensive behandling eller påbegynd yderligere antihypertensiv behandling
Systolisk blodtryk ≥ 160 mmHg eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg trods optimal antihypertensiv behandling	1. Afbryd lenvatinib 2. Når systolisk blodtryk ≤ 150 mmHg, diastolisk blodtryk ≤ 95 mmHg og patienten har været på en stabil dosis af antihypertensiv behandling i mindst 48 timer, skal lenvatinib genoptages med en reduceret dosis (se pkt. 4.2)
Livstruende konsekvenser (malign hypertension, neurologisk funktionsforstyrrelse eller hypertensiv krise)	Akut intervention er indiceret. Seponer lenvatinib og påbegynd passende behandling.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med lenvatinib bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception, mens de tager lenvatinib og i 1 måned efter behandlingsophør (se pkt. 4.6). Det er aktuelt ukendt, om lenvatinib øger risikoen for tromboemboliske hændelser, når det kombineres med orale kontraceptiva.

Proteinuri

Der er blevet rapporteret proteinuri hos patienter i behandling med lenvatinib, hvilket sædvanligvis opstod tidligt i behandlingsforløbet (se pkt. 4.8). Protein i urinen bør monitoreres regelmæssigt. Hvis proteinuri $\geq 2+$ detekteres med urinstix, kan doseringsafbrydelse, dosisjustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2). Der er blevet rapporteret om tilfælde af nefrotisk syndrom hos patienter, som fik lenvatinib. Lenvatinib skal seponeres i tilfælde af nefrotisk syndrom.

Nyresvigt og nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion og nyresvigt er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Den primære identificerede risikofaktor var dehydrering og/eller hypovolæmi på grund af gastrointestinal toksicitet. Gastrointestinal toksicitet skal behandles aktivt for at reducere risikoen for udvikling af nedsat nyrefunktion eller nyresvigt. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får lægemidler med virkning på renin-angiotension-aldosteron-systemet, da der er en potentielt højere risiko for akut nyresvigt med denne kombinationsbehandling. Doseringsafbrydelse, dosisjustering eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Initialdosis af lenvatinib skal justeres hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kardial dysfunktion

Kardial dysfunktion (< 1 %) og nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Patienterne bør overvåges for kliniske symptomer eller tegn på hjertedekompensation, da doseringsafbrydelse, dosisjustering eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES (også kaldet RPLS) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (< 1 %, se pkt. 4.8). PRES er en neurologisk sygdom, der kan vise sig med hovedpine, krampeanfald, letargi, konfusion, ændret psykisk funktion, blindhed og andre visuelle eller neurologiske forstyrrelser. Let til svær hypertension kan være til stede. MR-scanning er nødvendig for at bekræfte diagnosen PRES. Passende forholdsregler bør tages for at kontrollere blodtrykket (se pkt. 4.4 Hypertension). Hos patienter med symptomer på PRES kan doseringsafbrydelse, dosisjustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

De leverrelaterede bivirkninger, der hyppigst blev rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib, omfattede forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase og forhøjet bilirubin i blodet. Der er blevet rapporteret leversvigt og akut hepatitis (< 1 %, se pkt. 4.8) hos patienter i behandling med lenvatinib. Tilfældene med leversvigt blev generelt rapporteret hos patienter med progressive levermetastaser. Leverfunktionsprøver bør monitoreres, før behandling indledes, derefter hver 2. uge i de første 2 måneder og derefter månedligt under behandlingen. I tilfælde af hepatotoksicitet kan doseringsafbrydelse, dosisjustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Initialdosis af lenvatinib skal justeres hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Arteriel tromboemboli

Arteriel tromboemboli (apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi og myokardieinfarkt) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Lenvatinib er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har haft en arteriel tromboemboli inden for de seneste 6 måneder, og bør derfor anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter. Der skal tages en beslutning om behandling efter vurdering af den enkelte patients benefit/risk-forhold. Lenvatinib bør seponeres efter en arteriel trombotisk hændelse.

Blødning

Alvorlige tumorrelaterede blødninger, herunder blødning med dødelig udgang, er forekommet i kliniske studier og er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8). Ved overvågning efter markedsføring forekom alvorlige og dødelige karotidarterie-blødninger hyppigere hos patienter med anaplastisk thyreoideakarcinom (ATC) end med DTC eller andre tumortyper. Graden af tumorinvasion/infiltration i større blodkar (f.eks. karotidarterien) bør tages i betragtning på grund af den mulige risiko for svær blødning forbundet med tumorsvind/nekrose efter behandling med lenvatinib. Nogle tilfælde af blødning er opstået sekundært til tumorsvind og fisteldannelse, f.eks. trakeoøsofageale fistler. Der er blevet rapporteret dødelige tilfælde af intrakranial blødning hos patienter med eller uden hjernemetastaser. Blødning andre steder end i hjernen (f.eks. trakealt, intraabdominalt, i lunge) er også blevet rapporteret.

I tilfælde af blødning kan behandlingsafbrydelse, dosisjustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2, tabel 2).

Gastrointestinal perforation og fisteldannelse

Gastrointestinal perforation eller fisteldannelse er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). I de fleste tilfælde opstod gastrointestinal perforation og fisteldannelse hos patienter med risikofaktorer, såsom tidligere kirurgi eller strålebehandling. I tilfælde af gastrointestinal perforation eller fisteldannelse kan doseringsafbrydelse, dosisjustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Fistel uden for mave-tarm-kanalen

Patienter kan have en øget risiko for udvikling af fistler, når de behandles med lenvatinib. Tilfælde af fisteldannelse eller forstørrelse, der involverer andre dele af kroppen end mave eller tarme, er observeret i kliniske studier og efter markedsføring (f.eks. trakeal, trakeoøsofageal, øsofageal og kutan fistel samt fistel i de kvindelige kønsorganer). Pneumothorax er ligeledes blevet rapporteret med og uden tydelig evidens for en bronkopleural fistel. Nogle rapporter om fistler og pneumothorax opstod i forbindelse med tumorregression eller -nekrose. Tidligere kirurgi og strålebehandling kan være medvirkende risikofaktorer. Lungemetastaser kan også øge risikoen for pneumothorax. For at undgå forværring bør lenvatinibbehandling ikke påbegyndes hos patienter med fistel, og lenvatinib bør seponeres permanent hos patienter med øsofageal eller trakeobronkial involvering og ved enhver grad 4 fistel (se pkt. 4.2). Der foreligger begrænset information om behandlingsafbrydelse eller dosisreduktion til håndtering af andre hændelser, men der blev observeret en forværring i nogle tilfælde, og der skal udvises forsigtighed. Lenvatinib kan som andre stoffer i den samme klasse have negativ indvirkning på sårhelingsprocessen.

Forlængelse af QT-interval

Forlængelse af QT/QTc-intervallet er blevet rapporteret med en højere forekomst hos patienter i behandling med lenvatinib end hos patienter i placebogruppen (se pkt. 4.8). Der skal tages elektrokardiogram på alle patienter med speciel bevågenhed hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, kongestivt hjertesvigt, bradyarytmi og patienter i behandling med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, herunder klasse Ia- og III-antiarytmika. Lenvatinib bør pauseres i tilfælde af forlængelse af QT-intervallet til over 500 ms. Lenvatinib bør genoptages med en reduceret dosis, når QTc-forlængelsen har fortaget sig til < 480 ms eller til *baseline*-niveau.

Elektrolytforstyrrelser, såsom hypokaliæmi, hypokalcæmi eller hypomagnesiæmi, øger risikoen for QT-forlængelse. Derfor bør elektrolytanomalier kontrolleres og korrigeres hos alle patienter, før de starter behandling. Periodisk monitorering af ekg og elektrolytter (magnesium, kalium og calcium) i løbet af behandlingen bør overvejes. Calciumniveauet i blodet bør monitoreres mindst 1 gang om måneden, og calcium skal gives efter behov i løbet af behandlingen med lenvatinib. Lenvatinibbehandlingen bør afbrydes eller dosis justeres efter behov, afhængigt af sværhedsgrad og persistens af hypokalcæmi samt tilstedeværelse af ekg-ændringer.

Hæmning af suppression af thyreoideastimulerende hormon/thyreoideadysfunktion

Der er blevet rapporteret hypothyreoidisme hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Thyreoideafunktionen bør monitoreres, før behandling med lenvatinib indledes og periodisk derefter. Hypothyreoidisme bør behandles i henhold til standardpraksis for at opretholde en eutyroid tilstand.

Lenvatinib hæmmer eksogen thyreoideasuppression (se pkt. 4.8). Thyreoideastimulerende hormon (TSH) bør monitoreres regelmæssigt, og behandling med thyreoideahormon bør justeres, så der opnås passende TSH-niveauer i henhold til patientens terapeutiske mål.

Diarré

Diarré er blevet hyppigt rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib og opstår normalt tidligt i behandlingsforløbet (se pkt. 4.8). Behandling af diarré skal straks iværksættes for at undgå dehydrering. Lenvatinib bør seponeres i tilfælde af vedvarende grad 4 diarré trods behandling.

Komplikationer ved sårheling

Der er ikke udført formelle studier af lenvatinibs indvirkning på sårheling. Der er rapporteret om nedsat sårheling hos patienter, som fik lenvatinib. Midlertidig afbrydelse af lenvatinib bør overvejes hos patienter, der skal igennem større kirurgiske indgreb. Der er begrænset klinisk erfaring med tidspunktet for genoptagelse af lenvatinib efter et større kirurgisk indgreb. Derfor skal beslutningen om at genoptage lenvatinib efter et større kirurgisk indgreb baseres på en klinisk vurdering af tilstrækkelig sårheling.

Osteonekrose af kæben (ONJ)

Der er indberettet tilfælde af ONJ hos patienter, der blev behandlet med lenvatinib. Nogle tilfælde blev indberettet hos patienter, der havde modtaget tidligere eller samtidig behandling med antiresorptiv knogleterapi og/eller andre angiogenese-hæmmere, f.eks. bevacizumab, TKI, mTOR-hæmmere. Der skal derfor udvises forsigtighed, når lenvatinib anvendes enten samtidigt eller sekventielt med antiresorptiv behandling og/eller andre angiogenese-hæmmere.

Invasive tandprocedurer er en identificeret risikofaktor. Før behandling med lenvatinib skal en tandundersøgelse og hensigtsmæssig forebyggende tandpleje overvejes. Hos patienter, der tidligere har modtaget eller modtager intravenøse bisfosfonater, skal invasive tandprocedurer så vidt muligt undgås (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Lenvatinib kan forårsage TLS, der kan være dødeligt. Risikofaktorer for TLS omfatter, men er ikke begrænset til, høj tumorbelastning, allerede eksisterende nedsat nyrefunktion og dehydrering. Disse patienter bør monitoreres tæt og behandles som klinisk indiceret, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

Særlige populationer

Der foreligger kun begrænsede data for patienter af anden etnisk oprindelse end kaukasiske eller asiatiske og for patienter ≥ 75 år. I lyset af den reducerede tolerabilitet af lenvatinib hos asiatiske og ældre patienter bør lenvatinib anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen data for anvendelse af lenvatinib umiddelbart efter sorafenib eller andre anticancer-behandlinger, og der kan være en mulig risiko for additiv toksicitet, medmindre der er en tilstrækkelig udvaskningsperiode mellem behandlingerne. Den korteste udvaskningsperiode i kliniske studier var 4 uger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Indvirkning af andre lægemidler på lenvatinib

Kemoterapeutika

Samtidig administration af lenvatinib, carboplatin og paclitaxel har ingen signifikant indvirkning på farmakokinetikken for nogen af disse 3 stoffer. Hos patienter med RCC blev farmakokinetikken for lenvatinib desuden ikke væsentligt påvirket af samtidig administration af everolimus.

Lenvatinibs indvirkning på andre lægemidler

CYP3A4-substrater

Et klinisk studie af lægemiddelinteraktion hos cancerpatienter viste, at plasmakoncentrationerne af midazolam (et følsomt CYP3A- og Pgp-substrat) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af lenvatinib. Hos patienter med RCC blev farmakokinetikken for everolimus desuden ikke væsentligt påvirket af samtidig administration af lenvatinib. Der forventes derfor ingen signifikant lægemiddelinteraktion mellem lenvatinib og andre CYP3A4/Pgp-substrater.

Orale kontraceptiva

Det er aktuelt ukendt, om lenvatinib kan reducere virkningen af hormonale kontraceptiva, og derfor skal kvinder, der anvender orale hormonale kontraceptiva, tilføje en barrieremetode (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i fertil alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal undgå at blive gravide og anvende meget sikker kontraception, mens de er i behandling med lenvatinib og mindst en måned efter behandlingsophør. Det er aktuelt ukendt, om lenvatinib kan reducere virkningen af hormonale kontraceptiva, og derfor skal kvinder, der anvender orale hormonale kontraceptiva, tilføje en barrieremetode.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af lenvatinib til gravide kvinder. Lenvatinib var embryotoksisk og teratogent ved administration til rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Lenvatinib bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt og først efter en nøje afvejning af behovet for at behandle moderen og risikoen for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om lenvatinib udskilles i human mælk. Lenvatinib og dets metabolitter udskilles i rottemælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte eller spædbørn kan ikke udelukkes, og derfor er lenvatinib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Virkningerne hos mennesker er ukendte. Der er imidlertid blevet observeret testikeltoksicitet og ovarietoksicitet hos rotter, hunde og aber (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lenvatinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af bivirkninger som træthed og svimmelhed. Patienter, der oplever sådanne symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for lenvatinib er baseret på puljede data fra 497 RCC-patienter, som blev behandlet med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, herunder studie 307 (CLEAR), puljede data fra

623 RCC-patienter, som blev behandlet med lenvatinib i kombination med everolimus, 458 DTC-patienter og 496 HCC-patienter, som blev behandlet med lenvatinib som monoterapi.

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab ved RCC

Sikkerhedsprofilen for lenvatinib i kombination med pembrolizumab er baseret på data fra 497 RCC-patienter. De hyppigst rapporterede bivirkninger (forekom hos ≥ 30 % af patienterne) var diarré (61,8 %), hypertension (51,5 %), træthed (47,1 %), hypothyroidisme (45,1 %), nedsat appetit (42,1 %), kvalme (39,6 %), stomatitis (36,6 %), proteinuri (33,0 %), dysfoni (32,8 %) og artralgi (32,4 %).

