

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 4 mg harde capsules
Kisplyx 10 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kisplyx 4 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 4 mg lenvatinib (als mesilaat).

Kisplyx 10 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 10 mg lenvatinib (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Kisplyx 4 mg harde capsules

Een geelachtig rode romp en geelachtig rood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met “C” op het kapje en “LENV 4 mg” op de romp in zwarte inkt.

Kisplyx 10 mg harde capsules

Een gele romp en geelachtig rood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met “C” op het kapje en “LENV 10 mg” op de romp in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kisplyx is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom (NCC):

- in combinatie met pembrolizumab, als eerstelijnsbehandeling (zie rubriek 5.1);
- in combinatie met everolimus, na één eerdere behandeling gericht op de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient gestart en gesuperviseerd te worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Dosering

Kisplyx in combinatie met pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling

De aanbevolen dosis lenvatinib is 20 mg (twee capsules van 10 mg) oraal eenmaal daags in combinatie met ofwel elke 3 weken 200 mg ofwel elke 6 weken 400 mg pembrolizumab, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De dagelijkse dosis lenvatinib moet naar behoefte worden aangepast volgens het behandelplan met betrekking tot dosis/toxiciteit. De behandeling met lenvatinib moet worden voortgezet tot er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. De toediening

van pembrolizumab moet worden voortgezet tot er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt of tot de maximale duur van de therapie is bereikt die voor pembrolizumab is gespecificeerd.

Zie de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van pembrolizumab voor de volledige informatie over de dosering van pembrolizumab.

Kisplyx in combinatie met everolimus als tweedelijsbehandeling

De aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib is 18 mg (één capsule van 10 mg en twee capsules van 4 mg) oraal éénmaal daags in combinatie met 5 mg everolimus éénmaal daags. De dagelijkse dosis lenvatinib en, indien nodig, everolimus moet naar behoefte worden aangepast volgens het behandelplan met betrekking tot dosis/toxiciteit.

Zie de SmPC van everolimus voor de volledige informatie over de dosering van everolimus.

Als een patiënt een dosis lenvatinib vergeet en deze dosis niet binnen de 12 uur kan innemen, dan moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen. De behandeling moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel is of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Dosisaanpassing en stopzetting van lenvatinib

De behandeling van bijwerkingen kan een onderbreking, dosisaanpassing of stopzetting van de lenvatinibtherapie vereisen (zie rubriek 4.4). Voor bijwerkingen van lichte tot matige ernst (bijv. graad 1 of 2) is doorgaans geen onderbreking van lenvatinib nodig, tenzij deze bijwerkingen, ondanks optimale behandeling, ondraaglijk zijn voor de patiënt.

Ernstige (bijv. graad 3) of ondraaglijke bijwerkingen vereisen een onderbreking van lenvatinib totdat de reactie verbetert tot graad 0 tot 1 of baseline.

Optimale medische behandeling van misselijkheid, braken en diarree moet worden ingesteld voordat de toediening van lenvatinib wordt onderbroken of de dosis wordt verlaagd. Gastro-intestinale toxiciteit moet actief behandeld worden om het risico op het ontwikkelen van een nierfunctiestoornis of nierfalen te verminderen (zie rubriek 4.4).

Voor toxiciteiten waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met lenvatinib (zie tabel 1), moet de behandeling na het verdwijnen/verbeteren van een bijwerking tot graad 0 tot 1 of baseline met een verlaagde dosis lenvatinib worden hervat, zoals aangegeven in tabel 1.

Tabel 1 Dosisaanpassingen van de aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib^a

	Dosis lenvatinib in combinatie met pembrolizumab	Dosis lenvatinib in combinatie met everolimus
Aanbevolen dagelijkse dosis	20 mg oraal, eenmaal daags (twee capsules van 10 mg)	18 mg oraal, eenmaal daags (één capsule van 10 mg + twee capsules van 4 mg)
Eerste dosisverlaging	14 mg oraal, eenmaal daags (één capsule van 10 mg + één capsule van 4 mg)	14 mg oraal, eenmaal daags (één capsule van 10 mg + één capsule van 4 mg)
Tweede dosisverlaging	10 mg oraal, eenmaal daags (één capsule van 10 mg)	10 mg oraal, eenmaal daags (één capsule van 10 mg)
Derde dosisverlaging	8 mg oraal, eenmaal daags (twee capsules van 4 mg)	8 mg oraal, eenmaal daags (twee capsules van 4 mg)

^a Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over doseringen lager dan 8 mg.

