

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

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 "E" præget med sort blæk på hættens 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 "E" præget med sort blæk på hættens og "LENV 10 mg" på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kisplyx er i kombination med everolimus indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent nyrecellekarcinom (RCC) efter én forudgående behandling rettet mod vaskulær endotelvækstfaktor (VEGF).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Den anbefalede daglige dosis af lenvatinib er 18 mg (én 10 mg kapsel og to 4 mg kapsler) 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.

Hvis en patient glemmer en dosis, 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.

Optimal behandling af kvalme, opkastning og diarré bør påbegyndes før enhver behandlingsafbrydelse eller reduktion af lenvatinibdosis. Gastrointestinal toksicitet skal behandles aktivt for at reducere risikoen for udvikling af nedsat nyrefunktion eller nyresvigt (se pkt. 4.4 Nyresvigt og nedsat nyrefunktion).

Dosisjustering

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

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

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 rådgivning om særlige bivirkninger).

For toksiciteter, der menes at være forbundet med både lenvatinib og everolimus, bør lenvatinib reduceres (se tabel 2), før everolimus reduceres.

Behandlingen 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 1 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.

Bivirkning	Sværhedsgrad	Handling	Dosisreduktion og genstart af lenvatinib
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)

Tabel 2 Dosisjustering i forhold til den anbefalede daglige dosis lenvatinib^a

Dosisniveau	Daglig dosis	Antal kapsler
Anbefalet daglig dosis	18 mg oralt én gang dagligt	Én 10 mg kapsel plus to 4 mg kapsler
Første dosisreduktion	14 mg oralt én gang dagligt	Én 10 mg kapsel plus en 4 mg kapsel
Anden dosisreduktion	10 mg oralt én gang dagligt	Én 10 mg kapsel
Tredje dosisreduktion	8 mg oralt én gang dagligt	To 4 mg kapsler

^a: Der foreligger kun begrænsede data for doser under 8 mg.

Særlige populationer

Der foreligger ingen data med kombinationen for de fleste særlige populationer. Nedenstående oplysninger er afledt fra den kliniske 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 18 mg lenvatinib og 5 mg everolimus taget én gang dagligt, 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). Se også pkt. 4.8 Andre særlige populationer.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data med kombinationen 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 også pkt. 4.8 Andre særlige populationer.

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 med 5 mg everolimus én gang dagligt. 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 også pkt. 4.8 Andre særlige populationer.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Lenvatinib bør ikke anvendes til børn under 2 år på grund af sikkerhedsproblemer identificeret i dyrestudier (se pkt. 5.3). Lenvatinibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til < 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Race

Justering af startdosis er ikke nødvendig på basis af race (se pkt. 5.2). Der foreligger begrænsede data fra anvendelse til patienter af anden etnisk oprindelse end kaukasisk eller asiatisk (se også pkt. 4.8 Andre særlige populationer).

Legemsvægt under 60 kg

Justering af startdosis er ikke nødvendig på basis af legemsvægt. Der er begrænsede data for patienter med legemsvægt under 60 kg med RCC (se også pkt. 4.8 Andre særlige populationer).

Patienter med høj ECOG-præstationsstatus

Patienter med ECOG- (*Eastern Cooperative Oncology Group*) præstationsstatus på 2 eller derover blev ekskluderet fra RCC-studiet (se pkt. 5.1). 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). Kapslerne kan synkes hele sammen med vand. For at undgå gentagen eksponering for indholdet må omsorgspersoner ikke åbne kapslerne.

Alternativt kan lenvatinib-kapslerne, uden at knække eller knuse dem, kommes i en spiseskefuld vand eller æblejuice i et lille glas, for at danne en suspension. Kapslerne skal være i væsken i mindst 10 minutter og omrøres i mindst 3 minutter for at opløse kapselskallerne. Suspensionen skal sluges. Efter blandingen er drukket, skal den samme mængde vand eller æblejuice (en spiseskefuld) hældes i glasset, og det hvirvles rundt et par gange, hvorefter væsken sluges.

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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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	<ol style="list-style-type: none"> 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 kontrceptiva.

Proteinuri

Der er blevet rapporteret proteinuri hos patienter i behandling med lenvatinib, hvilket sædvanligvis opstod tidligt i behandlingsforløbet (se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger) 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). Ved overvågning efter markedsføring forekom alvorlige og dødelige karotidarterieblødninger 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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. Lenvatinibbehandling 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). 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).

Særlige populationer

Der foreligger kun begrænsede data for patienter af anden etnisk oprindelse end kaukasisk eller asiatisk 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, Andre særlige populationer).

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 kontrceptiva

Det er aktuelt ukendt, om lenvatinib kan reducere virkningen af hormonale kontrceptiva, og derfor skal kvinder, der anvender orale hormonale kontrceptiva, 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 i kombination med everolimus er baseret på data fra 62 personer, hvilket kun gør det muligt at karakterisere almindelige bivirkninger hos RCC-patienter. Bivirkningerne opstillet i dette afsnit er baseret på de kombinerede sikkerhedsdata fra 62 RCC-patienter (se pkt. 5.1) og 458 patienter med differentieret thyreoideakarcinom (DTC) (se produktresuméet for Lenvima).