De mest almindelige svære (grad ≥ 3) bivirkninger (≥ 5 %) var hypertension (26,2 %, forhøjet lipase (12,9 %), diarré (9,5 %), proteinuri (8,0 %), forhøjet amylase (7,6 %), vægttab (7,2 %) og træthed (5,2 %).

Seponering af lenvatinib, pembrolizumab eller begge som følge af en bivirkning forekom hos 33,4 % af patienterne; 23,7 % på grund af lenvatinib og 12,9 % på grund af begge lægemidler. De mest almindelige bivirkninger (≥ 1 %), som førte til seponering af lenvatinib, pembrolizumab eller begge, var myokardieinfarkt (2,4 %), diarré (2,0 %), proteinuri (1,8 %) og udslæt (1,4 %). Bivirkninger, der mest almindeligt førte til seponering af lenvatinib (≥ 1 %), var myokardieinfarkt (2,2 %), proteinuri (1,8 %) og diarré (1,0 %).

Dosisafbrydelse af lenvatinib, pembrolizumab eller begge som følge af en bivirkning, forekom hos 80,1 % af patienterne; lenvatinib blev afbrudt hos 75,3 % og begge lægemidler hos 38,6 % af patienterne. Lenvatinibdosis blev reduceret hos 68,4 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (≥ 5 %), der førte til dosisreduktion eller afbrydelse af lenvatinib, var diarré (25,6 %), hypertension (16,1 %), proteinuri (13,7 %), træthed (13,1 %), nedsat appetit (10,9 %), palmoplantar erythrodysestesisyndrom (PPE) (10,7 %), kvalme (9,7 %), asteni (6,6 %), stomatitis (6,2 %), forhøjet lipase (5,6 %) og opkastning (5,6 %).

Lenvatinib i kombination med everolimus ved RCC

Sikkerhedsprofilen for lenvatinib i kombination med everolimus er baseret på data fra 623 patienter.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (forekom hos ≥ 30 % af patienterne) var diarré (69,0 %), træthed (41,9 %), hypertension (41,7 %), nedsat appetit (41,6 %), stomatitis (40,6 %), kvalme (38,8 %), proteinuri (34,2 %), opkastning (32,7 %) og vægttab (31,3 %).

De mest almindelige alvorlige (grad ≥ 3) bivirkninger (≥ 5 %) var hypertension (19,3 %), diarré (13,8 %), proteinuri (8,8 %), træthed (7,1 %), nedsat appetit (6,3 %) og vægttab (5,8 %).

Seponering af lenvatinib, everolimus eller begge på grund af en bivirkning forekom hos 27,0 % af patienterne; 21,7 % for lenvatinib og 18,7 % for begge lægemidler. De mest almindelige bivirkninger (≥ 1 %), der førte til seponering af lenvatinib, everolimus eller begge, var proteinuri (2,7 %), diarré (1,0 %) og nedsat appetit (1,0 %). Den bivirkning, der oftest førte til seponering af lenvatinib (≥ 1 %), var proteinuri (2,1 %).

Dosisafbrydelse af lenvatinib, everolimus eller begge som følge af en bivirkning forekom hos 82,2 % af patienterne. Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddelljusteringer, blev lenvatinib afbrudt hos 74,3 % og begge lægemidler hos 71,9 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (≥ 5 %), der resulterede i dosisreduktion eller afbrydelse af lenvatinib, var diarré (30,4 %), træthed (15,3 %), proteinuri (14,7 %), nedsat appetit (13,4 %), stomatitis (13,2 %), kvalme (10,9 %), opkastning (10,2 %), hypertension (9,2 %), asteni (7,9 %), nedsat antal trombocytter (5,7 %) og vægttab (5,1 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger observeret i kliniske studier og rapporteret ved anvendelse af lenvatinib efter markedsføring er opstillet i tabel 4. Bivirkninger, der vides at forekomme med lenvatinib eller

kombinationsbehandlingskomponenter givet alene, kan forekomme under behandling med disse lægemidler i kombination, også selvom disse reaktioner ikke blev rapporteret i kliniske studier med kombinationsbehandling.

Se produktresuméet for de respektive komponenter i kombinationsbehandlingen for at få yderligere sikkerhedsinformation, når lenvatinib administreres i kombination.

Hyppighederne defineres som:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Meget sjælden ($< 1/10.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 4 Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib[§]

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Infektioner og parasitære sygdomme			
Meget almindelig	Urinvejsinfektion		
Almindelig		Urinvejsinfektion	Urinvejsinfektion
Ikke almindelig	Perineal absces	Perineal absces	Perineal absces
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Neutropeni [‡]	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Neutropeni [‡]	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Neutropeni [‡]
Ikke almindelig	Miltinfarkt		
Det endokrine system			
Meget almindelig	Hypothyroidisme* Forhøjet niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet*, [‡]	Hypothyroidisme* Forhøjet niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet*, [‡]	Hypothyroidisme* Forhøjet niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet*, [‡]
Almindelig			Binyreinsufficiens
Ikke almindelig	Binyreinsufficiens	Binyreinsufficiens	
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Hypokalcæmi*, [‡] Hypokaliæmi [‡] Hypomagnesiæmi [‡] Hyperkolesterolæmi [‡] Vægttab Nedsat appetit	Hypokalcæmi [‡] Hypokaliæmi [‡] Hypomagnesiæmi [‡] Hyperkolesterolæmi*, [‡] Vægttab Nedsat appetit	Hypokalcæmi [‡] Hypokaliæmi [‡] Hypomagnesiæmi [‡] Hyperkolesterolæmi*, [‡] Vægttab Nedsat appetit
Almindelig	Dehydrering	Dehydrering	Dehydrering
Sjælden	Tumorlysesyndrom [†]	Tumorlysesyndrom [†]	Tumorlysesyndrom [†]
Psykiske forstyrrelser			
Meget almindelig	Søvnløshed	Søvnløshed	Søvnløshed

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Nervesystemet			
Meget almindelig	Svimmelhed Hovedpine Dysgeusi	Hovedpine Dysgeusi	Svimmelhed Hovedpine Dysgeusi
Almindelig	Apopleksi [†]	Svimmelhed	
Ikke almindelig	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom Monoparese Transitorisk cerebral iskæmi	Apopleksi [†] Transitorisk cerebral iskæmi	Apopleksi Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom Transitorisk cerebral iskæmi
Hjerte			
Almindelig	Myokardieinfarkt ^{a, †} Hjertesvigt QT-forlængelse i ekg Nedsat uddrivningsfraktion	Myokardieinfarkt ^{a, †} Hjertesvigt [†] QT-forlængelse i ekg	Myokardieinfarkt ^a QT-forlængelse i ekg
Ikke almindelig		Nedsat uddrivningsfraktion	Hjertesvigt [†] Nedsat uddrivningsfraktion
Vaskulære sygdomme			
Meget almindelig	Blødning ^{b, *, †} Hypertension ^{c, *} Hypotension	Blødning ^{b, *, †} Hypertension ^{c, *}	Blødning ^{b, *, †} Hypertension ^{c, *}
Almindelig		Hypotension	Hypotension
Ikke kendt	Aneurismer og arterielle dissektioner	Aneurismer og arterielle dissektioner	Aneurismer og arterielle dissektioner
Luftveje, thorax og mediastinum			
Meget almindelig	Dysfoni	Dysfoni	Dysfoni
Almindelig	Lungeemboli [†]	Lungeemboli Pneumothorax	Lungeemboli
Ikke almindelig	Pneumothorax		Pneumothorax
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Diarré [*] Gastrointestinale og abdominale smerter ^d Opkastning Kvalme Oral inflammation ^e Orale smerter ^f Obstipation Dyspepsi Mundtørhed Forhøjet lipase [‡] Forhøjet amylase [‡]	Diarré [*] Gastrointestinale og abdominale smerter ^d Opkastning Kvalme Oral inflammation ^e Orale smerter ^f Obstipation Dyspepsi Forhøjet lipase [‡] Forhøjet amylase [‡]	Diarré [*] Gastrointestinale og abdominale smerter ^d Opkastning Kvalme Oral inflammation ^e Orale smerter ^f Obstipation Dyspepsi Mundtørhed Forhøjet lipase [‡] Forhøjet amylase [‡]
Almindelig	Analfistel Flatulens Gastrointestinal perforation	Mundtørhed Flatulens Gastrointestinal perforation	Pancreatitis ^g Colitis Flatulens Gastrointestinal perforation
Ikke almindelig	Pancreatitis ^g Colitis	Pancreatitis ^g Analfistel Colitis	Analfistel

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Lever og galdeveje			
Meget almindelig	Forhøjet bilirubin i blodet ^{*, ‡} Hypoalbuminæmi ^{*, ‡} Forhøjet alanin- aminotransferase ^{*, ‡} Forhøjet aspartat- aminotransferase ^{*, ‡} Forhøjet basisk fosfatase i blodet [‡] Forhøjet gamma- glutamyltransferase [‡]	Hypoalbuminæmi ^{*, ‡} Forhøjet alanin- aminotransferase [‡] Forhøjet aspartat- aminotransferase [‡] Forhøjet basisk fosfatase i blodet [‡]	Forhøjet bilirubin i blodet [‡] Hypoalbuminæmi [‡] Forhøjet alanin- aminotransferase [‡] Forhøjet aspartat- aminotransferase [‡] Forhøjet basisk fosfatase i blodet [‡]
Almindelig	Leversvigt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ^{i, †} Kolecystitis Unormal leverfunktion	Kolecystitis Unormal leverfunktion Forhøjet gamma- glutamyltransferase Forhøjet bilirubin i blodet ^{*, ‡}	Kolecystitis Unormal leverfunktion Forhøjet gamma- glutamyltransferase
Ikke almindelig	Hepatocellulær skade/hepatitis ^j	Leversvigt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ⁱ	Leversvigt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ⁱ Hepatocellulær skade/hepatitis ^j
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	Palmoplantar erythro- dysæstesisyndrom Udslæt Alopeci	Palmoplantar erythro- dysæstesisyndrom Udslæt	Palmoplantar erythro- dysæstesisyndrom Udslæt
Almindelig	Hyperkeratose	Alopeci	Hyperkeratose Alopeci
Ikke almindelig		Hyperkeratose	
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig	Rygsmarter Artralgi Myalgi Ekstremitetssmerter Muskuloskeletale smerter	Rygsmarter Artralgi	Rygsmarter Artralgi Myalgi Ekstremitetssmerter Muskuloskeletale smerter
Almindelig		Myalgi Ekstremitetssmerter Muskuloskeletale smerter	
Ikke almindelig	Osteonekrose af kæben	Osteonekrose af kæben	
Nyrer og urinveje			
Meget almindelig	Proteinuri [*] Forhøjet kreatinin i blodet [‡]	Proteinuri [*] Forhøjet kreatinin i blodet [‡]	Proteinuri [*] Forhøjet kreatinin i blodet [‡]
Almindelig	Nyresvigt ^{k, *, †} Nedsat nyrefunktion [*] Forhøjet urinstof i blodet	Nyresvigt ^{k, *, †} Nedsat nyrefunktion [*] Forhøjet urinstof i blodet	Nyresvigt ^{k, *} Forhøjet urinstof i blodet
Ikke almindelig	Nefrotisk syndrom		Nefrotisk syndrom Nedsat nyrefunktion [*]

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Træthed Asteni Perifert ødem	Træthed Asteni Perifert ødem	Træthed Asteni Perifert ødem
Almindelig	Utilpashed	Utilpashed	Utilpashed
Ikke almindelig	Nedsat heling	Nedsat heling Fistel uden for mave-tarm- kanalen ¹	Nedsat heling Fistel uden for mave-tarm- kanalen ¹
Ikke kendt	Fistel uden for mave-tarm- kanalen ¹		

§: De hyppigheder af bivirkninger, der er vist i tabel 4, kan måske ikke fuldt ud tilskrives lenvatinib alene, men kan indeholde bidrag fra den underliggende sygdom eller fra andre lægemidler, som anvendes i en kombination.

*: Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for en yderligere karakterisering.

†: Omfatter tilfælde med dødelig udgang.

‡: Hyppighed baseret på laboratoriedata.

Følgende termer er blevet kombineret:

a: Myokardieinfarkt omfatter myokardieinfarkt og akut myokardieinfarkt.

b: Omfatter alle termer for blødning:

Termer for blødning, der forekom hos 5 eller flere patienter med RCC behandlet med lenvatinib plus pembrolizumab, var: epistaxis, hæmaturi, kontusion, gingivalblødning, rektalblødning, hæmoptyse, ekkymose og hæmatokesi.

c: Hypertension omfatter: hypertension, hypertensiv krise, forhøjet diastolisk blodtryk, ortostatisk hypertension og forhøjet blodtryk.

d: Gastrointestinale og abdominale smerter omfatter: abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre del af abdomen, smerter i øvre del af abdomen, ømhed i abdomen, epigastriske gener og gastrointestinale smerter.

e: Oral inflammation omfatter: aftøs stomatitis, aftøs ulcer, gingival erosion, gingival ulceration, oral mukosal blæredannelse, stomatitis, glossitis, mundsår og mukosal inflammation.

f: Orale smerter omfatter: orale smerter, glossodyn, gingivale smerter, orofaryngealt ubehag, orofaryngeale smerter og tungeubehag.

g: Pancreatitis omfatter: pancreatitis og akut pancreatitis.

h: Leversvigt omfatter: leversvigt, akut leversvigt og kronisk leversvigt.

i: Hepatisk encefalopati omfatter: hepatisk encefalopati, hepatisk koma, metabolisk encefalopati og encefalopati.

j: Hepatocellulær skade og hepatitis omfatter: lægemiddelinduceret leverskade, hepatiske steatose og kolestatisk leverskade.

k: Nyresvigt omfatter: akut prænyresvigt, nyresvigt, akut nyresvigt, akut nyreskade og renal tubulær nekrose.

l: Fistel uden for mave-tarm-kanalen omfatter: tilfælde af fistler uden for mave og tarme, såsom trakeal, trakeoøsofageal, øsofageal, kutan fistel samt fistel i de kvindelige kønsorganer.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypertension (se pkt. 4.4)

I CLEAR (se pkt. 5.1) blev hypertension rapporteret hos 56,3 % af patienterne i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og hos 42,6 % af patienterne i den sunitinib-behandlede gruppe. Den eksponeringsjusterede hyppighed af hypertension var 0,65 episoder pr. patientår i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og 0,73 episoder pr. patientår i den sunitinib-behandlede gruppe. Mediantiden til start hos lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter var 0,7 måneder. Reaktioner af grad 3 eller højere forekom hos 28,7 % i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe sammenlignet med 19,4 % i den sunitinib-behandlede gruppe. 16,8 % af patienterne med hypertension fik modificeret lenvatinibdosering (9,1 % dosisafbrydelse og 11,9 % dosisreduktion). Hos 0,9 % af patienterne førte hypertension til permanent seponering af behandlingen med lenvatinib.