Bij gebruik in combinatie met pembrolizumab moet de toediening van één of beide geneesmiddelen indien nodig worden onderbroken. De toediening van lenvatinib moet indien nodig worden onderbroken of worden stopgezet of de dosis moet indien nodig worden verlaagd. De toediening van pembrolizumab moet worden onderbroken of stopgezet volgens de instructies in de SmPC van pembrolizumab. Er wordt geen dosisverlaging aanbevolen voor pembrolizumab.

Voor toxiciteiten waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met everolimus, moet de behandeling worden onderbroken, verlaagd naar toediening om de andere dag of stopgezet (zie SmPC van everolimus voor aanbevelingen voor dosisaanpassing bij specifieke bijwerkingen).

Voor toxiciteiten waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met zowel lenvatinib als everolimus, moet lenvatinib worden verlaagd (zie tabel 1) voordat everolimus wordt verlaagd.

Alle behandelingen moeten worden stopgezet in geval van levensbedreigende reacties (bijv. graad 4), met uitzondering van afwijkingen in laboratoriumwaarden die als niet-levensbedreigend worden beoordeeld. Dit laatste geval moet als een ernstige bijwerking worden behandeld (bijv. graad 3).

De gradering is gebaseerd op de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) van het *National Cancer Institute* (NCI).

Tabel 2 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib noodzakelijk is

Bijwerking	Ernst	Maatregel	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
Hypertensie	Graad 3 (ondanks optimale therapie met antihypertensiva)	Onderbreken	Na afname tot graad 0, 1 of 2. Zie gedetailleerde richtlijn in tabel 3 in rubriek 4.4.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Proteïnurie	≥ 2 g / 24 uur	Onderbreken	Na afname tot minder dan 2 g / 24 uur.
Nefrotisch syndroom	-----	Stopzetten	Niet hervatten
Nierfunctiestoornis of nierfalen	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten
Hartfunctiestoornis	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
PRES/RPLS	Elke graad	Onderbreken	Overweeg hervatting met verlaagde dosis na afname tot graad 0-1.
Hepatotoxiciteit	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten
Arteriële trombo-embolie	Elke graad	Stopzetten	Niet hervatten
Hemorragie	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Maag-darmperforatie of fistel	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Niet-gastro-intestinale fistel	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Verlenging van het QT-interval	> 500 ms	Onderbreken	Na afname tot < 480 ms of baseline
Diarree	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4 (ondanks medische behandeling)	Stopzetten	Niet hervatten

*Afwijkingen van laboratoriumwaarden van graad 4 die als niet-levensbedreigend worden beschouwd, kunnen worden behandeld als ernstige reacties (bijv. graad 3)

Speciale populaties

Zie rubriek 4.8 voor informatie over klinische ervaringen met de combinatiebehandeling van lenvatinib en pembrolizumab.

Patiënten met een leeftijd ≥ 65 jaar met hypertensie op baseline of met een nierfunctiestoornis lijken lenvatinib minder goed te verdragen (zie rubriek 4.8).

Voor de meeste speciale populaties zijn er geen gegevens beschikbaar voor de combinatie van lenvatinib en everolimus. De volgende informatie is afkomstig van de klinische ervaring met lenvatinib als monotherapie bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC; zie de SmPC van Lenvima).

Alle patiënten die geen ernstige lever- of nierfunctiestoornis hebben (zie hieronder) moeten de behandeling starten met de aanbevolen dosis van 20 mg lenvatinib eenmaal daags met pembrolizumab of 18 mg lenvatinib en 5 mg everolimus éénmaal daags zoals geïndiceerd, waarna de dosis verder moet worden aangepast op basis van de individuele verdraagbaarheid.