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patientpopulationerne med RCC og DTC (forekom hos $\geq 30\%$ af patienterne) var diarré (80,6 %), hypertension (70,1 %)*, træthed (59,7 %), nedsat appetit (53,7 %), vægttab (52,6 %)*, opkastning (48,4 %), kvalme (45,2 %), proteinuri (38,9 %)*, stomatitis (36,9 %)*, hovedpine (35,8 %)*, dysfoni (35,6 %)*, palmoplantar erythrodysestesisyndrom (PPE) (34,1 %)*, perifert ødem (33,9 %) og hyperkolesterolemia (30,6 %). Hypertension og proteinuri havde en tendens til at forekomme tidligt i behandlingen med lenvatinib (se pkt. 4.4 og 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). Hyppigheder markeret med * er fra patientpopulationen med DTC.

De vigtigste alvorlige bivirkninger var nyresvigt og nedsat nyrefunktion (11,3 %), arteriel tromboemboli (3,9 %)*, hjertesvigt (1,6 %), cerebral blødning (1,6 %), intrakranial tumorblødning (0,7 %)*, PRES/RPLS (0,2 %)* og leversvigt (0,2 %)*. Hyppigheder markeret med * er fra patientpopulationen med DTC.

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) medførte bivirkninger dosisreduktion hos 67,7 % af patienterne og seponering hos 18 (29,0 %). De hyppigste bivirkninger ($\geq 5\%$), der medførte dosisreduktion i gruppen

behandlet med lenvatinib plus everolimus, var diarré (21,0 %), trombocytopeni (6,5 %) og opkastning (6,5 %).

Tabel over bivirkninger fra RCC- og DTC-studier

De observerede bivirkninger i kliniske studier med RCC og DTC var sammenlignelige. Bivirkninger, der opstår hyppigere med kombinationsbehandling sammenlignet med lenvatinib-monoterapi, er hypothyreoidisme (herunder forhøjet thyreoideastimulerende hormon i blodet), hyperkolesterolæmi og svær diarré.

Bivirkninger observeret i kliniske studier og rapporteret ved anvendelse af lenvatinib efter markedsføring er opstillet i tabel 4.

Hyppighederne defineres som:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($1/1.000$ til $< 1/100$)
- 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

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi*)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion		Perianal absces	
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^a	Lymfopeni ^a	Miltinfarkt	
Det endokrine system	Hypothyreoidisme ^{**} Forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet ^{‡**}			
Metabolisme og ernæring	Hypokalcæmi [‡] Hyperkolesterolæmi ^{‡b**} Hypokaliæmi Appetitløshed Vægttab	Dehydrering Hypomagnesiæmi ^b		
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed			
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Dysgeusi	Apopleksi	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom Monoparese Transitorisk cerebral iskæmi	
Hjerte		Myokardieinfarkt ^{c,†} Hjertesvigt QT-forlængelse i ekg Nedsat uddrivningsfraktion		

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi*)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Blødning ^{d, †, ‡} Hypertension ^{e, †} Hypotension			Aneurismer og arterielle dissektioner
Luftveje, thorax og mediastinum	Dysfoni	Lungeemboli [†]	Pneumothorax	
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^{†, **} Gastrointestinale og abdominale smerter ^f Opkastning Kvalme Oral inflammation ^g Orale smerter ^h Obstipation Dyspepsi Mundtørhed	Analfistel Flatulens Forhøjet lipase Forhøjet amylase	Pancreatitis	
Lever og galdeveje		Forhøjet aspartataminotransferase [†] Hypoalbuminæmi [†] Forhøjet alaninaminotransferase [†] Forhøjet basisk fosfatase i blodet Unormal leverfunktion Forhøjet gamma-glutamyltransferase ^k Forhøjet bilirubin i blodet [†] Kolecystitis	Hepatocellulær skade/hepatitis ⁱ	
Hud og subkutane væv	Palmoplantar erytrodysestesisyndrom Erytem i håndfladen Udslæt Alopeci	Hyperkeratose		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte Artralgi Myalgi Ekstremitetssmerter Muskuloskeletale smerter		Osteonekrose af kæben	
Nyrer og urinveje	Proteinuri [†]	Nyresvigt ^{j, †, ‡} Nedsat nyrefunktion [†] Forhøjet kreatinin i blodet Forhøjet urinstof i blodet	Nefrotisk syndrom	

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi*)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed Asteni Perifert ødem	Utilpashed	Nedsat heling***	Fistel uden for mave-tarm-kanalen ^k

*: *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) version 17.1. De foretrukne termer er blevet reorganiseret til de systemorganklasser, der er mest relevant for målorganet.

** : Disse bivirkninger forekommer hyppigere med kombinationsbehandling sammenlignet med lenvatinib-monoterapi

*** : Identificeret ved anvendelse efter markedsføring af lenvatinib.

† : Omfatter tilfælde med dødelig udgang.

‡ : Se pkt. 4.8 ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” for yderligere karakterisering.