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev hypertension rapporteret hos 42,5 % af patienterne (forekomsten af grad 3 eller grad 4 hypertension var 19,7 %). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 9,8 % af de patienter, der havde hypertension, justeret dosis af lenvatinib (5,3 % dosisreduktion og 6,2 % dosisafbrydelse) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 0,9 % af patienterne. Mediantiden til start af hypertensionshændelserne hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 0,5 måned.

Proteinuri (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev proteinuri rapporteret hos 34,8 % af patienterne (9,0 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 15,1 % af de patienter, der havde proteinuri, justeret dosis af lenvatinib (9,6 % reduktion og 9,8 % afbrydelse) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 2,1 % af patienterne. Mediantiden til start af proteinurihændelserne hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 1,4 måneder.

Nyresvigt og nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, udviklede 1,3 % af patienterne nyresvigt (0,6 % var grad ≥ 3), og 5,3 % udviklede akut nyreskade (2,7 % var grad ≥ 3). Renale hændelser blev rapporteret hos 17,2 % af patienterne (4,3 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 5,5 % af de patienter, der havde renale hændelser, justeret dosis af lenvatinib (2,3 % reduktion og 4,0 % afbrydelse) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 1,9 % af patienterne. Mediantiden til start af renale hændelser hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 3,5 måneder.

Kardiel dysfunktion (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev kardielle dysfunktion hændelser rapporteret hos 3,5 % af patienterne (1,8 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 0,9 % af de patienter, der havde kardielle dysfunktion hændelser, justeret dosis af lenvatinib (0,4 % reduktion og 0,8 % afbrydelse) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 0,6 % af patienterne. Mediantiden til start af kardielle dysfunktion hændelser hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 3,6 måneder.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev der rapporteret 1 hændelse med PRES (grad 2), som forekom efter 1,3 måneders behandling, og som ikke krævede nogen dosisjustering eller seponering.

Hepatotoksicitet (se pkt. 4.4)

I CLEAR (se pkt. 5.1) var de mest almindeligt rapporterede leverrelaterede bivirkninger i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe forhøjede niveauer af leverenzymen, herunder forhøjet alanin-aminotransferase (11,9 %), aspartat-aminotransferase (11,1 %) og bilirubin i blodet (4,0 %). Lignende hændelser forekom i den sunitinib-behandlede gruppe med henholdsvis 10,3 %, 10,9 % og 4,4 %. Mediantiden til start af leverhændelser var 3,0 måneder (alle grader) i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og 0,7 måneder i den sunitinib-behandlede gruppe. Den eksponeringsjusterede hyppighed af hepatotoksicitetshændelser var 0,39 episoder pr. patientår i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og 0,46 episoder pr. patientår i den sunitinib-behandlede gruppe. Leverrelaterede reaktioner af grad 3 forekom hos 9,9 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter og 5,3 % af de sunitinib-behandlede patienter. Leverrelaterede reaktioner førte til dosisafbrydelser og -reduktioner af lenvatinib hos henholdsvis 8,5 % og 4,3 % af patienterne og til permanent seponering af lenvatinib hos 1,1 % af patienterne.

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, var de mest almindeligt rapporterede leverrelaterede bivirkninger forhøjede leverenzymen herunder, forhøjet alanin-aminotransferase (11,9 %), aspartat-aminotransferase (11,4 %) og forhøjet gamma-glutamyltransferase (2,7 %). Leverrelaterede reaktioner af grad 3 forekom hos 6,1 % af de patienter, der blev behandlet med lenvatinib plus everolimus. Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 6,0 % af de patienter, der havde

hepatotoksicitetshændelser, justeret dosis af lenvatinib (2,8 % reduktion og 4,2 % afbrydelse) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 0,9 % af patienterne. Mediantiden til start af leverrelaterede reaktioner hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 1,8 måneder.

Arteriel tromboemboli (se pkt. 4.4)

I CLEAR (se pkt. 5.1) rapporterede 5,4 % af patienterne i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe hændelser med arteriel tromboemboli (hvoraf 3,7 % var grad ≥ 3), sammenlignet med 2,1 % af patienterne i den sunitinib-behandlede gruppe (hvoraf 0,6 % var grad ≥ 3). Ingen hændelser havde dødelig udgang. Den eksponeringsjusterede hyppighed af episoder med en hændelse med arteriel tromboemboli var 0,04 episoder pr. patientår i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og 0,02 episoder pr. patientår i den sunitinib-behandlede gruppe. Den mest almindeligt rapporterede hændelse med arteriel tromboemboli i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe var myokardieinfarkt (3,4 %). Der forekom én hændelse med myokardieinfarkt (0,3 %) i den sunitinib-behandlede gruppe. Mediantiden til hændelser med arteriel tromboemboli indtraf var 10,4 måneder i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe.

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev hændelser med arteriel tromboemboli rapporteret hos 2,7 % af patienterne (2,2 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 0,6 % af de patienter, der havde hændelser med arteriel tromboemboli, justeret dosis af lenvatinib (0,6 % afbrydelse) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 1,5 % af patienterne. Den mest almindeligt rapporterede hændelse med arteriel tromboemboli i den gruppe, der blev behandlet med lenvatinib plus everolimus, var myokardieinfarkt (1,3 %). Mediantiden til start af hændelser med arteriel tromboemboli hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 6,8 måneder.

Blødning (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev blødningshændelser rapporteret hos 28,6 % af patienterne (3,2 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 4,9 % af de patienter, der havde blødningshændelser, justeret dosis af lenvatinib (4,2 % afbrydelse og 0,8 % reduktion) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 0,6 % af patienterne. De mest almindeligt rapporterede blødningshændelser i den gruppe, der blev behandlet med lenvatinib plus everolimus, var epistaxis (19,4 %) og hæmaturi (4,2 %). Mediantiden til start af blødningshændelser hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 1,9 måneder.

Hypokalcæmi (se pkt. 4.4 Forlængelse af QT-intervallet)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev hypokalcæmi rapporteret hos 4,8 % af patienterne (1,1 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 0,8 % af de patienter, der havde hypokalcæmi, justeret dosis af lenvatinib (0,6 % dosisafbrydelse og 0,4 % dosisjustering) og førte til, at behandlingen blev ikke seponeret permanent hos nogen af patienterne. Mediantiden til start af hypokalcæmi hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 2,9 måneder.

Gastrointestinal perforation og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev hændelser med gastrointestinal perforation rapporteret hos 3,7 % af patienterne (2,9 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 2,1 % af de patienter, der havde gastrointestinal perforation, justeret dosis af lenvatinib (1,5 % afbrydelse og 0,6 % reduktion) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 1,1 % af patienterne. Mediantiden til start af hændelser med gastrointestinal perforation hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 3,6 måneder.

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev hændelser med fisteldannelse rapporteret hos 1,0 % af patienterne (0,5 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 0,8 % af de patienter, der havde gastrointestinal perforation, justeret dosis af lenvatinib (0,8 % afbrydelse) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 0,4 % af patienterne. Mediantiden til start af hændelser med fisteldannelse hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 3,7 måneder.

Fistler uden for mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.4).

Behandling med lenvatinib har været forbundet med tilfælde af fistler, herunder tilfælde med dødelig udgang. Fistler, der involverer andre områder end mave eller tarme, blev rapporteret på tværs af forskellige indikationer. Reaktionen blev rapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen, fra to uger til mere end 1 år efter lenvatinib blev påbegyndt, med en median latenstid på ca. 3 måneder.

Forlænget QT-interval (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev forlængelser af QTcF-intervallet på over 60 ms rapporteret hos 9,8 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Forekomsten af QTc-interval på over 500 ms var 3,3 % i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Mediantiden til start af hændelser med QT-forlængelse hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 3,0 måneder.

Forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet/hypothyroidisme (se pkt. 4.4)

I CLEAR (se pkt. 5.1) forekom hypothyroidisme hos 47,2 % af patienterne i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og hos 26,5 % af patienterne i den sunitinib-behandlede gruppe. Den eksponeringsjusterede hyppighed af hypothyroidisme var 0,39 episoder pr. patientår i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og 0,33 episoder pr. patientår i den sunitinib-behandlede gruppe. Generelt var størstedelen af hændelserne med hypothyroidisme i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe af grad 1 eller 2. Hypothyroidisme af grad 3 blev rapporteret hos 1,4 % af patienterne i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe *versus* ingen i den sunitinib-behandlede gruppe. Ved *baseline* havde 90,0 % af patienterne i den lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede gruppe og 93,1 % af patienterne i den sunitinib-behandlede gruppe *baseline*-niveauer af TSH $\leq$ øvre normalgrænse. Forhøjelser af TSH $>$ øvre normalgrænse blev observeret efter *baseline* hos 85,0 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter *versus* 65,6 % af de sunitinib-behandlede patienter. Hos lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter resulterede bivirkninger med hypothyroidisme i dosismodifikation af lenvatinib (reduktion eller afbrydelse) hos 2,6 % af patienterne og seponering af lenvatinib hos 1 patient.

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, forekom hypothyroidisme hos 24,1 % af patienterne. Generelt var de fleste hændelser med hypothyroidisme af grad 1 eller 2. Hypothyroidisme af grad 3 blev rapporteret hos 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med lenvatinib plus everolimus. Mediantiden til start af hændelser med hypothyroidisme hos lenvatinib plus everolimus-behandlede patienter var 2,7 måneder. Ved *baseline* havde 83,0 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen TSH-niveauer $\leq$ øvre normalgrænse. Forhøjelser af TSH $>$ øvre normalgrænse blev observeret efter *baseline* hos 71,3 % af de patienter, der blev behandlet med lenvatinib plus everolimus. Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, resulterede hændelser med hypothyroidisme i dosisjustering for lenvatinib (0,4 % dosisreduktion eller 0,9 % dosisafbrydelse) hos 1,3 % af patienterne. Der blev ikke rapporteret nogen seponeringer.

Diarré (se pkt. 4.4)

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, blev diarré rapporteret hos 69,0 % af patienterne (13,8 % var grad ≥ 3). Hos patienter, for hvem der blev indsamlet data om individuelle lægemiddeljusteringer, fik 30,4 % af patienterne justeret deres dosis af lenvatinib (17,7 % afbrydelser og 19,6 % reduktioner) og førte til, at behandlingen blev seponeret permanent hos 0,6 % af patienterne.

Pædiatrisk population

I de pædiatriske studier 216 og 231 (se pkt. 5.1) var den overordnede sikkerhedsprofil for lenvatinib som enkeltstof eller i kombination med everolimus i overensstemmelse med den, der blev observeret hos voksne, som blev behandlet med lenvatinib.

I studie 216 blev pneumothorax rapporteret hos 3 patienter (4,7 %) med Ewings sarkom, rhabdomyosarkom (RMS) og Wilms' tumor. Alle 3 patienter havde lungemetastaser ved *baseline*. I studie 231 blev pneumothorax rapporteret hos 7 patienter (5,5 %) med spindelcelle-sarkom, udifferentieret sarkom, RMS, malign perifer nerveskedetumor, synovialt sarkom, spindelcelle-karcinom og malign ossificerende fibroid tumor. Alle 7 patienter havde lungemetastaser eller primær sygdom i brystvæggen eller pleurahulen ved *baseline*. I studie 216 og 231 afbrød ingen patienter studiebehandlingen på grund af pneumothorax (se også pkt. 4.8 i produktresuméet til Lenvima for at få yderligere pædiatriske oplysninger).

I fase 1 (dosisbestemmende kombinationskohorte) i studie 216 var de hyppigst (≥ 40 %) rapporterede bivirkninger hypertension, hypothyroidisme, hypertriglyceridæmi, abdominalsmerter og diarré, og i fase 2 (ekspansions-kombinationskohorte) var de hyppigst rapporterede (≥ 35 %) bivirkninger hypertriglyceridæmi, proteinuri, diarré, nedsat antal lymfocytter, nedsat antal hvide blodlegemer, forhøjet niveau af kolesterol i blodet, træthed og nedsat trombocytal.

I studie 231 var de hyppigst rapporterede (≥ 15 %) bivirkninger hypothyroidisme, hypertension, proteinuri, nedsat appetit, diarré og nedsat trombocytal.

Andre særlige populationer

Ældre

I CLEAR havde ældre patienter (≥ 75 år) en højere (≥ 10 % forskel) forekomst af proteinuri end yngre patienter (< 65 år).

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, havde ældre patienter (≥ 75 år) en højere (≥ 10 % forskel) forekomst af nedsat antal trombocytter, vægttab, proteinuri og hypertension end yngre patienter (< 65 år).

Køn

I CLEAR havde mænd en højere (≥ 10 % forskel) forekomst af diarré end kvinder.

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, havde kvinder en højere (≥ 10 % forskel) forekomst end mænd af kvalme, opkastning, asteni og hypertension.

Etnisk oprindelse

I CLEAR havde asiatiske patienter en højere (≥ 10 % forskel) forekomst af palmoplantar erythrodysestesisyndrom, proteinuri og hypothyroidisme (herunder forhøjet thyroideahormon i blodet) end kaukasiske patienter, mens kaukasiske patienter havde en højere forekomst af træthed, kvalme, artralgi, opkastning og asteni.

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, havde asiatiske patienter en højere (≥ 10 % forskel) forekomst end kaukasiske patienter af hypothyroidisme, stomatitis, nedsat antal trombocytter, proteinuri, dysfoni, PPE og hypertension, mens kaukasiske patienter havde en højere forekomst af kvalme, asteni, træthed og hyperkolesterolemie.

Hypertension ved baseline

I CLEAR havde patienter med hypertension ved *baseline* en højere forekomst af proteinuri end patienter uden hypertension ved *baseline*.