Patiënten met hypertensie

Vóór de behandeling met lenvatinib moet de bloeddruk goed onder controle zijn en tijdens de behandeling moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar voor de combinatie van lenvatinib en pembrolizumab bij patiënten met een leverfunctiestoornis. De aanvangsdosis van de combinatie hoeft niet te worden aangepast op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis lenvatinib 10 mg eenmaal daags. Raadpleeg de SmPC van pembrolizumab voor de dosering voor patiënten met een leverfunctiestoornis. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. De combinatie mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis als het verwachte voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.8).

Voor patiënten met een leverfunctiestoornis zijn er geen gegevens beschikbaar voor de combinatie van lenvatinib en everolimus. De aanvangsdosis van de combinatie hoeft niet te worden aangepast op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis lenvatinib 10 mg éénmaal daags in combinatie met de dosis everolimus die in de SmPC van everolimus wordt aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. De combinatie mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis als het verwachte voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de nierfunctie bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 10 mg lenvatinib éénmaal daags. Raadpleeg de SmPC van pembrolizumab of everolimus voor de dosering voor patiënten met een nierfunctiestoornis. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. Patiënten met terminale nierziekte zijn niet onderzocht en daarom wordt het gebruik van lenvatinib niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.8).

Ouderen

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de leeftijd. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten ≥ 75 jaar (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Lenvatinib mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar wegens veiligheidsbezwaren uit dieronderzoek (zie rubriek 5.3). De veiligheid en werkzaamheid van lenvatinib bij kinderen in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Etnische afkomst

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van etnische afkomst (zie rubriek 5.2). De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, worden beschreven in rubriek 4.8.

Lichaamsgewicht minder dan 60 kg

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van het lichaamsgewicht. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling met lenvatinib in combinatie met everolimus bij patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 60 kg met NCC (zie rubriek 4.8).

Performance status

Patiënten met een ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) *performance status* van 2 of hoger werden uitgesloten van NCC-onderzoek 205 (zie rubriek 5.1). Patiënten met een KPS (Karnofsky Performance Status) < 70 werden uitgesloten van onderzoek 307 (CLEAR). Het voordeel/risico bij deze patiënten is niet beoordeeld.

Wijze van toediening

Lenvatinib is bestemd voor oraal gebruik. De capsules moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, met of zonder voedsel, worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Zorgverleners mogen de capsule niet openen om herhaaldelijke blootstelling aan de inhoud van de capsule te vermijden.

De capsules lenvatinib kunnen in hun geheel met water worden doorgeslikt of als een suspensie worden toegediend door de complete capsule(s) op te lossen in water, appelsap of melk. De suspensie kan oraal worden toegediend of via een voedingssonde. Bij toediening via een voedingssonde moet de suspensie met water worden bereid (zie rubriek 6.6 voor de bereiding en toediening van de suspensie).

De suspensie lenvatinib mag maximaal 24 uur gekoeld worden bewaard in een afgesloten beker bij 2 °C tot 8 °C als deze niet meteen na het bereiden wordt gebruikt. Schud de suspensie ongeveer 30 seconden voor gebruik nadat u deze uit de koelkast hebt gehaald. De suspensie moet worden weggegooid als deze niet binnen 24 uur wordt toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie

Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, is hypertensie gemeld die doorgaans vroeg tijdens de behandeling optrad (zie rubriek 4.8). Vóór de behandeling met lenvatinib moet de bloeddruk (BD) goed onder controle zijn en als van patiënten bekend is dat zij hypertensie hebben, moeten zij gedurende ten minste 1 week vóór de behandeling met lenvatinib op een stabiele dosis antihypertensieve therapie zijn ingesteld. Er zijn ernstige complicaties gemeld van slecht gecontroleerde hypertensie, waaronder aortadissectie. Het is belangrijk om hypertensie vroegtijdig op te sporen en doeltreffend te behandelen om de noodzaak tot onderbreking van lenvatinib en