Følgende termer er blevet kombineret:

- a: Trombocytopeni omfatter trombocytopeni og nedsat antal trombocytter. Lymfopeni omfatter lymfopeni og nedsat antal lymfocytter.
- b: Hypomagnesiæmi omfatter hypomagnesiæmi og nedsat niveau af magnesium i blodet. Hyperkolesterolemie omfatter hyperkolesterolemie og forhøjet niveau af kolesterol i blodet.
- c: Myokardieinfarkt omfatter myokardieinfarkt og akut myokardieinfarkt.
- d: Blødning omfatter: epistaxis, hæmoptyse, hæmaturi, kontusion, hæmatokeksi, gingivalblødning, petekkier, pulmonal blødning, rektalblødning, blod i urinen, hæmatom, vaginalblødning, konjunktival blødning, blødende hæmorojder, intrakranial tumorblødning, laryngeal blødning, ekkymose, øget tendens til at få blå mærker, blødning efter indgreb, purpura, hudblødning, aneurismeruptur, arteriel blødning, øjenblødning, gastrisk blødning, blødende gastroduodenitis, gastrointestinal blødning, hæmatemese, blødning, hjerneblødning, melæna, metroragi, blødning i neglebånd, hæmothorax, postmenopausal blødning, blødende proktitis, renalt hæmatom, miltblødning, splinterblødninger, subaraknoid blødning, trakeal blødning, tumorblødning.
- e: Hypertension omfatter: hypertension, hypertensiv krise, forhøjet diastolisk blodtryk og forhøjet blodtryk.
- f: 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.
- g: Oral inflammation omfatter: aftøs ulcus, stomatitis, glossitis, mundsår og mucosainflammation.
- h: Orale smerter omfatter: orale smerter, glossodynii og orofaryngeale smerter.
- i: Hepatocellulær skade og hepatitis omfatter: lægemiddelinduceret leverskade, leversteatose og kolestatisk leverskade.
- j: Nyresvigt omfatter: akut prærenalt svigt, nyresvigt, akut nyreskade og renal tubulær nekrose.
- k: Fistel uden for mave-tarm-kanalen omfatter tilfælde af fistler uden for mave og tarme, såsom trakeal, trakeoøsofageal, øsofageal fistel samt fistel i de kvindelige kønsorganer og kutan fistel.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypertension (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev hypertension rapporteret hos 41,9 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen (forekomsten af grad 3 eller grad 4 hypertension var 12,9 %) og hos 10,0 % i everolimus-gruppen (forekomsten af grad 3 eller grad 4 hypertension var 2,0 %). Mediantiden til start var 4,9 uger (alle grader) og 6,9 uger (grad ≥ 3) i lenvatinib plus everolimus-gruppen.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev hypertension (herunder hypertension, hypertensiv krise, forhøjet diastolisk blodtryk og forhøjet blodtryk) rapporteret hos 72,8 % af patienterne i lenvatinib-gruppen og hos 16,0 % i placebogruppen. Mediantiden til start i lenvatinib-gruppen var 16 dage. Reaktioner af grad 3 eller derover (herunder 1 grad 4 reaktion) forekom hos 44,4 % af patienterne i lenvatinib-gruppen sammenlignet med 3,8 % i placebogruppen. De fleste

tilfælde blev bedre eller fortog sig efter doseringsafbrydelse eller dosisreduktion, hos hhv. 13,0 % og 13,4 % af patienterne. Hos 1,1 % af patienterne medførte hypertension permanent seponering.

Proteinuri (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev proteinuri rapporteret hos 30,6 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen (8,1 % var grad ≥ 3) og hos 14,0 % i everolimus-gruppen (2,0 % var grad ≥ 3). Mediantiden til start af proteinuri var 6,1 uger (alle grader) og 20,1 uger (grad ≥ 3) i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Proteinuri medførte permanent seponering hos 4,8 % af patienterne.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev proteinuri rapporteret hos 33,7 % af patienterne i lenvatinib-gruppen og hos 3,1 % i placebogruppen. Mediantiden til start var 6,7 uger. Grad 3 reaktioner forekom hos 10,7 % af patienterne i lenvatinib-gruppen og hos ingen i placebogruppen. Hovedparten af tilfældene blev bedre eller fortog sig efter doseringsafbrydelse eller dosisreduktion, hos hhv. 16,9 % og 10,7 % af patienterne. Proteinuri medførte permanent seponering hos 0,8 % af patienterne.

Nyresvigt og nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) udviklede 8,1 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen nyresvigt, og 3,2 % udviklede nedsat nyrefunktion (9,7 % af patienterne havde grad 3 nyresvigt eller nedsat nyrefunktion). I everolimus-gruppen udviklede 2,0 % af patienterne nyresvigt (2,0 % var grad 3).

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) udviklede 5,0 % af patienterne nyresvigt, og 1,9 % udviklede nedsat nyrefunktion (3,1 % af patienterne havde grad ≥ 3 nyresvigt eller nedsat nyrefunktion). I placebogruppen udviklede 0,8 % af patienterne nyresvigt eller nedsat nyrefunktion (0,8 % var grad ≥ 3).