Diabetes ved baseline

I den puljede RCC-population, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, havde patienter med diabetes ved *baseline* en højere forekomst (≥ 10 % forskel) af proteinuri end dem, der ikke havde diabetes ved *baseline*.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion og RCC.

Nedsat nyrefunktion

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, havde patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* en højere forekomst af trombocytopeni eller nedsat antal trombocytter sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Patienter med legemsvægt < 60 kg

Hos RCC-patienter, der blev behandlet med lenvatinib og everolimus, og som havde en lav legemsvægt (< 60 kg), en højere forekomst (≥ 10 % forskel) af nedsat antal trombocytter og hypertension.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De højeste doser af lenvatinib, der er undersøgt klinisk, er 32 mg og 40 mg dagligt. Utsigtede medicineringsfejl med enkelt doser på 40 til 48 mg er også forekommet i kliniske studier. De hyppigst observerede bivirkninger ved disse doser var hypertension, kvalme, diarré, træthed, stomatitis, proteinuri, hovedpine og forværring af PPE. Der har også været rapporter om overdosering med lenvatinib med enkeltadministrationer på 6 til 10 gange den anbefalede daglige dosis. Disse tilfælde var forbundet med bivirkninger, der stemmer overens med den kendte sikkerhedsprofil for lenvatinib (dvs. nyre- og hjertesvigt), eller de var ikke forbundet med bivirkninger.

Der er ingen specifik antidot mod overdosering med lenvatinib. I tilfælde af en formodet overdosering bør lenvatinib tilbageholdes og passende understøttende behandling gives efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX08

Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en receptortyrosinkinase (RTK)-hæmmer, der selektivt hæmmer kinaseaktiviteten af vaskulær endotel-vækstfaktor (VEGF)-receptorerne VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4) foruden andre proangiogene og onkogene reaktionsvejsrelaterede RTK'er, herunder fibroblastvækstfaktor (FGF)-receptorerne FGFR1, 2, 3 og 4, trombocytdriveret vækstfaktor (PDGF)-receptor PDGFR α , KIT og RET. I syngeneiske musetumormodeller nedsatte lenvatinib antallet af tumorassocierede makrofager, øgede antallet af aktiverede cytotoxiske T-celler og udviste større antitumoraktivitet i kombination med et anti-PD-1 monoklonalt antistof sammenlignet med de enkelte behandlinger hver for sig.

Kombinationen med lenvatinib og everolimus viste en øget antiangiogen og antitumor-aktivitet, vist ved reduceret human endotelcelleproliferation, rørdannelse og VEGF-signalerende *in vitro* og et tumorvolumen hos muse-xenograftmodeller af human nyrecellecancer, der var større end for hvert af de enkelte lægemidler.

Selvom virkningsmekanismen i forbindelse med hypertension ikke blev undersøgt direkte med lenvatinib, postuleres det, at den er medieret via hæmning af VEGFR2 i vaskulære endotelceller. På samme måde postuleres det, at virkningsmekanismen i forbindelse med proteinuri medieres via nedregulering af VEGFR1 og VEGFR2 i podocyterne i glomerulus, selvom det ikke er blevet undersøgt direkte.

Virkningsmekanismen i forbindelse med hypothyreoidisme er ikke fuldt belyst.

Virkningsmekanismen i forbindelse med forværring af hyperkolesterolæmi med kombinationen af lenvatinib og everolimus er ikke blevet direkte undersøgt og er ikke fuldt belyst.

Selvom det ikke blev undersøgt direkte, postuleres det, at virkningsmekanismen i forbindelse med forværring af diarré med kombinationen af lenvatinib og everolimus er medieret af hæmning af tarmfunktionen relateret til virkningsmekanismen for de enkelte stoffer – lenvatinibs hæmning af VEGF/VEGFR- og c-KIT koblet med everolimus' hæmning af mTOR/NHE3.

Klinisk virkning og sikkerhed

Førstevalgsbehandling af patienter med RCC (i kombination med pembrolizumab)

Lenvatinibs virkning i kombination med pembrolizumab blev undersøgt i studie 307 (CLEAR), et åbent, randomiseret multicenterforsøg med deltagelse af 1.069 patienter med fremskredet RCC med clearcelle-komponent, herunder andre histologiske træk såsom sarkomatoide og papillære ved førstevalgsbehandling. Patienterne deltog uanset PD-L1-tumorekspressionsstatus. Patienter med aktiv autoimmun sygdom eller en sygdom, som krævede immunsuppression, kunne ikke deltage. Randomiseringen blev stratificeret efter geografisk region (Nordamerika og Vesteuropa *versus* "resten af verden" og prognosegrupper ifølge MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) (gunstig, intermediær og dårlig prognose).

Patienterne blev randomiseret til at få lenvatinib 20 mg oralt én gang dagligt i kombination med pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge (n = 355), eller lenvatinib 18 mg oralt én gang dagligt i kombination med everolimus 5 mg oralt én gang dagligt (n = 357), eller sunitinib 50 mg oralt én gang dagligt i 4 uger og derefter behandlingspause i 2 uger (n = 357). Alle patienter i lenvatinib plus pembrolizumab-armen startede med lenvatinib 20 mg oralt én gang dagligt. Mediantiden til første dosisreduktion for lenvatinib var 1,9 måneder. Medianværdien for gennemsnitlig daglig dosis af lenvatinib var 14 mg. Behandlingen fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression, som fastlagt af investigator og bekræftet af IRC (uafhængig radiologisk undersøgelseskomité) vha. RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, version 1.1). Administration af lenvatinib med pembrolizumab var tilladt udover RECIST-defineret sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil, og hvis investigator mente, at patienten fik klinisk gavn af det. Pembrolizumab blev givet i højst 24 måneder, men behandling med lenvatinib kunne fortsætte efter 24 måneder. Vurdering af tumorstatus blev udført ved *baseline* og derefter hver 8. uge.

Karakteristika for studiepopulationen (355 patienter i lenvatinib med pembrolizumab-armen og 357 i sunitinib-armen) var: medianalder 62 år (interval: 29 til 88 år); 41 % i alderen 65 eller derover; 74 % mænd; 75 % hvide, 21 % asiater, 1 % sorte og 2 % anden etnisk herkomst; henholdsvis 17 % og 83 % af patienterne havde KPS ved *baseline* på henholdsvis 70 til 80 og 90 til 100; patientfordeling efter risikokategorier ifølge IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*) var 33 % gunstig, 56 % intermediaer og 10 % dårlig prognose, og prognosegrupper ifølge MSKCC var 27 % gunstig, 64 % intermediaer og 9 % dårlig prognose. Metastatisk sygdom var til stede hos 99 % af patienterne, og lokalt fremskredet sygdom var til stede hos 1 %. Almindelige steder med metastaser hos patienterne var lunge (69 %), lymfeknude (46 %) og knogle (26 %).

Det primære mål for virkningsresultat var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på RECIST 1.1 iht. IRC. Vigtige sekundære mål for virkningsresultater omfattede samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR). Lenvatinib i kombination med pembrolizumab viste statistisk signifikante forbedringer i PFS, OS og ORR sammenlignet med sunitinib i den på forhånd specificerede foreløbige analyse (endelig analyse af PFS). Median PFS for lenvatinib i kombination med pembrolizumab var 23,9 måneder (95 % CI: 20,8; 27,7) sammenlignet med 9,2 måneder (95 % CI: 6,0; 11,0) for sunitinib med HR 0,39 (95 % CI: 0,32; 0,49; *P*-værdi <0,0001). For OS var HR 0,66 (95 % CI: 0,49; 0,88; *P*-værdi 0,0049) med en median OS-opfølgningstid på 26,5 måneder og en medianvarighed af behandling for lenvatinib plus pembrolizumab på 17,0 måneder. ORR for lenvatinib i kombination med pembrolizumab var 71 % (95 % CI: 66; 76) vs 36 % (95 % CI: 31; 41) *P*-værdi < 0,0001 for sunitinib. Virkningsresultaterne fra PFS, OS og ORR ved den endelige analyse specificeret i protokollen (median for opfølgningstid på 49,4 måneder) er opsummeret i tabel 5, figur 1 og figur 2. PFS-resultaterne var ensartede i alle på forhånd specificerede undergrupper, prognosegrupper ifølge MSKCC og PD-L1-tumorekspressions status. Virkningsresultater efter MSKCC-prognosegruppe er opsummeret i tabel 6.

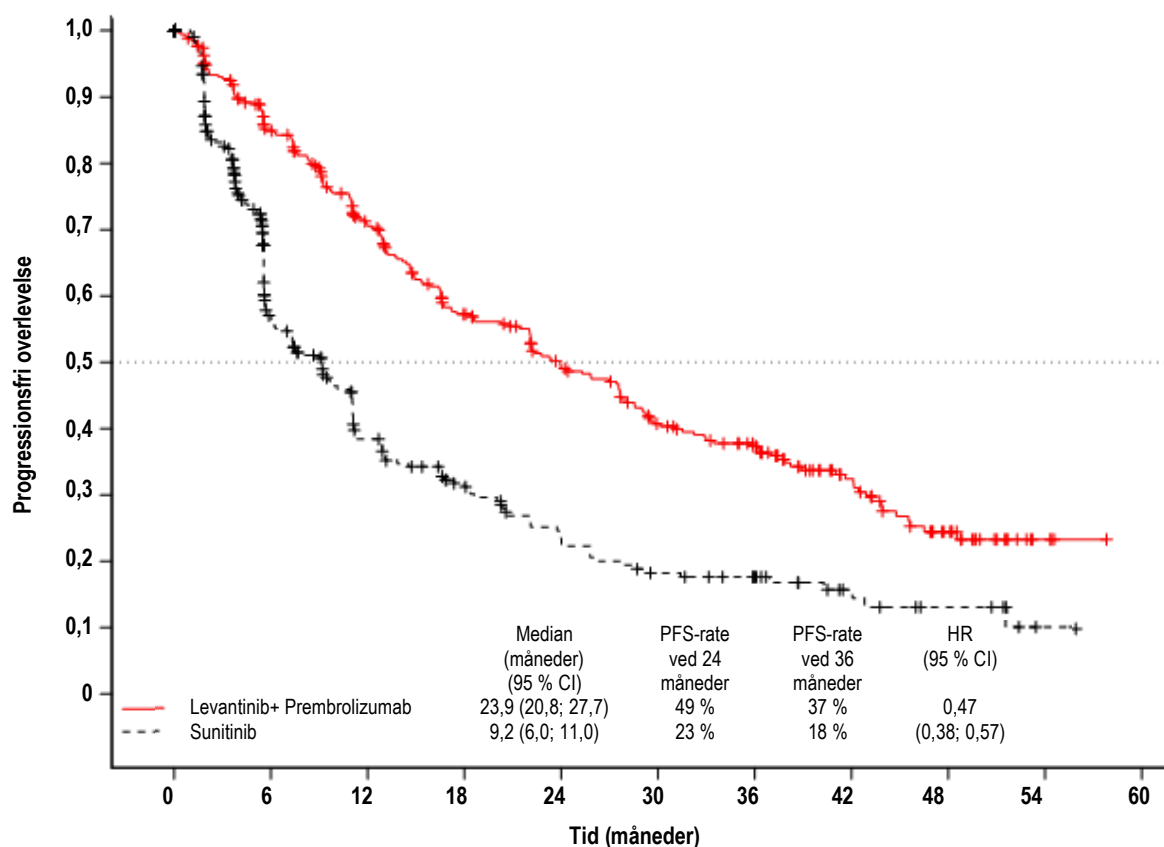
Den endelige OS-analyse blev ikke justeret for at tage højde for efterfølgende behandlinger, hvor 195/357 (54,6 %) patienter i sunitinib-armen og 56/355 (15,8 %) patienter i lenvatinib plus pembrolizumab-armen modtog efterfølgende anti-PD-1/PD-L1-behandling.

Tabel 5 Virkningsresultater for nyrecellekarcinom iht. IRC i CLEAR

	Lenvatinib 20 mg med pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Progressionsfri overlevelse (PFS)*		
Antal hændelser, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Median PFS i måneder (95 % CI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazard ratio (95 % CI) ^{b, c}	0,47 (0,38, 0,57)	
P-værdi ^c	< 0,0001	
Samlet overlevelse (OS)		
Antal døde, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
Median OS i måneder (95 % CI) ^a	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)
Hazard ratio (95 % CI) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
P-værdi ^c	0,0424	
Objektiv responsrate (bekræftet)		
Objektiv responsrate, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95 % CI)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
Antal med komplet respons (CR), n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Antal med partielt respons (PR), n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
P-værdi ^d	< 0,0001	

	Lenvatinib 20 mg med pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Varighed af respons^a		
Median i måneder (interval)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)
Tumorbedømmelsen var baseret på RECIST 1.1; kun bekræftede responser er medtaget for ORR. Data-afskæringsdato (DCO) = 31. juli 2022. CI = konfidensinterval; NE = kunne ikke estimeres.		
* Den primære analyse af PFS omfattede censurering for ny anti-cancerbehandling. Resultaterne for PFS med og uden censurering for ny anti-cancerbehandling var ensartede.		
a Kvartiler er estimeret med Kaplan-Meier-metoden.		
b Hazard ratio er baseret på en <i>Cox Proportional Hazards</i> -model med behandlingsgruppe som en faktor; <i>Efron</i> -metoden blev brugt ved uafgjorte resultater.		
c Stratificeret efter geografisk region (region 1: Vesteuropa og Nordamerika, region 2: resten af verden) og prognosegrupper ifølge MSKCC (gunstig, intermediær og ringe prognose) i IxRS. Nominel tosidet <i>P</i> -værdi er baseret på stratificeret log-rank-test.		
d Nominel tosidet <i>P</i> -værdi er baseret på den stratificerede CMH-test (<i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>). Ved den tidligere foretagne forhåndsspecificerede endelige analyse af ORR (median for opfølgningstid på 17,3 måneder) blev statistisk signifikant superioritet opnået for ORR ved sammenligning af lenvatinib plus pembrolizumab med sunitinib, (odds-ratio: 3,84 (95 % CI: 2,81; 5,26), <i>P</i> -værdi < 0,0001).		