dosisverlagingen zoveel mogelijk te beperken. Zodra een verhoogde BD wordt bevestigd, moet met een antihypertensivum gestart worden. De BD moet na 1 week behandeling met lenvatinib gecontroleerd worden, vervolgens om de 2 weken gedurende de eerste 2 maanden behandeling en daarna maandelijks. De keuze van antihypertensieve behandeling moet individueel afgestemd worden op de klinische omstandigheden van de patiënt en moet in lijn zijn met de standaard medische praktijk. Wanneer een verhoogde bloeddruk wordt waargenomen bij patiënten die voordien een normale bloeddruk hadden, moet monotherapie met één van de klassen van antihypertensiva worden ingesteld. Bij patiënten die reeds een antihypertensivum innemen, kan de dosis van dat geneesmiddel, indien wenselijk, worden verhoogd of moet(en) één of meer antihypertensiva van een andere klasse aan de behandeling worden toegevoegd. Indien nodig moet hypertensie behandeld worden zoals wordt aanbevolen in tabel 3.

Tabel 3 Aanbevolen behandeling van hypertensie

Bloeddruk (BD)	Aanbevolen actie
Systolische BD \leq 140 mmHg tot < 160 mmHg of diastolische BD \leq 90 mmHg tot < 100 mmHg	Ga door met lenvatinib en start antihypertensieve therapie, indien nog niet ingesteld OF Ga door met lenvatinib en verhoog de dosis van de reeds ingestelde antihypertensieve therapie of start aanvullende antihypertensieve therapie
Systolische BD \geq 160 mmHg of diastolische BD \geq 100 mmHg ondanks optimale antihypertensieve therapie	1. Onderbreek de toediening van lenvatinib 2. Hervat lenvatinib met een verlaagde dosis zodra de systolische BD \leq 150 mmHg is, de diastolische BD \leq 95 mmHg is en de patiënt minstens 48 uur op een stabiele dosis antihypertensieve therapie is ingesteld (zie rubriek 4.2)
Levensbedreigende gevolgen (maligne hypertensie, neurologische uitval of hypertensieve crisis)	Dringende interventie is aangewezen. Stop met lenvatinib en stel een gepaste medische behandeling in.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met lenvatinib wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één maand na de behandeling met lenvatinib (zie rubriek 4.6). Het is momenteel niet bekend of lenvatinib het risico op trombo-embolische voorvallen verhoogt wanneer het gecombineerd wordt met orale anticonceptiva.

Proteïnurie

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, is proteïnurie gemeld die doorgaans vroeg tijdens de behandeling optrad (zie rubriek 4.8). Urine-eiwit moet regelmatig gecontroleerd worden. Wanneer aan de hand van een urinetest met dipstick proteïnurie \geq 2+ wordt gedetecteerd, kan het noodzakelijk zijn om de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die lenvatinib gebruikten, werden gevallen van nefrotisch syndroom gemeld. Lenvatinib moet worden stopgezet wanneer nefrotisch syndroom optreedt.

Nierfalen en nierfunctiestoornis

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn nierfunctiestoornissen en nierfalen gemeld (zie rubriek 4.8). De primaire risicofactor die werd vastgesteld was dehydratie en/of hypovolemie veroorzaakt door gastro-intestinale toxiciteit. Gastro-intestinale toxiciteit moet actief behandeld worden om het risico op het ontwikkelen van een nierfunctiestoornis of nierfalen te verminderen. Met het oog op een mogelijk hoger risico op acuut nierfalen bij de combinatiebehandeling dient men voorzichtig te zijn bij patiënten die middelen gebruiken die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het kan noodzakelijk zijn de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Wanneer patiënten een ernstige nierfunctiestoornis hebben, moet de aanvangsdosis van lenvatinib aangepast worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hartfunctiestoornis

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn hartfalen (< 1%) en een verminderde ejectiefractie van het linker ventrikel gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op klinische symptomen of verschijnselen van hartdecompensatie aangezien het noodzakelijk kan zijn om de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, is PRES, ook bekend als RPLS, gemeld (< 1%; zie rubriek 4.8). PRES is een neurologische aandoening die tot uiting kan komen als hoofdpijn, insulpen, lethargie, verwardheid, verstoorde mentale functie, blindheid en andere visuele of neurologische stoornissen. Het kan tevens gepaard gaan met lichte tot ernstige hypertensie. Magnetische kernspinresonantie (MRI) is noodzakelijk om de diagnose van PRES te bevestigen. Er moeten gepaste maatregelen genomen worden om de bloeddruk onder controle te houden (zie rubriek 4.4, Hypertensie). Bij patiënten met verschijnselen of symptomen van PRES kan het noodzakelijk zijn om de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Levertoxiciteit