Kardial dysfunktion (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev der rapporteret nedsat uddrivningsfraktion/hjertesvigt hos 4,8 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen (3,2 % var grad ≥ 3) og hos 4,0 % i everolimus-gruppen (2,0 % var grad ≥ 3). Mediantiden til fremkomst af nedsat uddrivningsfraktion eller hjertesvigt var 15,7 uger (alle grader) og 32,8 uger (grad ≥ 3) i lenvatinib plus everolimus-gruppen.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev der rapporteret nedsat uddrivningsfraktion/hjertesvigt hos 6,5 % af patienterne (1,5 % var grad ≥ 3) i lenvatinib-gruppen og hos 2,3 % i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

Posterioirt reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posterioirt leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) var der 1 tilfælde af PRES (grad 3) i lenvatinib-gruppen, og dette opstod efter 18,4 ugers behandling. Der var ingen rapporter i grupperne med lenvatinib plus everolimus eller everolimus-monoterapi.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) var der 1 tilfælde af PRES (grad 2) i lenvatinib-gruppen, og ingen rapporter for placebogruppen.

Blandt 1.166 patienter behandlet med lenvatinib var der 4 tilfælde (0,3 %) af PRES (alle var grad 3 eller 4), som alle fortog sig efter behandling og/eller doseringsafbrydelse eller permanent seponering.

Hepatotoksicitet (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) var de hyppigst rapporterede leverrelaterede bivirkninger i lenvatinib plus everolimus-gruppen forhøjede leverenzymmer, herunder forhøjet alanin-aminotransferase (9,7 %), aspartat-aminotransferase (4,8 %), basisk fosfatase (4,8 %) og blod-bilirubin (3,2 %). Mediantiden til start af leverrelaterede reaktioner var 6,7 uger (alle grader) og 14,2 uger (grad ≥ 3) i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Grad 3 leverrelaterede reaktioner forekom hos 3,2 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Leverrelaterede reaktioner medførte doseringsafbrydelse og dosisreduktion hos hhv. 1,6 % og 1,6 % af patienterne og permanent seponering hos 3,2 % af patienterne.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) var de hyppigst rapporterede leverrelaterede bivirkninger hypoalbuminæmi (9,6 % lenvatinib *versus* 1,5 % placebo) og forhøjede leverenzymmer, herunder forhøjet alanin-aminotransferase (7,7 % lenvatinib *versus* 0 placebo), aspartat-aminotransferase (6,9 % lenvatinib *versus* 1,5 % placebo) og blod-bilirubin (1,9 % lenvatinib *versus* 0 placebo). Mediantiden til start af leverrelaterede reaktioner i lenvatinib-gruppen var 12,1 uger. Leverrelaterede reaktioner af grad 3 eller derover (herunder 1 grad 5 tilfælde af leversvigt) forekom hos 5,4 % af patienterne i lenvatinib-gruppen sammenlignet med 0,8 % i placebogruppen. Leverrelaterede reaktioner medførte doseringsafbrydelse og dosisreduktion hos hhv. 4,6 % og 2,7 % af patienterne og permanent seponering hos 0,4 %.

Blandt 1.166 patienter i behandling med lenvatinib var der 3 tilfælde (0,3 %) af leversvigt, alle med dødelig udgang. Et tilfælde forekom hos en patient uden levermetastaser. Der var også et tilfælde af akut hepatitis hos en patient uden levermetastaser.

Arteriel tromboemboli (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev der rapporteret arteriel tromboemboli hos 1,6 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Tid til fremkomst var 69,6 uger. I everolimus-gruppen blev der rapporteret arteriel tromboemboli hos 6,0 % af patienterne (4,0 % var grad ≥ 3). I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev arteriel tromboemboli rapporteret hos 5,4 % af patienterne i lenvatinib-gruppen og hos 2,3 % i placebogruppen.

Blandt 1.166 patienter behandlet med lenvatinib var der 5 tilfælde (0,4 %) af arteriel tromboemboli (3 tilfælde af myokardieinfarkt og 2 cerebrovaskulære tilfælde) med dødelig udgang.

Blødning (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev blødning rapporteret hos 38,7 % (8,1 % var grad ≥ 3) af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Reaktioner, der opstod med en forekomst på $\geq 2,0$ %, var: epistaxis (22,6 %), hæmaturi (4,8 %), hæmatom (3,2 %) og gastrisk blødning (3,2 %). Mediantiden til første symptom var 10,2 uger (alle grader) og 7,6 uger (grad ≥ 3) i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Forekomsten af alvorlig blødning var 4,8 % (cerebral blødning, gastrisk blødning og hæmartrose). 3,2 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen seponerede behandlingen som følge af en blødningshændelse. Der var et tilfælde af dødelig cerebral blødning i lenvatinib plus everolimus-gruppen og et tilfælde af dødelig intrakranial blødning i lenvatinib-gruppen.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev blødning rapporteret hos 34,9 % (1,9 % var grad ≥ 3) af patienterne i lenvatinib-gruppen *versus* 18,3 % (3,1 % var grad ≥ 3) i placebogruppen. Reaktioner, der opstod med en forekomst på $\geq 0,75$ % over placebo, var: epistaxis (11,9 %), hæmaturi (6,5 %), kontusion (4,6 %), gingivalblødning (2,3 %), hæmatokeksi (2,3 %), rektalblødning (1,5 %), hæmatom (1,1 %), blødende hæmoroider (1,1 %), laryngeal blødning (1,1 %), petekkier (1,1 %) og intrakranial tumorblødning (0,8 %). I dette studie var der 1 tilfælde af dødelig intrakranial blødning blandt 16 patienter, der fik lenvatinib og havde CNS-metastaser ved *baseline*.