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse i CLEAR*



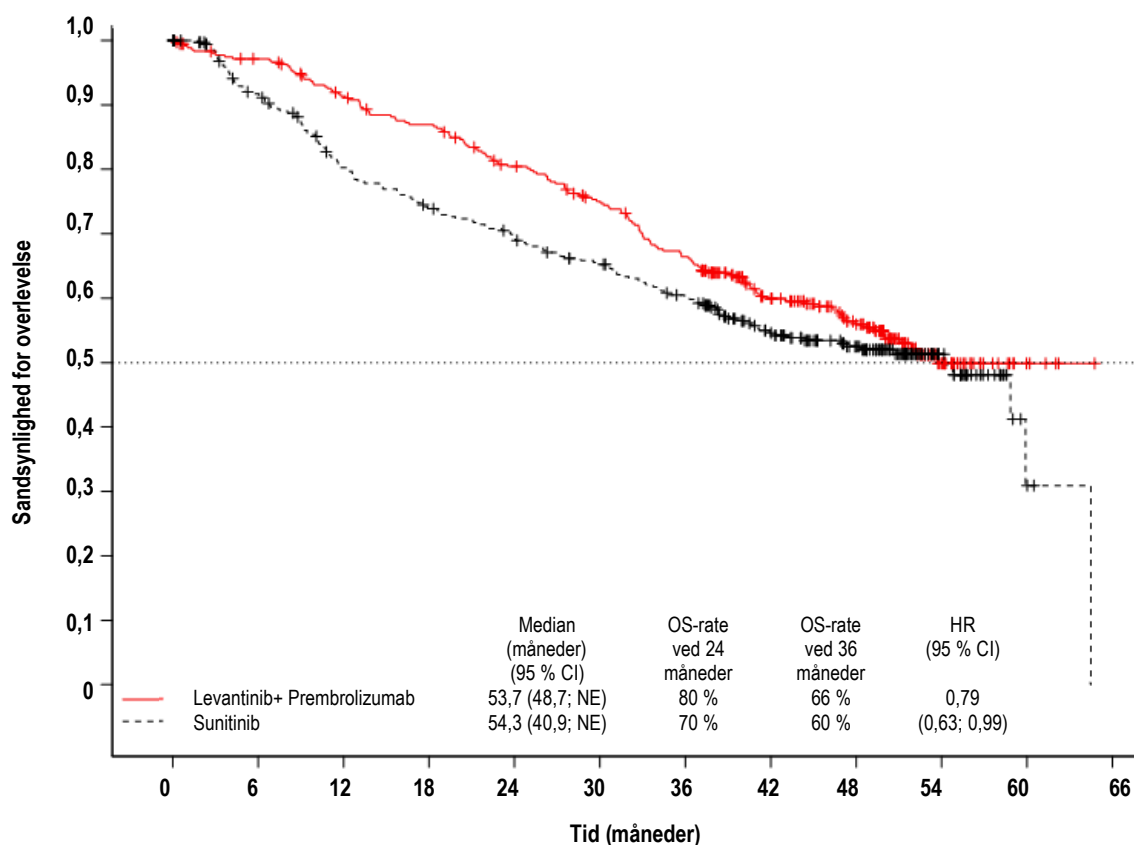
Antal personer i risiko:

Levatinib+ Pembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

DCO: 31. juli 2022

*Baseret på opdateret PFS-analyse foretaget på tidspunktet for den endelige OS-analyse specificeret i protokollen.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i CLEAR*



Antal personer i risiko:

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

NE = kan ikke estimeres.

DCO: 31. juli 2022

*Baseret på den endelige OS-analyse specificeret i protokollen.

CLEAR-studiet blev ikke anvendt til at evaluere virkningen af individuelle undergrupper. Tabel 6 opsummerer målene for virkning efter MSKCC-prognosegruppe baseret på den endelige OS-analyse på medianopfølgningstidspunktet efter 49,4 måneder.

Tabel 6 Virkningsresultater i CLEAR efter MSKCC-prognosegruppe

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib
	Antal patienter	Antal hændelser	Antal patienter	Antal hændelser	
Progressionsfri overlevelse (PFS) iht. IRC^a					PFS HR (95 % CI)
Gunstig	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediær	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Ring	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib
	Antal patienter	Antal hændelser	Antal patienter	Antal hændelser	
Samlet overlevelse (OS)^a					OS HR (95 % CI)
Gunstig	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermediær	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Ringe	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Median for opfølgning 49,4 måneder (DCO – 31. juli 2022)

Åbent, enkeltarmet fase 2-studie

Yderligere data er tilgængelige fra det åbne, enkeltarmede fase 2-studie KEYNOTE-B61 med lenvatinib (20 mg én gang dagligt) i kombination med pembrolizumab (400 mg hver 6. uge) til førstevalgsbehandling af patienter med fremskreden eller metastatisk RCC med non-clearcelle-histologi (n = 158), herunder 59 % papillær, 18 % kromofob, 4 % translokation, 1 % medullær, 13 % uklassificeret og 6 % andet. ORR var 50,6 % (95 % CI (42,6; 58,7)), og medianvarigheden af respons var 19,5 måneder (95 % CI 15,3; NR).

Andetvalgsbehandling af patienter med RCC (i kombination med everolimus)

Studie 205, et randomiseret, åbent multicenterstudie, blev udført for at bestemme lenvatinibs sikkerhed og virkning, når det blev administreret alene eller i kombination med everolimus hos patienter med ikke-resektabel fremskreden eller metastatisk RCC. Studiet bestod af 2 dele, en fase 1b til fastlæggelse af dosis og en fase 2. Fase 1b inkluderede 11 patienter, som fik kombinationen 18 mg lenvatinib plus 5 mg everolimus. Fase 2 inkluderede i alt 153 patienter med ikke-resektabel fremskreden eller metastatisk RCC efter 1 tidligere VEGF-måltet behandling. I alt 62 patienter fik kombinationen af lenvatinib og everolimus ved den anbefalede dosis. Det var et krav, at patienterne blandt andet skulle have histologisk bekræftet primært clearcelle-RCC, radiografisk bevis for sygdomsprogression i henhold til RECIST 1.1, en tidligere VEGF-måltet behandling og ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) PS (præstationsstatus) 0 eller 1.

Patienterne blev randomiseret til en af 3 arme: 18 mg lenvatinib plus 5 mg everolimus, 24 mg lenvatinib eller 10 mg everolimus i forholdet 1:1:1. Patienterne blev stratificeret efter hæmoglobinniveau (≤ 13 g/dl vs > 13 g/dl for mænd og $\leq 11,5$ g/dl vs $> 11,5$ g/dl for kvinder) og korregeret serum-calcium (≥ 10 mg/dl vs < 10 mg/dl). Medianen for den gennemsnitlige individuelle daglige dosis pr. patient i kombinationsarmen var 13,5 mg lenvatinib (75,0 % af den tilsigtede dosis på 18 mg) og 4,7 mg everolimus (93,6 % af den tilsigtede dosis på 5 mg). Det endelige dosisniveau i kombinationsarmen var 18 mg for 29 % af patienterne, 14 mg for 31 % af patienterne, 10 mg for 23 % af patienterne, 8 mg for 16 % af patienterne og 4 mg for 2 % af patienterne.

Af de 153 randomiserede patienter var 73 % mænd, medianalderen var 61 år, 37 % var ≥ 65 år, og 7 % var ≥ 75 år. 97 % var kaukasiske. 95 % af patienterne havde metastaser, og 5 % havde ikke-resektabel fremskreden sygdom. Alle patienterne havde ECOG-PS 0 (55 %) eller 1 (45 %) ved baseline med samme fordeling i de 3 arme. En MSKCC- (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) risiko for dårlig prognose blev observeret hos 39 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-armen, hos 44 % i lenvatinib-armen og hos 38 % i everolimus-armen. Risiko for dårlig prognose ifølge *International mRCC Database Consortium* (IMDC) blev observeret hos 20 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-armen, hos 23 % i lenvatinib-armen og hos 24 % i everolimus-armen. Mediantiden fra diagnosticering til første dosis var 32 måneder i lenvatinib plus everolimus-armen, 33 måneder i lenvatinib-armen og 26 måneder i everolimus-armen. Alle patienter var tidligere blevet behandlet med 1 VEGF-hæmmer, 65 % med sunitinib, 23 % med pazopanib, 4 % med tivozanib, 3 % med bevacizumab og 2 % hver med sorafenib eller axitinib.

Det primære virkningsendepunkt, baseret på investigatorbedømt tumorrespons, var PFS, for lenvatinib plus everolimus-armen vs everolimus-armen og for lenvatinib-armen vs everolimus-armen. Andre virkningsendepunkter inkluderede OS og investigatorbedømt ORR. Tumorbedømmelser blev udført i henhold til RECIST 1.1.

Lenvatinib plus everolimus-armen viste en statistisk signifikant og klinisk meningsfuld forbedring i PFS sammenlignet med everolimus-armen (se tabel 7 og figur 3). Baseret på resultaterne af en post-hoc eksploratorisk analyse hos et begrænset antal patienter pr. undergruppe blev den positive virkning på PFS observeret uanset hvilken tidligere VEGF-målrrettet behandling, patienten havde fået: sunitinib (*Hazard ratio* [HR] = 0,356 [95 % CI: 0,188; 0,674] eller andre behandlinger (HR = 0,350 [95 % CI: 0,148; 0,828]). Lenvatinib-armen viste også en forbedring i PFS sammenlignet med everolimus-armen. Samlet overlevelse var længere i armen med lenvatinib plus everolimus (se tabel 7 og figur 4). Studiet havde ikke styrke til en OS-analyse.

Virkingen af behandling med kombinationen på PFS og ORR blev også understøttet af en post-hoc retrospektiv, uafhængig, blindet gennemgang af scanninger. Lenvatinib plus everolimus-armen viste en statistisk signifikant og klinisk meningsfuld forbedring i PFS sammenlignet med everolimus-armen. Resultater for ORR var i overensstemmelse med investigatorernes bedømmelser, 35,3 % i lenvatinib plus everolimus-armen med et fuldstændigt respons og 17 med delvist respons. Ingen patienter havde et objektivt respons i everolimus-armen ($p < 0,0001$) til fordel for lenvatinib plus everolimus-armen.

Tabel 7 Virkningsresultater efter én tidligere behandling rettet mod VEGF i RCC-studie 205

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N = 51)	lenvatinib 24 mg (N = 52)	everolimus 10 mg (N = 50)
Progressionsfri overlevelse (PFS)^a efter investigators bedømmelse			
Median PFS i måneder (95 % CI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Hazard ratio (95 % CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -værdi lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,0005	-	-
Progressionsfri overlevelse (PFS)^a efter en post-hoc, retrospektiv uafhængig gennemgang			
Median PFS i måneder (95 % CI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Hazard Ratio (95 % CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
<i>P</i> -værdi lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-
Samlet overlevelse^c			
Antal døde, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Median OS i måneder (95 % CI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Hazard ratio (95 % CI) ^b lenvatinib + everolimus vs 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 responsrate n (%) efter investigators bedømmelse			
Fuldstændigt respons	1 (2)	0	0
Delvist respons	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektiv responsrate	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabil sygdom	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Responsvarighed, måneder, median (95 % CI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Tumorbedømmelsen var baseret på RECIST 1.1-kriterier. Data-afskæringsdato = 13. juni 2014

Procenterne er baseret på det totale antal patienter i det fuldstændige analysesæt i den relevante behandlingsgruppe.

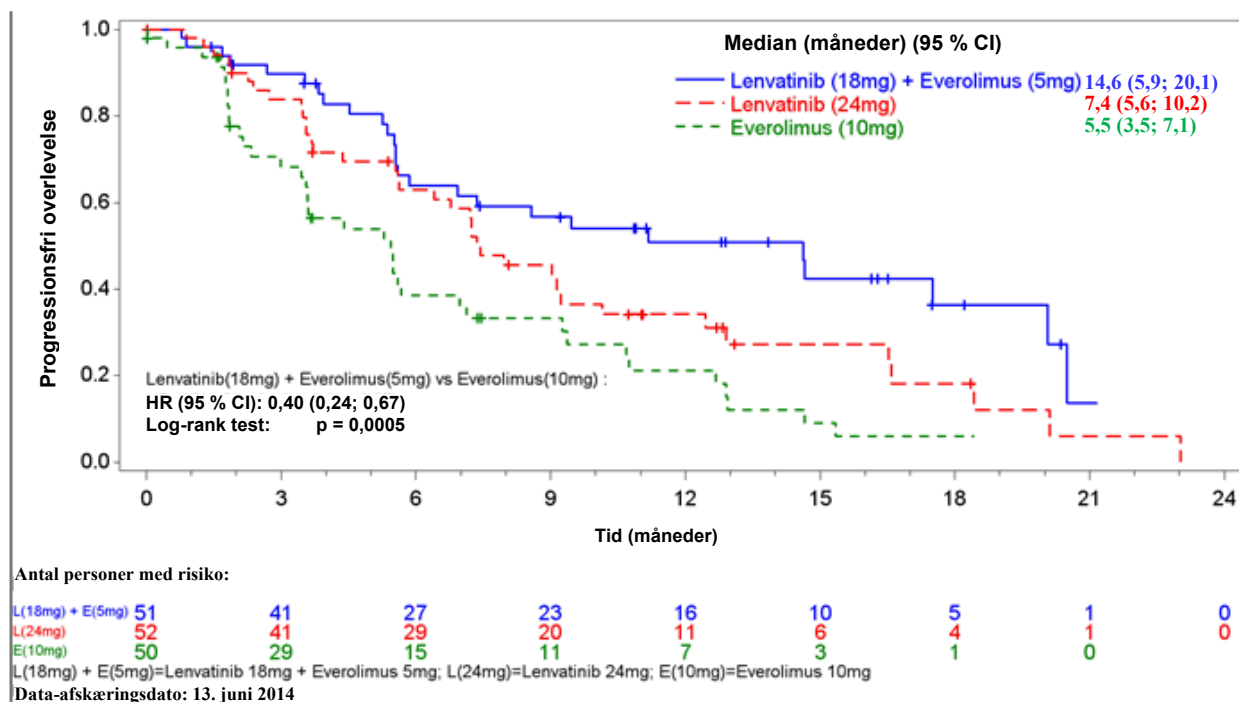
CI = konfidensinterval, NE = kunne ikke estimeres

^a Point-estimer er baseret på Kaplan-Meier-metoden, og 95 % CI er baseret på Greenwood-formlen ved brug af log-log-transformation.