Levergerelateerde bijwerkingen die het vaakst gemeld werden bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn onder meer verhogingen in alanineaminotransferase, verhogingen in aspartaataminotransferase en verhogingen in bloedbilirubine. Leverfalen en acute hepatitis (< 1%; zie rubriek 4.8) zijn gemeld bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden. De gevallen van leverfalen werden over het algemeen gemeld bij patiënten met progressieve levermetastasen. Er moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd vóór aanvang van de behandeling, vervolgens om de 2 weken gedurende de eerste 2 maanden behandeling en daarna maandelijks gedurende de behandeling. Wanneer levertoxiciteit optreedt, kan het noodzakelijk zijn om de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Wanneer patiënten een ernstige leverfunctiestoornis hebben, moet de aanvangsdosis van lenvatinib aangepast worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Arteriële trombo-embolie

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, is arteriële trombo-embolie (cerebrovasculair accident, transiënte ischemische aanval en myocardinfarct) gemeld (zie rubriek 4.8). Lenvatinib is niet onderzocht bij patiënten die een arteriële trombo-embolie hadden doorgemaakt in de 6 maanden voorafgaand aan de behandeling en daarom dient het bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er moet een behandelbeslissing worden genomen gebaseerd op een beoordeling van het

voordeel/risico voor de individuele patiënt. Lenvatinib moet worden stopgezet na een voorval van arteriële trombose.

Hemorragie

Ernstige tumorgerelateerde bloedingen, waaronder fatale bloedingen, zijn opgetreden in klinisch onderzoek en gemeld in het kader van post-marketingervaring (zie rubriek 4.8). In het kader van post-marketing-surveillance werden ernstige en fatale bloedingen in de halsslagaders vaker waargenomen bij patiënten met anaplastisch schildkliercarcinoom (ATC) dan bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC) of andere tumortypen. De graad van tumorinvasie/infiltratie van grote bloedvaten (bijv. halsslagader) moet in overweging worden genomen gezien het mogelijke risico op ernstige bloeding door inkrimping/necrose van de tumor na behandeling met lenvatinib. Sommige gevallen van bloedingen traden op als gevolg van tumorinkrimping en fistelvorming, bijv. tracheo-oesofageale fistels. Bij sommige patiënten met of zonder hersenmetastasen zijn gevallen van fatale intracraniale bloeding gemeld. Bloedingen op andere plaatsen dan in de hersenen (bijv. trachea, intra-abdominaal, long) zijn ook gemeld.

Wanneer een bloeding optreedt, kan het noodzakelijk zijn de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2, tabel 2).

Gastro-intestinale perforatie en fistelvorming

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn gastro-intestinale perforatie of fistels gemeld (zie rubriek 4.8). In de meeste gevallen traden gastro-intestinale perforatie en fistels op bij patiënten met risicofactoren zoals een eerdere operatie of radiotherapie. In het geval van een gastro-intestinale perforatie of fistel kan het noodzakelijk zijn de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Niet-gastro-intestinale fistel

Patiënten kunnen een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van fistels wanneer zij met lenvatinib worden behandeld. In klinisch onderzoek en in het kader van post-marketingervaring zijn gevallen van fistelvorming of –vergroting in andere delen van het lichaam dan in maag of darmen (bijv. tracheale, tracheo-oesofageale, oesofageale of cutane fistels of fistels in de vrouwelijke geslachtsorganen) waargenomen. Verder werd pneumothorax gemeld, al dan niet met een duidelijk bewijs van een bronchopleurale fistel. Sommige van de gemelde fistels en pneumothoraxen deden zich voor in combinatie met tumorregressie of necrose. Een eerdere operatie en radiotherapie kunnen risicofactoren zijn die hiertoe bijdragen. Ook longmetastasen kunnen het risico op pneumothorax verhogen. Lenvatinib mag niet worden opgestart bij patiënten met een fistel om verergering ervan te voorkomen en lenvatinib moet definitief worden stopgezet bij patiënten met aantasting van het oesofageale of tracheobronchiale kanaal en met elke fistel van graad 4 (zie rubriek 4.2). Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van een dosisonderbreking of –verlaging bij de behandeling van andere voorvallen, maar in sommige gevallen is een verergering waargenomen en bijgevolg is voorzichtigheid geboden. Net zoals andere middelen die tot dezelfde groep behoren, kan lenvatinib een negatief effect hebben op het wondhelingsproces.