Mediantiden til første forekomst hos patienter i lenvatinib-gruppen var 10,1 uger. Der blev ikke observeret nogen forskelle mellem lenvatinib- og placebogruppen hvad angår alvorlige reaktioner (3,4 % *versus* 3,8 %), reaktioner, der medførte for tidlig seponering (1,1 % *versus* 1,5 %), eller reaktioner, der medførte doseringsafbrydelse (3,4 % *versus* 3,8 %) eller dosisreduktion (0,4 % *versus* 0).

Blandt 1.166 patienter i behandling med lenvatinib blev blødning af grad 3 eller højere rapporteret hos 2 % af patienterne, 3 patienter (0,3 %) havde en grad 4 blødning, og 5 patienter (0,4 %) havde en grad 5 reaktion, herunder arteriel blødning, hjerneblødning, intrakranial tumorblødning, hæmoptyse og tumorblødning.

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

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev hypokalcæmi rapporteret hos 8,1 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen (3,2 % var grad ≥ 3) og hos 4,0 % i everolimus-gruppen (ingen var grad ≥ 3).

Mediantiden til første symptomer på hypokalcæmi var 28,3 uger (alle grader) og 45,9 uger (grad ≥ 3) i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Der var en grad 4 reaktion. Ingen tilfælde af hypokalcæmi nødvendiggjorde dosisreduktion eller doseringsafbrydelse, og ingen patienter seponerede behandlingen på grund af hypokalcæmi.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev hypokalcæmi rapporteret hos 12,6 % af patienterne i lenvatinib-gruppen og hos 0 % i placebogruppen. Mediantiden til første start i lenvatinib-gruppen var 11,1 uger. Reaktionen af sværhedsgrad 3 eller 4 forekom hos 5,0 % af patienterne i lenvatinib-gruppen. De fleste reaktioner fortog sig efter understøttende behandling uden doseringsafbrydelse eller dosisreduktion, hvilket forekom hos hhv. 1,5 % og 1,1 % af patienterne. 1 patient med grad 4 hypokalcæmi seponerede behandlingen permanent.

Gastrointestinal perforation og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev perforeret blindtarmsbetændelse (af grad 3) rapporteret hos 1,6 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Der var ingen rapporter i lenvatinib-gruppen eller everolimus-gruppen.

I DTC-studiet blev hændelser med gastrointestinal perforation eller fisteldannelse rapporteret hos 1,9 % af patienterne i lenvatinib-gruppen og hos 0,8 % i placebogruppen.

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 RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev der rapporteret forlængelse af QTc-intervallet på over 60 ms hos 11 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Forekomsten af QTc-interval på over 500 ms var 6 % i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Der er ingen rapporter om et længere QTc-interval end 500 ms eller forlængelse på over 60 ms i everolimus-gruppen.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev forlængelse af QT/QTc-intervallet rapporteret hos 8,8 % af patienterne i lenvatinib-gruppen og hos 1,5 % i placebogruppen. Forekomsten af et længere QT-interval end 500 ms var 2 % i lenvatinib-gruppen sammenlignet med ingen rapporter i placebogruppen.

Forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet (se pkt. 4.4 Hæmning af suppression af thyreoideastimulerende hormon/thyreoideadysfunktion)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) forekom hypothyreoidisme hos 24 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen og hos 2 % i everolimus-gruppen. Alle tilfælde af hypothyreoidisme i lenvatinib plus everolimus-gruppen var grad 1 eller 2. Hos patienter med en normal TSH ved *baseline* blev der observeret forhøjet TSH efter *baseline* hos 60,5 % af patienterne i lenvatinib plus everolimus-gruppen sammenlignet med ingen i everolimus-gruppen.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) havde 88 % af alle patienter et *baseline*-niveau af TSH $\leq 0,5$ mE/l. Blandt disse patienter med normal TSH ved *baseline* blev der observeret et forhøjet niveau af TSH over 0,5 mE/l efter *baseline* hos 57 % i lenvatinib-gruppen sammenlignet med 14 % i placebogruppen.

Diarré (se pkt. 4.4)

I RCC-studiet (se pkt. 5.1) blev diarré rapporteret hos 80,6 % i lenvatinib plus everolimus-gruppen (21,0 % var grad ≥ 3) og hos 34,0 % i everolimus-gruppen (2,0 % var grad ≥ 3). Mediantiden til forekomst var 4,1 uger (alle grader) og 8,1 uger (grad ≥ 3) i lenvatinib plus everolimus-gruppen. Diarré var den hyppigste årsag til doseringsafbrydelse/dosisreduktion og vendte tilbage trods dosisreduktion. Diarré medførte seponering hos en patient.