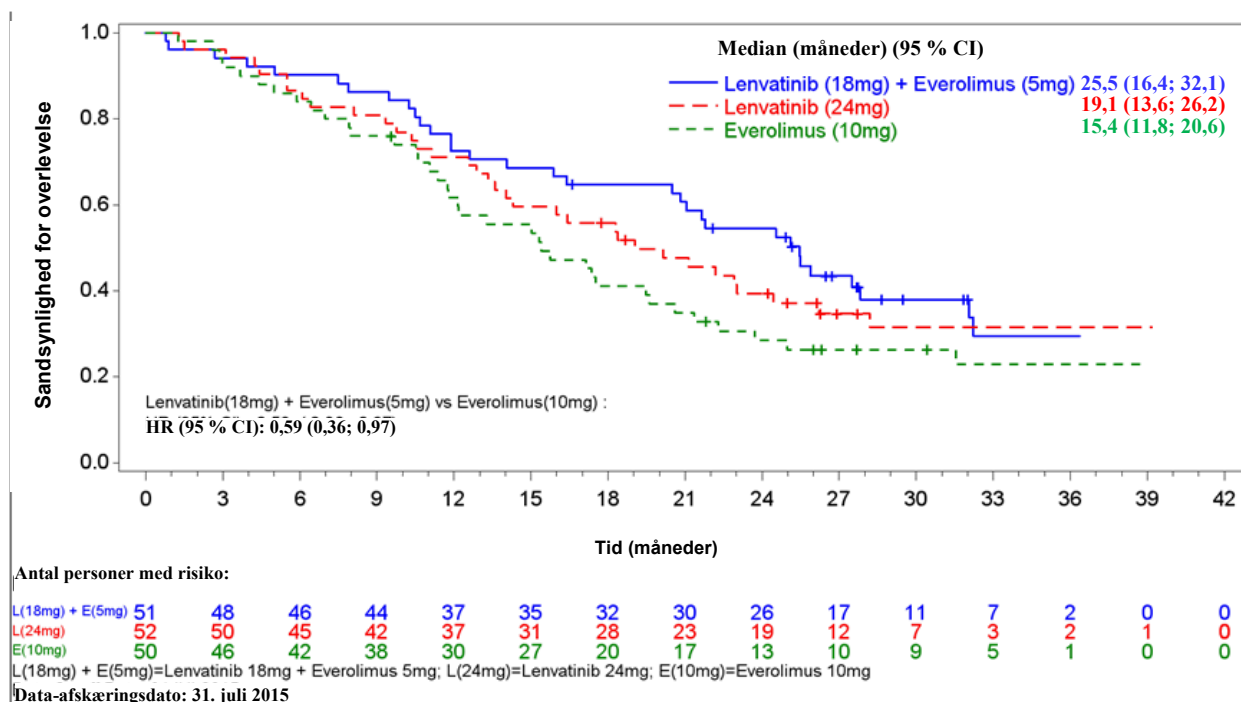
^b Stratificeret *hazard* ratio er baseret på en stratificeret Cox-regressionsmodel, som inkluderer behandling som en kovariat og hæmoglobin og korregeret serum-calcium som strata. Efron-metoden blev anvendt til korrigering for bundne hændelser.

^c Data-afskæringsdato = 31. juli 2015

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (investigators bedømmelse)



Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med lenvatinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af nyrecellekarcinom (RCC) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Pædiatriske studier

Lenvatinibs virkning blev vurderet men ikke klarlagt i to åbne studier (se også pkt. 5.1 i produktresuméet til Lenvima for at få yderligere pædiatriske oplysninger):

Studie 216 var et multicenter, åbent, enkeltarmet fase 1/2-studie til at bestemme sikkerheden, tolerabiliteten og antitumoraktiviteten af lenvatinib, der blev administreret i kombination med everolimus til pædiatriske patienter (og unge voksne i alderen ≤ 21 år) med recidiverende eller refraktære faste maligniteter, herunder CNS-tumorer. I alt 64 patienter blev indskrevet og behandlet. I fase 1 (dosisbestemmende kombinationskohorte) blev 23 patienter indskrevet og behandlet: 5 ved dosisniveauet –1 (lenvatinib 8 mg/m² og everolimus 3 mg/m²) og 18 ved dosisniveauet 1 (lenvatinib 11 mg/m² og everolimus 3 mg/m²). Den anbefalede dosis af kombinationen var lenvatinib 11 mg/m² og everolimus 3 mg/m², som blev taget én gang dagligt. I fase 2 (ekspansions-kombinationskohorte) blev 41 patienter indskrevet og behandlet med den anbefalede dosis i følgende kohorter: Ewings sarkom (EWS, n = 10), rhabdomyosarkom (RMS, n = 20) og højgradsgliom (HGG, n = 11). Det primære virkningsudfald var objektiv responsrate (ORR) i uge 16 hos evaluerbare patienter baseret på investigators vurdering ved brug af RECIST v.1.1 eller RANO (til patienter med HGG). Der blev ikke observeret nogen objektiv respons i EWS- og HGG-kohorterne. 2 delvise responser blev observeret i RMS-kohorten for en ORR i uge 16 på 10 % (95 % CI: 1,2; 31,7).

Studie 231 er et multicenter, åbent, fase 2-kurvestudie til evaluering af antitumoraktiviteten og sikkerheden af lenvatinib hos børn, unge og unge voksne mellem 2 og ≤ 21 år med recidiverende eller refraktære faste maligniteter, herunder EWS, RMS og HGG. I alt 127 patienter blev indskrevet og behandlet med den anbefalede dosis lenvatinib (14 mg/m²) i følgende kohorter: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) og andre faste tumorer (n = 9 hver for diffust midtlinje gliom, medulloblastom og ependymom, n = 66 for alle andre faste tumorer). Det primære virkningsudfald var ORR i uge 16 hos evaluerbare patienter baseret på investigators vurdering ved brug af RECIST v.1.1 eller RANO (til patienter med HGG). Der blev ikke observeret nogen objektiv respons hos patienter med HGG, diffust

midtlinje gliom, medulloblastom eller ependymom. To delvise responser blev observeret i både EWS- og RMS-kohorterne for en ORR i uge 16 på henholdsvis 22,2 % (95 % CI: 2,8; 60,0) og 11,8 % (95 % CI: 1,5; 36,4). Fem delvise responser (hos patienter med synovialt sarkom [n = 2], kaposiformt hæmangioendotheliom [n = 1], Wilms' tumornefroblastom [n = 1] og clearcelle-karcinom [n = 1]) blev observeret blandt alle andre solide tumorer for en ORR i uge 16 på 7,7 % (95 % CI: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for lenvatinib er blevet undersøgt hos raske voksne personer, voksne personer med nedsat leverfunktion, nedsat nyrefunktion og faste tumorer.

Absorption

Lenvatinib absorberes hurtigt efter oral administration med t_{maks} , der typisk observeres fra 1 til 4 timer efter dosering. Mad påvirker ikke absorptionsgraden, men sænker absorptionshastigheden. Når lenvatinib administreres sammen med mad til raske personer, forlænges tiden til maksimal plasmakonzentration med 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed er ikke blevet bestemt hos mennesker. Data fra et masse-balance-studie tyder imidlertid på, at den er i størrelsesordenen 85 %.

Fordeling

In vitro-binding af lenvatinib til humane plasmaproteiner er høj og i intervallet fra 98 % til 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Denne binding var primært til albumin med en mindre binding til surt α 1-glykoprotein og γ -globulin. En lignende plasmaproteinbinding (97 % til 99 %) uden afhængigheder af lenvatinibkoncentrationer (0,2 til 1,2 µg/ml) blev observeret i plasma fra patienter med nedsat leverfunktion og nedsat nyrefunktion samt matchende raske forsøgsparticipanter.

In vitro var blod-plasma-konzentrationsforholdet for lenvatinib i intervallet fra 0,589 til 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

In vitro-studier indikerer, at lenvatinib er substrat for P-gp og BCRP. Lenvatinib viser minimal eller ingen hæmmende aktivitet mod P-gp-medierede og BCRP-medierede transportaktiviteter. På samme måde blev der heller ikke observeret induktion af P-gp mRNA-ekspression. Lenvatinib er ikke substrat for OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP. Lenvatinib hæmmede ikke aldehydoxidase-aktiviteten i human lever-cytosol.

Hos patienter lå medianen for det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) for den første dosis i intervallet fra 50,5 l til 92 l, og det var generelt konsistent i dosisgrupper fra 3,2 mg til 32 mg. Analogt hermed var det mediane tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* (V_z/F_{ss}) også generelt konsistent og i intervallet fra 43,2 l til 121 l.

Biotransformation

CYP3A4 blev *in vitro* vist som den primære (> 80 %) isoform involveret i den CYP-medierede metabolisering af lenvatinib. *In vivo*-data indikerede imidlertid, at ikke-CYP-medierede metaboliseringsveje i signifikant grad bidrog til den samlede lenvatinibmetabolisme. Som følge heraf havde CYP3A4-induktorer og CYP3A4-hæmmere *in vivo* en minimal virkning på lenvatinib-eksponeringen (se pkt. 4.5).

I humane levermikrosomer blev den demetylerede form af lenvatinib (M2) identificeret som den primære metabolit. M2' og M3', de primære metabolitter i human fæces, blev dannet fra hhv. M2 og lenvatinib af aldehydoxidase.

I plasmaprøver, der blev indsamlet op til 24 timer efter administration, udgjorde lenvatinib 97 % af radioaktiviteten i plasma-radiokromatogrammer, og M2-metabolitten udgjorde yderligere 2,5 %. Baseret på $AUC_{(0-inf)}$ redegjorde lenvatinib for 60 % og 64 % af den totale radioaktivitet i hhv. plasma og blod.

Data fra et masse-balance/udskillelsesstudie hos mennesker indikerer, at lenvatinib i omfattende grad metaboliseres hos mennesker. De primære metaboliseringsveje hos mennesker blev identificeret som oxidation ved aldehydoxidase, demethylering via CYP3A4, glutationkonjugering med elimination af O-arylgruppen (chlorphenyl-delen) og kombinationer af disse metaboliseringsveje efterfulgt af videre biotransformationer (f.eks. glukuronisation, hydrolyse af glutation-delen, nedbrydning af cysteindelen og intramolekulær omlejring af cysteinylglycin- og cysteinkonjugater med efterfølgende dimerisering). Disse metaboliseringsveje *in vivo* er i overensstemmelse med de data, der foreligger fra *in vitro*-studier med humant biomateriale.

In vitro transporterstudier

Se afsnittet om fordeling.

Elimination

Plasmakoncentrationen falder biekspontielt efter C_{maks} . Den gennemsnitlige terminale eksponentielle halveringstid for lenvatinib er omkring 28 timer.

Efter administration af radiomærket lenvatinib til 6 patienter med faste tumorer blev ca. to tredjedele og en fjerdedel af radiomærkningen elimineret i hhv. fæces og urin. M3-metabolitten var den primære metabolit i fæces og urin (~17 % af dosis), efterfulgt af M2' (~11 % af dosis) og M2 (~4,4 af dosis).

Linearitet/non-linearitet

Dosisproportionalitet og akkumulering

Hos patienter med faste tumorer, der fik administreret enkeltdosis eller gentagne doser af lenvatinib én gang dagligt, steg eksponeringen for lenvatinib (C_{maks} og AUC) direkte proportionalt med den administrerede dosis i intervallet fra 3,2 til 32 mg én gang dagligt.

Lenvatinib udviser minimal akkumulering ved *steady state*. I dette interval var det mediane akkumulationsindeks (Rac) i intervallet fra 0,96 (20 mg) til 1,54 (6,4 mg).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Lenvatinibs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 10 mg blev evalueret hos 6 personer med let og 6 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A hhv. Child-Pugh B). En 5 mg dosis blev evalueret hos 6 personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Otte raske, demografisk matchede personer var kontroller og fik en dosis på 10 mg. Den mediane halveringstid var sammenlignelig hos personer med let, moderat og svært nedsat leverfunktion og hos personer med normal leverfunktion og lå i intervallet fra 26 timer til 31 timer. Procentdelen af dosis af lenvatinib udskilt i urinen var lav i alle kohorter (< 2,16 % på tværs af behandlingskohorter).

Baseret på dosisjusterede data for $AUC_{(0-t)}$ og $AUC_{(0-inf)}$ var lenvatinib-eksponeringen henholdsvis 119 %, 107 % og 180 % af det normale for personer med let, moderat og svært nedsat leverfunktion. Det er blevet fastslået, at plasmaproteinbindingen i plasma fra personer med nedsat leverfunktion lignede de respektive matchede raske personer, og der blev ikke observeret nogen koncentrationsafhængighed. Se pkt. 4.2 for doseringsvejledning.

Nedsat nyrefunktion

Lenvatinibs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 24 mg blev evalueret hos 6 personer med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion og sammenlignet med 8 raske, demografisk matchede personer. Personer med nyresygdom i slutstadiet blev ikke undersøgt.

Baseret på data for $AUC_{(0-\infty)}$ var lenvatinib-eksponeringen henholdsvis 101 %, 90 % og 122 % af det normale for personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Det er blevet fastslået, at plasmaproteinbindingen i plasma fra personer med nedsat nyrefunktion lignede de respektive matchede raske personer, og der blev ikke observeret nogen koncentrationsafhængighed. Se pkt. 4.2 for doseringsvejledning.