I DTC-studiet (se produktresuméet for Lenvima) blev diarré rapporteret hos 67,4 % af patienterne i lenvatinib-gruppen (9,2 % var grad ≥ 3) og hos 16,8 % i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

Pædiatrisk population

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Andre særlige populationer

Eldre

Der er begrænsede data for patienter ≥ 75 år med RCC. Patienter ≥ 75 år med DTC havde imidlertid en større tendens til grad 3 eller 4 hypertension, proteinuri, nedsat appetit og dehydrering.

Køn

Hos patienter med DTC havde kvinder en højere forekomst af hypertension (herunder grad 3 eller 4 hypertension), proteinuri og palmoplantar erythrodysestesisyndrom (PPE), og mænd havde en højere forekomst af nedsat uddrivningsfraktion samt gastrointestinal perforation og fisteldannelse.

Etnisk oprindelse

Der er begrænsede data for asiatiske patienter med RCC. Asiatiske patienter med DTC havde imidlertid en højere forekomst end kaukasiske patienter af perifert ødem, hypertension, træthed, PPE, proteinuri, stomatitis, trombocytopeni og myalgi, mens kaukasiske patienter havde en højere forekomst af diarré, vægttab, kvalme, opkastning, forstoppelse, asteni, abdominalsmerter, ekstremitetssmerter og mundtørhed.

Hypertension ved baseline

Patienter med DTC og hypertension ved *baseline* havde en højere forekomst af grad 3 eller 4 hypertension, proteinuri, diarré og dehydrering og oplevede mere alvorlige tilfælde af dehydrering, hypotension, lungeemboli, malign pleuraeffusion, atrieflimmer og gastrointestinale symptomer (abdominalsmerter, diarré, opkastning). Patienter med RCC og hypertension ved *baseline* havde en højere forekomst af grad 3 eller 4 dehydrering, træthed og hypertension.

Diabetes ved baseline

Patienter med RCC og diabetes ved *baseline* havde en højere forekomst af grad 3 eller 4 hypertension, hypertriglyceridæmi og akut nyresvigt.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion og RCC. Patienter med DTC og nedsat leverfunktion ved *baseline* havde imidlertid en højere forekomst af hypertension og PPE og højere forekomst af grad 3 eller 4 hypertension, asteni, træthed og hypokalcæmi sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med DTC og nedsat nyrefunktion ved *baseline* havde en højere forekomst af grad 3 eller 4 hypertension, proteinuri, træthed, stomatitis, perifert ødem, trombocytopeni, dehydrering, QT-forlængelse på elektrokardiogram, hypothyreoidisme, hyponatriæmi, forhøjet TSH i blodet og pneumoni sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Disse patienter havde også en højere forekomst af nyrerelaterede bivirkninger og tendens til højere forekomst af leverrelaterede bivirkninger. Patienter med RCC og nedsat nyrefunktion ved *baseline* havde en højere forekomst af grad 3 træthed.

Patienter med legemsvægt < 60 kg

Der er begrænsede data for patienter med legemsvægt < 60 kg og RCC. Patienter med DTC og lav legemsvægt (< 60 kg) havde imidlertid en højere forekomst af PPE, proteinuri, grad 3 eller 4 hypokalcæmi og hyponatriæmi og en tendens til højere forekomst af grad 3 eller 4 appetitløshed.

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. Kombinationen med lenvatinib og everolimus viste en øget antiangiogen og antitumor-aktivitet, vist ved reduceret human endotelcelleproliferation, rørdannelse og VEGF-signalering *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 hyperkolesterolemie med kombinationen 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 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

Der blev udført et randomiseret, åbent multicenterstudie for at bestemme lenvatinibs sikkerhed og virkning, når det blev administreret alene eller i kombination med everolimus hos personer 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-resektebar fremskreden eller metastatisk RCC efter 1 tidligere VEGF-målet 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 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* Version 1.1), en tidligere VEGF-målet 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 korrigeret serum-calcium (≥ 10 mg/dl vs < 10 mg/dl). Medianen for den gennemsnitlige individuelle daglige dosis 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-resektebar 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 progressionsfri overlevelse (PFS), for lenvatinib plus everolimus-armen vs everolimus-armen og for lenvatinib-armen vs everolimus-armen. Andre virkningsendepunkter inkluderede samlet overlevelse (OS) og investigatorbedømt objektiv responsrate (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 5 og figur 1). 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-målet 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 5 og figur 2). 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 personer havde et objektivt respons i everolimus-armen ($p < 0,0001$) til fordel for lenvatinib plus everolimus-armen.

Tabel 5 Virkningsresultater for nyrecellekarcinom

	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)
<i>Hazard ratio</i> (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)
<i>Hazard Ratio</i> (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)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
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 personer i det fuldstændige analysesæt i den relevante
behandlingsgruppe.

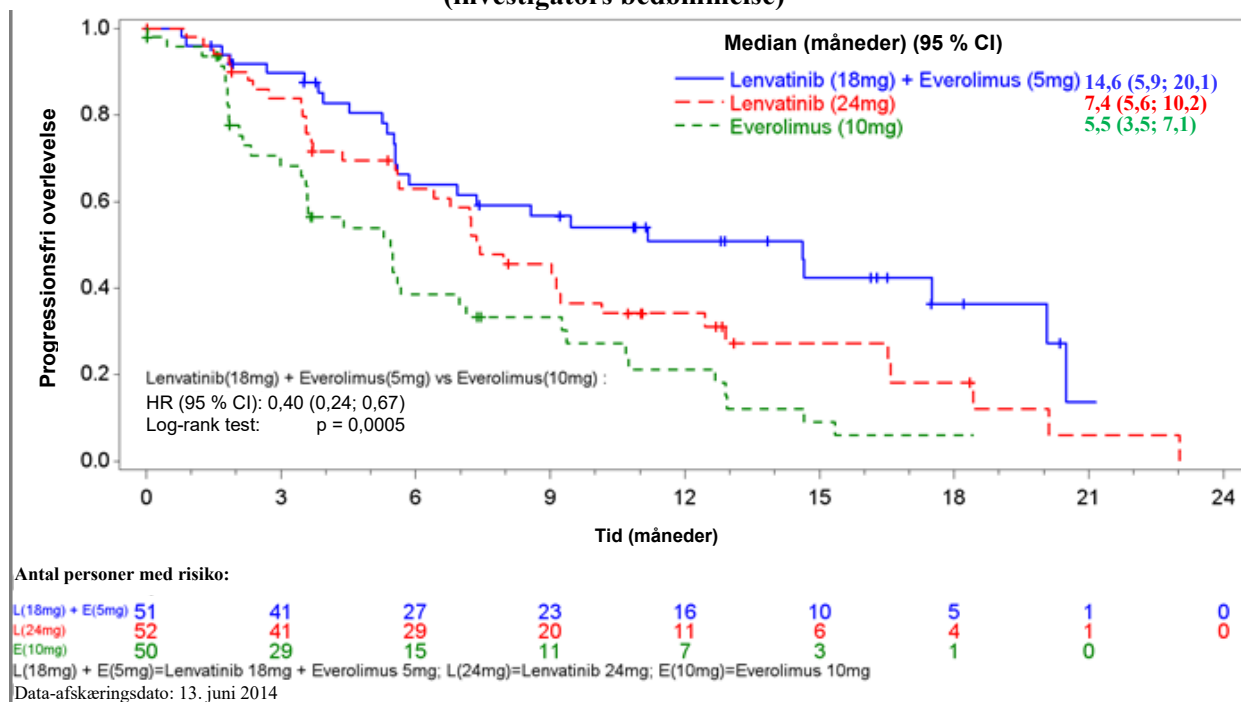
CI = konfidensinterval, NE = kunne ikke estimeres

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

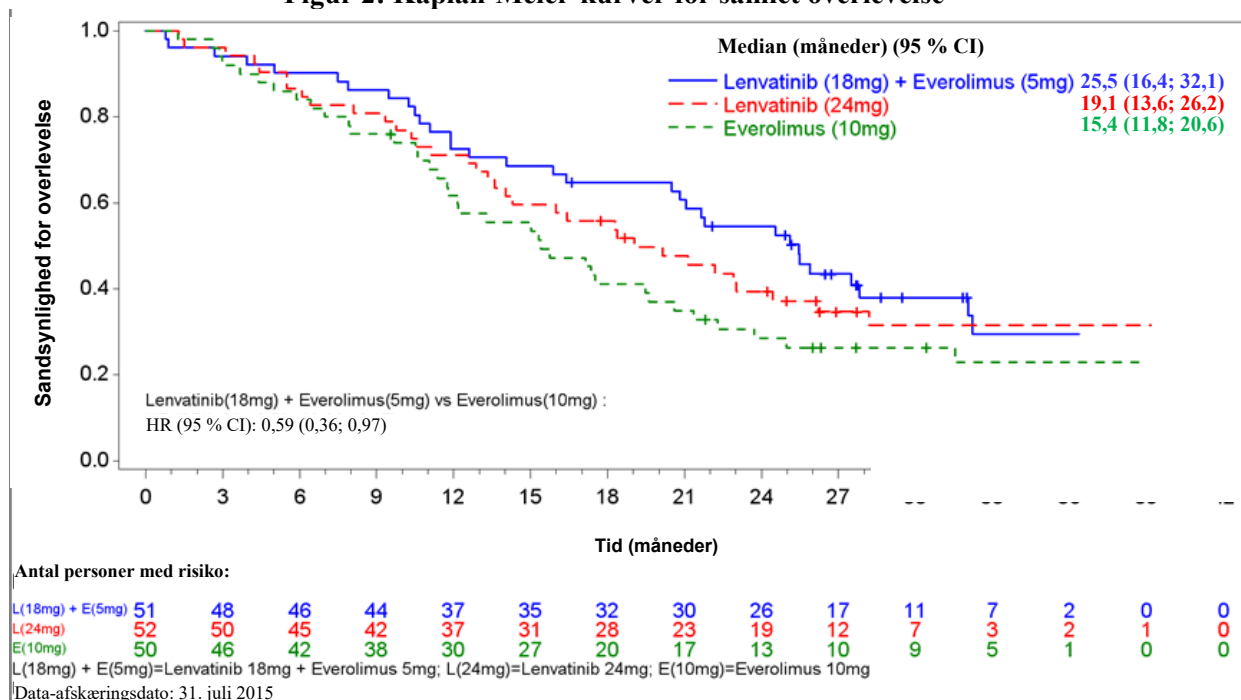
^bStratificeret *hazard ratio* er baseret på en stratificeret Cox-regressionsmodel, som inkluderer
behandling som en kovariat og hæmoglobin og korrigeret serum-calcium som strata. Efron-metoden
blev anvendt til korrigeret for bundne hændelser.