Alder, køn, vægt, etnisk oprindelse

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter, der fik op til 24 mg lenvatinib én gang dagligt, havde alder, køn, vægt og race (japansk *versus* andet, kaukasisk *versus* andet) ingen signifikant indvirkning på clearance (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Baseret på en populationsfarmakokinetikanalyse af pædiatriske patienter i alderen 2 til 12 år, hvilket omfattede data fra 3 pædiatriske patienter i alderen 2 til < 3 år, 28 pædiatriske patienter i alderen ≥ 3 til < 6 år og 89 pædiatriske patienter i alderen 6 til ≤ 12 år på tværs af det pædiatriske program med lenvatinib, blev oral clearance (CL/F) for lenvatinib påvirket af kropsvægt, men ikke alder. De forudsagte eksponeringsniveauer i form af areal under kurven ved *steady-state* (AUC'er) hos pædiatriske patienter, der fik 14 mg/m^2 , var sammenlignelige med dem hos voksne patienter, der fik en fast dosis på 24 mg. I disse studier var der ingen tydelige forskelle i det aktive stof lenvatinibs farmakokinetik blandt børn (2-12 år), unge og unge voksne patienter med undersøgte tumortyper, men data fra børn er relativt begrænsede til, at der kan drages sikre konklusioner (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med gentagne doser (op til 39 uger) forårsagede lenvatinib toksikologiske ændringer i forskellige organer og væv relateret til lenvatinibs forventede farmakologiske virkninger, herunder glomerulopati, testikulær hypocellularitet, follikulær atresi, gastrointestinale ændringer, knogleændringer, ændringer i binyrerne (rotter og hunde) og arterielle læsioner (arteriel fibrinoid nekrose, medial degeneration eller blødning) hos rotter, hunde og cynomolgus-aber. Forhøjede aminotransferaseniveauer forbundet med tegn på hepatotoksicitet blev også observeret hos rotter, hunde og aber. Reversibilitet af de toksikologiske ændringer blev observeret ved slutningen af en 4-ugers rekonvalescensperiode hos alle de undersøgte dyrearter.

Genotoksicitet

Lenvatinib var ikke genotoksisk.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med lenvatinib.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført specifikke studier med lenvatinib hos dyr for at evaluere indvirkningen på fertilitet. Ændringer i testikler (hypocellularitet af det seminiferøse epitel) og ovarier (follikulær atresi) blev imidlertid observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser hos dyr ved eksponeringer, der var 11 til 15 gange (rotte) eller 0,6 til 7 gange (abe) den forventede kliniske eksponering (baseret på AUC) ved den maksimalt tolererede humane dosis. Disse fund var reversible ved slutningen af en 4-ugers rekonvalescensperiode.

Administration af lenvatinib under organogenesen medførte embryoletalitet og teratogenicitet hos rotter (føtale eksterne anomalier og skeletanomalier) ved eksponeringer under den kliniske eksponering (baseret på AUC) ved den maksimalt tolererede humane dosis og hos kaniner (føtale eksterne, viscerale anomalier eller skeletanomalier) ved eksponeringer under den kliniske eksponering (baseret på legemsoverfladeareal, mg/m^2) ved den maksimalt tolererede humane dosis. Disse resultater

indikerer, at lenvatinib har et teratogent potentiale, der sandsynligvis er relateret til lenvatinibs farmakologiske aktivitet som et antiangiogent stof.

Lenvatinib og dets metabolitter udskilles i rottemælk.

Toksicitetsstudier hos juvenile dyr

Mortalitet var den dosisbegrænsende toksicitet hos juvenile rotter, hvor dosering blev påbegyndt på den 7. postnatale dag (PND7) eller PND21, og blev observeret ved eksponeringer, der var hhv. 125 eller 12 gange lavere sammenlignet med eksponeringen, hvor der blev observeret mortalitet hos voksne rotter, hvilket tyder på en øget følsomhed for toksicitet ved faldende alder. Derfor kan mortalitet muligvis tilskrives komplikationer relateret til primære duodenale læsioner med et muligt bidrag fra ekstra toksiciteter i umodne målorganer.

Toksiciteten af lenvatinib var mere fremtrædende hos yngre rotter (dosering påbegyndt PND7) sammenlignet med rotter, hvor dosering blev påbegyndt PND21, og mortalitet og nogle toksiciteter blev observeret tidligere hos juvenile rotter ved 10 mg/kg sammenlignet med voksne rotter, der fik samme dosisniveau. Vækstretardering, sekundær forsinkelse af fysisk udvikling og læsioner, der kan tilskrives farmakologiske virkninger (fortænder, femur [epifyse-vækstplade], nyrer, binyrer og duodenum) blev også observeret hos juvenile rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Calciumcarbonat
Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Lav-substitueret hydroxypropylcellulose
Talcum

Kapselskal

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

Prægeblæk

Shellac
Sort jernoxid (E172)
Kaliumhydroxid
Propylenglycol

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i det originale blister for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyamid/aluminium/PVC/aluminium-blister indeholdende 10 kapsler. Hver karton indeholder 30, 60 eller 90 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

For at undgå gentagen eksponering for indholdet bør plejepersonale ikke åbne kapslerne.

Klargøring og administration af suspension:

- Suspensionen kan klargøres med vand, æblejuice eller mælk. Hvis suspensionen administreres ved hjælp af en ernæringssonde, skal den klargøres med vand.
- Placer kapslen/kapslerne, som svarer til den ordinerede dosis (op til 5 kapsler), i en lille beholder (kapacitet på ca. 20 ml (4 tsk.)) eller en oral sprøjte (20 ml). Kapslerne må ikke deles eller knuses.
- Tilføj 3 ml væske i beholderen eller den orale sprøjte. Vent 10 minutter på, at kapslens skal (udvendige overflade) går i opløsning, og rør eller ryst derefter blandingen i 3 minutter, indtil kapslerne er helt opløst.
 - Hvis der anvendes en oral sprøjte, sættes hætte på sprøjten, stemplet fjernes, og en anden sprøjte eller kalibreret dråbepipette anvendes til at tilføje væsken til den første sprøjte. Sæt derefter stemplet på igen, inden suspensionen blandes.
- Administrer hele indholdet af beholderen eller den orale sprøjte. Suspensionen kan administreres fra beholderen direkte ind i munden eller fra den orale sprøjte direkte ind i munden eller ved hjælp af en ernæringssonde.
- Tilføj derefter yderligere 2 ml væske til beholderen eller til den orale sprøjte med en anden sprøjte eller dråbepipette, drej den rundt eller ryst, og administrer. Gentag dette trin mindst to gange, og indtil der ikke er synlige rester, for at sikre, at al medicinen er indtaget.

Bemærk: Kompatibilitet er bekræftet for polypropylensprøjter og for ernæringssonder på mindst 5 French diameter (polyvinylchlorid- eller polyurethanslange), mindst 6 French diameter (silikoneslange) og op til 16 French diameter for polyvinylchlorid-, polyurethan- eller silikoneslanger.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Kisplyx 4 mg hårde kapsler

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

Kisplyx 10 mg hårde kapsler

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. august 2016

Dato for seneste fornyelse: 17. juni 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisplyx 4 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1128/001 (pakningsstørrelse på 30 hårde kapsler)
EU/1/16/1128/003 (pakningsstørrelse på 60 hårde kapsler)
EU/1/16/1128/004 (pakningsstørrelse på 90 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kisplyx 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisplyx 4 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisplyx 10 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1128/002 (pakningsstørrelse på 30 hårde kapsler)
EU/1/16/1128/005 (pakningsstørrelse på 60 hårde kapsler)
EU/1/16/1128/006 (pakningsstørrelse på 90 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kisplyx 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kisplyx 10 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kisplyx 4 mg hårde kapsler Kisplyx 10 mg hårde kapsler

lenvatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kisplyx
3. Sådan skal du tage Kisplyx
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Kisplyx er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof lenvatinib. Det anvendes i kombination med pembrolizumab som den første behandling til voksne med fremskreden nyrekræft (fremskredent nyrecellekarcinom). Det anvendes også i kombination med everolimus til at behandle voksne patienter med fremskreden nyrekræft, når andre behandlinger (såkaldt ”VEGF-måltrettet behandling”) ikke har stoppet sygdommen.

Sådan virker Kisplyx

Kisplyx blokerer virkningen af nogle proteiner, der kaldes receptor tyrosinkinaser (RTK'er), som er involveret i udviklingen af nye blodkar, der forsyner cellerne med ilt og næringsstoffer og hjælper dem med at vokse. Disse proteiner kan være til stede i store mængder i kræftceller, og ved at blokere deres virkning kan Kisplyx sænke hastigheden, hvormed kræftcellerne formerer sig, og tumoren vokser, og hjælpe med at afskære den nødvendige blodforsyning til kræftcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kisplyx

Tag ikke Kisplyx:

- hvis du er allergisk over for lenvatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kisplyx (angivet i punkt 6)
- hvis du ammer (se punktet nedenfor om Prævention, graviditet og amning).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Kisplyx, hvis du:

- har højt blodtryk
- er kvinde og kan blive gravid (se punktet om Prævention, graviditet og amning nedenfor)
- tidligere har haft hjerteproblemer eller slagtilfælde

- har problemer med leveren eller nyrerne
- for nylig har gennemgået en operation eller fået strålebehandling
- skal igennem en operation. Lægen kan overveje at stoppe Kisplyx, hvis du skal igennem en større operation, da Kisplyx kan påvirke sårhelingen. Kisplyx kan startes igen, når det vurderes, at såret er helet tilstrækkeligt
- er over 75 år
- tilhører en anden etnisk gruppe end hvide eller asiater
- vejer under 60 kg
- tidligere har haft unormale passager (såkaldte fistler) mellem forskellige organer i kroppen eller fra et organ til huden.
- har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.
- har eller har haft smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår i mundhulen, følelsesløshed eller tyngdefornemmelse i kæben eller tandløsning. Du kan blive rådet til at få foretaget et tandeftersyn, før du begynder på Kisplyx, da der er indberettet knogleskader i kæben (osteonekrose) hos patienter, der blev behandlet med Kisplyx. Hvis du skal have foretaget en invasiv tandbehandling eller tandoperation, skal du fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Kisplyx, især når du også modtager eller har modtaget indsprøjtninger af bisfosfonater (bruges til at behandle eller forebygge knoglesygdomme).
- modtager eller har modtaget visse lægemidler til behandling af knogleskørhed (antiresorptiv medicin) eller kræftmedicin, som ændrer dannelsen af blodkar (såkaldte angiogenese-hæmmere), da risikoen for knogleskader i kæben kan være forhøjet.

Før du tager Kisplyx, vil din læge muligvis kontrollere dit blodtryk og tage nogle blodprøver, for eksempel kontrollere din lever- eller nyrefunktion og se, om du har et lavt indhold af visse salte og et højt indhold af skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon (TSH) i dit blod. Din læge vil diskutere resultaterne af disse prøver med dig og beslutte, om du kan få Kisplyx. Du skal muligvis have behandling med andre lægemidler, tage en lavere dosis Kisplyx eller være ekstra forsigtig på grund af en øget risiko for bivirkninger.

Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen, før du tager Kisplyx.

Tilstande, som du skal holde øje med

Under behandlingen af din kræft kan nedbrydningen af tumorceller lække stoffer ud i blodet, hvilket kan føre til en gruppe komplikationer kaldet tumorlysesyndrom (TLS). Dette kan føre til ændringer i nyrerne og være livstruende. Lægen vil overvåge dig og muligvis give dig en behandling for at mindske risikoen. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever tegn på TLS (se afsnit 4: Bivirkninger).

Børn og unge

Kisplyx bør i øjeblikket ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Kisplyx

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette omfatter også naturlægemidler og lægemidler købt uden recept.

Prævention, graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Anvend meget sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel og i mindst en måned efter, du har afsluttet behandlingen.
- Tag ikke Kisplyx, hvis du planlægger at blive gravid under behandlingen. Dette skyldes, at det kan skade barnet alvorligt.

- Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Kisplyx, skal du straks fortælle det til din læge. Lægen vil hjælpe dig med at beslutte, om behandlingen skal fortsætte.
- Du må ikke amme, hvis du tager Kisplyx. Dette skyldes, at lægemidlet kan udskilles i mælken og kan skade det ammede barn alvorligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kisplyx kan forårsage bivirkninger, der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller er træt.

3. Sådan skal du tage Kisplyx

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage?

- Den anbefalede daglige dosis af Kisplyx er 20 mg én gang dagligt (to 10 mg kapsler) i kombination med pembrolizumab enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge givet som en intravenøs infusion over 30 minutter.
- Den anbefalede daglige dosis af Kisplyx er 18 mg én gang dagligt (en 10 mg kapsel og to 4 mg kapsler) sammen med en 5 mg tablet everolimus én gang dagligt.
- Hvis du har alvorlige problemer med leveren eller nyrerne, er den anbefalede daglige dosis Kisplyx 10 mg én gang dagligt (en 10 mg kapsel) sammen med en 5 mg tablet everolimus én gang dagligt. Hvis du får lenvatinib i kombination med pembrolizumab, vil din læge eller apotekspersonalet kontrollere det for at se, hvor meget pembrolizumab du skal have.
- Din læge kan nedsætte din dosis, hvis du får bivirkninger.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- Du kan tage kapslerne sammen med mad eller uden mad.
 - For at undgå at blive udsat for indholdet i kapslen, må du ikke åbne kapslerne.
 - Slug kapslerne hele sammen med vand. Hvis du ikke kan sluge kapslerne hele, kan du klargøre en væskeblanding med vand, æblejuice eller mælk. Væskeblandingen kan gives i munden eller ved hjælp af en ernæringssonde. Hvis væskeblandingen gives ved hjælp af en ernæringssonde, skal den klargøres med vand. Hvis væskeblandingen ikke indtages umiddelbart efter klargøring, kan den opbevares i en beholder med låg på køl ved 2 °C til 8 °C i højst 24 timer. Ryst væskeblandingen i 30 sekunder, når den fjernes fra køleskabet. Hvis væskeblandingen ikke bruges inden for 24 timer efter klargøring, skal den kasseres.
- Klargøring og administration af væskeblandingen:
- Placer hele kapslen/alle kapslerne, som svarer til den ordinerede dosis (op til 5 kapsler), i en lille beholder (kapacitet på ca. 20 ml (4 tsk.)) eller i en oral sprøjte (20 ml). Kapslerne må ikke deles eller knuses.
 - Tilføj 3 ml væske til beholderen eller den orale sprøjte. Vent i 10 minutter på, at kapslens skal (udvendige overflade) går i opløsning, og rør eller ryst derefter blandingen i 3 minutter, indtil kapslerne er helt opløst.
 - Hvis væskeblandingen er klargjort i en oral sprøjte, skal du sætte hætte på sprøjten, fjerne stemplet og anvende en anden sprøjte eller medicinpipette til at tilføje væsken til den første sprøjte. Sæt derefter stemplet på igen inden blanding.
 - Drik væskeblandingen fra beholderen, eller brug en oral sprøjte til at tage den direkte ind i munden eller via en ernæringssonde.
 - Tilføj derefter yderligere 2 ml væske til beholderen eller til den orale sprøjte med en anden sprøjte eller medicinpipette, drej den rundt eller ryst, og indtag væskeblandingen. Gentag dette trin mindst to gange, og indtil der ikke er synlige rester, for at sikre, at al medicinen er indtaget.
 - Tag kapslerne på nogenlunde samme tidspunkt hver dag.