^cData-afskæringsdato = 31. juli 2015

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (investigators bedømmelse)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med lenvatinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med nyrecellekarcinom (RCC).

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 plasmakoncentration 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.

In vitro var blod-plasma-koncentrationsforholdet 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, demetylering 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 intramolekular 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 enkelt dosis 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-inf} 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, race

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

Pædiatriske patienter er ikke blevet undersøgt.

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/m²) 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 Hjælpstoffer

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 Uforligeligheder

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.

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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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. ETIKETERING

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

Kisplyx10 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

Kispalyx 4 mg hårde kapsler Kispalyx 10 mg hårde kapsler

lenvatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 Kispalyx
3. Sådan skal du tage Kispalyx
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

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

Sådan virker Kispalyx

Kispalyx 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 Kispalyx 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 Kispalyx

Tag ikke Kispalyx:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Kispalyx, 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.

Børn og unge

Kisplyx må ikke anvendes til børn og unge. Virkningen af Kisplyx hos personer under 18 år er ukendt.

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 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 dosis Kisplyx 10 mg én gang dagligt (en 10 mg kapsel) sammen med en 5 mg tablet everolimus én gang dagligt.
- 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.
- Slug kapslerne hele sammen med vand eller opløs dem. De opløses, ved at du hælder en spiseskefuld vand eller æblejuice i et lille glas og kommer kapslerne i væsken uden at knække eller knuse dem. Lad dem ligge i mindst 10 minutter og omrør i mindst 3 minutter for at opløse kapselskallerne. Drik blandingen. Efter du har drukket den, hælder du samme mængde vand eller æblejuice i glasset, hvirvler væsken rundt og drikker den.
- Tag kapslerne på nogenlunde samme tidspunkt hver dag.
- For at undgå at blive udsat for indholdet i kapslerne må omsorgspersoner ikke åbne kapslerne.

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).

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

Andre bivirkninger omfatter:

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

- højt eller lavt blodtryk
- appetitløshed eller vægttab
- kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær
- udpræget træthed eller svækkelse
- hæshed
- hævede ben
- udslæt
- tør, øm eller betændt mund, smagsforstyrrelser
- smerter i led eller muskler
- svimmelhed
- hårtab
- blødning (hyppigst næseblod, men også andre former for blødninger, såsom blod i urinen, blå mærker, blødning fra tandkød eller tarmvæg)
- søvnbesvær
- højt indhold af protein i urinen og blærebetændelse (øget vandladningshyppighed og smerter ved vandladning)
- hovedpine og rygsmerter
- rødme, ømhed og hævelse af huden på hænder og fødder (hånd-fod-syndrom)
- ændringer i blodprøveresultater for kalium (lavt), calcium (lavt), kolesterol (højt) og skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon (højt)
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen (træthed, vægtstigning, forstoppelse, kuldefølelse, tør hud)
- lavt antal blodplader, hvilket kan medføre blå mærker og problemer med sårheling

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

- tab af væske i kroppen (dehydrering)
- hjertebanken
- tør hud, fortykning af huden og hudklø
- oppustethed eller luft i tarmen
- hjerteproblemer eller blodprop i lungerne (vejtrækningsbesvær, bryst smerter) eller i andre organer
- utilpashed
- slagtilfælde
- betændelse i galdeblæren

- analfistel (en lille passage, der dannes mellem endetarmsåbningen og den omgivende hud)
- ændrede resultater af blodprøver for leverenzymmer, hvide blodlegemer (lavt) og magnesium i blodet (lavt)
- ændrede resultater af blodprøve for nyrefunktion samt nyresvigt
- forhøjet lipase og amylase (enzymmer, som medvirker ved fordøjelsen)

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

- smertefuld infektion eller irritation nær endetarmsåbningen
- mini-slagtilfælde
- leverskade
- svære smerter i den øvre venstre side af maven, hvilket kan være forbundet med feber, kulderystelser, kvalme og opkastning
- betændelse i bugspytkirtlen
- problemer med sårheling

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

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

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 af polyamid/aluminium/PVC 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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
(Nemčija)

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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