Hvor længe skal du tage Kisplyx?

Du skal normalt blive ved med at tage dette lægemiddel, så længe du har fordele af det.

Hvis du har taget for meget Kisplyx

Hvis du har taget for meget Kisplyx, skal du straks kontakte lægen eller apotekspersonalet. Medbring lægemiddelpakningen.

Hvis du har glemt at tage Kisplyx

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for en glemt dosis.

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage din dosis, afhænger af, hvor længe der er indtil din næste dosis.

- Hvis der er 12 timer eller længere indtil din næste dosis: tag den glemte dosis, så snart du kommer i tanker om det. Tag dernæst den næste dosis til normal tid.
- Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis: spring den glemte dosis over. Tag den næste dosis til normal tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nedenstående bivirkninger kan forekomme med denne medicin.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogle af de følgende bivirkninger – du kan have brug for akut lægehjælp:

- følelsesløshed eller svækkelse i den ene side af kroppen, svær hovedpine, krampeanfald, forvirring, talebesvær, synsændringer eller svimmelhedsfølelse - dette kan være tegn på et slagtilfælde, blødning i hjernen eller være virkninger i hjernen i forbindelse med en kraftig stigning i blodtrykket.
- bryst smerter eller trykken for brystet, smerter i armene, ryggen, halsen eller kæben, stakåndethed, hurtig eller uregelmæssig puls, hoste, blåfarvning af læber eller fingre, udpræget træthed - dette kan være tegn på et hjerteproblem, en blodprop i lungerne eller udsivning af luft fra din lunge og ud i brystet, således at der ikke kan komme luft i lungen.
- svære mavesmerter - dette kan skyldes et hul i tarmvæggen eller en fistel (et hul i tarmen, der via en rørformet kanal er forbundet med en anden del af kroppen eller huden).
- sort, tjærefarvet eller blodig afføring eller ophostning af blod - det kan være tegn på en indre blødning.
- diarré, kvalme og opkastning - det er meget almindelige bivirkninger, der kan blive alvorlige, hvis de medfører, at du bliver dehydreret (får udpræget væskemangel), hvilket kan føre til nyresvigt. Din læge kan give dig lægemidler, der kan reducere disse bivirkninger.
- smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår i mundhulen, følelsesløshed eller tyngdefornemmelse i kæben eller tandløsning – dette kan være tegn på knogleskader i kæben. (osteonekrose).
- kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin og træthed. Disse symptomer kan være komplikationer som følge af nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller – kendt som tumorlysesyndrom (TLS).

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogle af de nedenstående bivirkninger.

Nedenstående bivirkninger kan forekomme, når dette lægemiddel gives alene:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt antal blodplader, hvilket kan medføre blå mærker og problemer med sårheling
- fald i antal hvide blodlegemer
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen (træthed, vægtstigning, forstoppelse, kuldefølelse, tør hud) og ændringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon (højt)

- ændringer i blodprøveresultater for kalium (lavt) og calcium (lavt)
- ændringer i blodprøveresultater for magnesium (lavt) og kolesterol (højt)
- appetitløshed eller vægttab
- søvnbesvær
- svimmelhed
- hovedpine
- blødning (hyppigst næseblod, men også andre former for blødninger, såsom blod i urinen, blå mærker, blødning fra tandkød eller tarmvæg)
- højt eller lavt blodtryk
- hæshed
- kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær
- tør, øm eller betændt mund, smagsforstyrrelser
- forhøjelse af lipase og amylase (enzym, som medvirker ved fordøjelsen)
- ændrede blodprøveresultater af leverfunktion
- rødme, ømhed og hævelse af huden på hænder og fødder (palmoplantar erytrodysestesisyndrom)
- udslæt
- hårtab
- rygsmerter
- smerter i led eller muskler
- ændringer i urinprøveresultater for protein (højt) og urinvejsinfektioner (øget vandladningshyppighed og smerter ved vandladning)
- ændrede blodprøveresultater af nyrefunktion og nyresvigt
- udpræget træthed eller svækkelse
- hævede ben

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- tab af væske i kroppen (dehydrering)
- tegn på et slagtilfælde, herunder følelsesløshed eller svækkelse i den ene side af kroppen, svær hovedpine, krampeanfald, forvirring, talebesvær, synsændringer eller svimmelhedsfølelse
- hjertebanken
- hjerteproblemer eller blodprop i lungerne (vejrtrækningsbesvær, brystmerter) eller i andre organer, som kan omfatte brystmerter eller trykken for brystet, smerter i armene, ryggen, halsen eller kæben, stakåndethed, hurtig eller uregelmæssig puls, hoste, blåfarvning af læber eller fingre, udpræget træthed
- analfistel (en lille passage, der dannes mellem endetarmsåbningen og den omgivende hud)
- oppustethed eller luft i tarmen
- leversvigt
- dødsrig, forvirring, dårlig koncentration, tab af bevidsthed, som kan være tegn på leversvigt
- betændelse i galdeblæren
- tør hud, fortykning af huden og hudklø
- utilpashed
- et hul (perforation) i maven eller tarmene

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- smertefuld infektion eller irritation nær endetarmsåbningen
- svære smerter i den øvre venstre side af maven, som kan være forbundet med feber, kulderystelser, kvalme og opkastning (miltinfarkt)
- mini-slagtilfælde
- svært vejrtrækningsbesvær og brystmerter forårsaget af luft, der siver ud af lungerne og ud i brystet, således at der ikke kan komme luft i lungen
- betændelse i bugspytkirtlen
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- leverskade

- knogleskader i kæben (osteonekrose)
- problemer med sårheling
- nedsat sekretion af hormoner produceret af binyrerne

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Tumorlysesyndrom (TLS)

Ikke kendt (nedenstående bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af Kisplyx, men hyppigheden af dem kendes ikke):

- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).
- andre typer fistler (en unormal forbindelse mellem forskellige organer i kroppen eller fra huden til en underliggende struktur som halsen eller luftrøret). Symptomerne vil afhænge af, hvor fistlen er dannet. Kontakt lægen, hvis du oplever nye eller usædvanlige symptomer, såsom hoste, når du synker.

Nedenstående bivirkninger kan forekomme, når dette lægemiddel gives i kombination med everolimus:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt antal blodplader, hvilket kan medføre blå mærker og problemer med sårheling
- fald i antal hvide blodlegemer
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen (træthed, vægtstigning, forstoppelse, kuldefølelse, tør hud) og ændringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon (højt)
- ændringer i blodprøveresultater for kalium (lavt) og calcium (lavt)
- ændringer i blodprøveresultater for magnesium (lavt) og kolesterol (højt)
- appetitløshed eller vægttab
- søvnbesvær
- hovedpine
- blødning (hyppigst næseblod, men også andre former for blødninger, såsom blod i urinen, blå mærker, blødning fra tandkød eller tarmvæg)
- højt blodtryk
- hæshed
- kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær
- tør, øm eller betændt mund, smagsforstyrrelser
- forhøjelse af lipase og amylase (enzym, som medvirker ved fordøjelsen)
- ændrede blodprøveresultater af leverfunktion
- rødme, ømhed og hævelse af huden på hænder og fødder (palmoplantar erytrodysestesisyndrom)
- udslæt
- rygsmerter
- smerter i led eller muskler
- ændringer i urinprøveresultater for protein (højt)
- ændrede blodprøveresultater af nyrefunktion og nyresvigt
- udpræget træthed eller svækkelse
- hævede ben

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion (øget vandladningshyppighed og smerter ved vandladning)
- tab af væske i kroppen (dehydrering)
- svimmelhed
- hjertebanken
- hjerteproblemer eller blodprop i lungerne (vejrtrækningsbesvær, brystmerter) eller i andre organer, som kan omfatte brystmerter eller trykken for brystet, smerter i armene, ryggen,

- halsen eller kæben, stakåndethed, hurtig eller uregelmæssig puls, hoste, blåfarvning af læber eller fingre, udpræget træthed
- lavt blodtryk
- svært vejrtrækningsbesvær og bryst smerter forårsaget af luft, der siver ud af lungerne og ud i brystet, således at der ikke kan komme luft i lungen
- tør mund
- oppustethed eller luft i tarmen
- betændelse i galdeblæren
- hårtab
- utilpashed
- et hul (perforation) i maven eller tarmene

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- smertefuld infektion eller irritation nær endetarmsåbningen
- tegn på et slagtilfælde, herunder følelsesløshed eller svækkelse i den ene side af kroppen, svær hovedpine, krampeanfald, forvirring, talebesvær, synsændringer eller svimmelhedsfølelse
- mini-slagtilfælde
- betændelse i bugspytkirtlen
- analfistel (en lille passage, der dannes mellem endetarmsåbningen og den omgivende hud)
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- leversvigt eller tegn på leverskade, herunder gul hud eller gulfarvning af det hvide i øjnene (gulst) eller døsighed, forvirring, dårlig koncentration
- knogleskader i kæben (osteonekrose)
- tør hud, fortykning af huden og hudklø
- problemer med sårheling
- andre typer fistler (en unormal forbindelse mellem forskellige organer i kroppen eller fra huden til en underliggende struktur som halsen eller lufttrøret). Symptomerne vil afhænge af, hvor fistlen er dannet. Kontakt lægen, hvis du oplever nye eller usædvanlige symptomer, såsom hoste, når du synker.
- nedsat sekretion af hormoner produceret af binyrerne

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Tumorlysesyndrom (TLS)

Ikke kendt (nedenstående bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af Kisplyx, men hyppigheden af dem kendes ikke):

- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

Nedenstående bivirkninger kan forekomme, når dette lægemiddel gives i kombination med pembrolizumab:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt antal blodplader, hvilket kan medføre blå mærker og problemer med sårheling
- fald i antal hvide blodlegemer
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen (træthed, vægtstigning, forstoppelse, kuldefølelse, tør hud) og ændringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon (højt)
- ændringer i blodprøveresultater for kalium (lavt) og calcium (lavt)
- ændringer i blodprøveresultater for magnesium (lavt) og kolesterol (højt)
- appetitløshed eller vægttab
- søvnbesvær
- svimmelhed
- hovedpine
- blødning (hyppigst næseblod, men også andre former for blødninger, såsom blod i urinen, blå mærker, blødning fra tandkød eller tarmvæg)

- højt blodtryk
- hæshed
- kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær
- tør, øm eller betændt mund, smagsforstyrrelser
- forhøjelse af lipase og amylase (enzymmer, som medvirker ved fordøjelsen)
- ændrede blodprøveresultater af leverfunktion
- rødme, ømhed og hævelse af huden på hænder og fødder (palmoplantar erytrodysestesisyndrom)
- udslæt
- rygsmerter
- smerter i led eller muskler
- ændringer i urinprøveresultater for protein (højt)
- ændrede blodprøveresultater af nyrefunktion og nyresvigt
- udpræget træthed eller svækkelse
- hævede ben

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion (øget vandladningshyppighed og smerter ved vandladning)
- tab af væske i kroppen (dehydrering)
- hjertebanken
- hjerteproblemer eller blodprop i lungerne (vejtrækningsbesvær, brystmerter) eller i andre organer, som kan omfatte brystmerter eller trykken for brystet, smerter i armene, ryggen, halsen eller kæben, stakåndethed, hurtig eller uregelmæssig puls, hoste, blåfarvning af læber eller fingre, udpræget træthed
- lavt blodtryk
- betændelse i bugspytkirtlen
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- oppustethed eller luft i tarmen
- betændelse i galdeblæren
- tør hud, fortykning af huden og hudkløe
- hårtab
- utilpashed
- nedsat sekretion af hormoner produceret af binyrerne
- et hul (perforation) i maven eller tarmene

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- smertefuld infektion eller irritation nær endetarmsåbningen
- tegn på et slagtilfælde, herunder følelsesløshed eller svækkelse i den ene side af kroppen, svær hovedpine, krampeanfald, forvirring, talebesvær, synsændringer eller svimmelhedsfølelse
- mini-slagtilfælde
- svært vejtrækningsbesvær og brystmerter forårsaget af luft, der siver ud af lungerne og ud i brystet, således at der ikke kan komme luft i lungen
- analfistel (en lille passage, der dannes mellem endetarmsåbningen og den omgivende hud)
- leversvigt eller tegn på leverskade, herunder gul hud eller gulfarvning af det hvide i øjnene (gulst) eller døsighed, forvirring, dårlig koncentration
- problemer med sårheling
- andre typer fistler (en unormal forbindelse mellem forskellige organer i kroppen eller fra huden til en underliggende struktur som halsen eller luftrøret). Symptomerne vil afhænge af, hvor fistlen er dannet. Kontakt lægen, hvis du oplever nye eller usædvanlige symptomer, såsom hoste, når du synker.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Tumorlysesyndrom (TLS)

Ikke kendt (nedenstående bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af Kisplyx, men hyppigheden af dem kendes ikke):

- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hver blister efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kisplyx indeholder:

- Aktivt stof: lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg hårde kapsler: - Hver hård kapsel indeholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).
 - Kisplyx 10 mg hårde kapsler: - Hver hård kapsel indeholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: calciumcarbonat, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, lav-substitueret hydroxypropylcellulose, talcum. Kapselskallen indeholder hypromellose, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172). Prægeblækket indeholder: shellac, sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid, propylenglycol.

Udseende og pakningsstørrelser

- Kisplyx 4 mg hård kapsel: gullig-rød underdel og en gullig-rød hætte, ca. 14,3 mm lang med "C" præget med sort blæk på hættten og "LENV 4 mg" på underdelen.
- Kisplyx 10 mg hård kapsel: gul underdel og en gullig-rød hætte, ca. 14,3 mm lang med "C" præget med sort blæk på hættten og "LENV 10 mg" på underdelen.
- Kapslerne leveres i blistre i pakninger med 30, 60 eller 90 hårde kapsler dækket med aluminiumfolie, hvorigennem kapslerne kan trykkes ud. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.