Verlenging van het QT-interval

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, is verlenging van het QT/QTc-interval met een hogere incidentie gemeld dan bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.8). Er moet regelmatig een electrocardiogram worden uitgevoerd bij alle patiënten en in het bijzonder bij diegenen met congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen of bradyaritmie en bij patiënten die geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, waaronder antiaritmica van klasse Ia en klasse III. Lenvatinib moet worden onderbroken in geval van verlenging van het QT-interval hoger dan 500 ms. Lenvatinib moet worden hervat bij een verlaagde dosis wanneer verlenging van het QT-interval is verminderd tot < 480 ms of de baselinewaarde.

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie verhogen het risico op verlenging van het QT-interval en daarom moeten elektrolytafwijkingen bij alle patiënten opgespoord en gecorrigeerd worden vóór aanvang van de behandeling. Tijdens de behandeling moet periodieke monitoring van ECG en elektrolyten (magnesium, kalium en calcium) worden overwogen. Calciumgehalten in het bloed moeten minstens maandelijks worden gecontroleerd en calcium moet zo nodig worden aangevuld tijdens behandeling met lenvatinib. Zo nodig moet de toediening van lenvatinib worden onderbroken of de dosis aangepast, afhankelijk van de ernst, aanwezigheid van wijzigingen in het ECG en het aanhouden van hypocalciëmie.

Verminderde suppressie van thyreoïdstimulerend hormoon / schildklierfunctiestoornis

Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, is hypothyroïdie gemeld (zie rubriek 4.8). De schildklierfunctie moet voor aanvang van en periodiek tijdens de behandeling met lenvatinib worden gecontroleerd. Hypothyroïdie moet worden behandeld volgens de standaard medische praktijk om de euthyreoïde status te handhaven.

Lenvatinib vermindert de exogene schildkliersuppressie (zie rubriek 4.8). De concentratie thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) moet op regelmatige basis gecontroleerd worden en de toediening van schildklierhormoon moet worden aangepast om de gewenste TSH-concentratie te bereiken op basis van het behandeldoel van de patiënt.

Diarree

Diarree is vaak gemeld bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, gewoonlijk vroeg in de loop van de behandeling (zie rubriek 4.8). Medische behandeling van diarree moet onmiddellijk worden ingesteld om dehydratie te voorkomen. Lenvatinib moet worden stopgezet in het geval dat diarree van graad 4 ondanks een medische behandeling aanhoudt.

Complicaties bij wondgenezing

Er zijn geen officiële onderzoeken uitgevoerd naar het effect van lenvatinib op wondgenezing. Bij patiënten die lenvatinib kregen, is vertraagde wondgenezing gemeld. Bij patiënten die ingrijpende chirurgische ingrepen ondergaan, dient een tijdelijke onderbreking van de behandeling met lenvatinib te worden overwogen. Er is beperkte klinische ervaring met het kiezen van het tijdstip voor het opnieuw beginnen met lenvatinib na een ingrijpende chirurgische ingreep. Derhalve dient de beslissing over hervatting van de behandeling met lenvatinib na een ingrijpende chirurgische ingreep te worden gebaseerd op klinische beoordeling ten aanzien van voldoende wondgenezing.

Osteonecrose van de kaak (ONJ)

Er zijn gevallen van ONJ gemeld bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib. Sommige gevallen zijn gemeld bij patiënten die eerder of gelijktijdig werden behandeld met antiresorptieve bottherapie en/of andere angiogeneseremmers, bijvoorbeeld bevacizumab, TKI of mTOR-remmers. Voorzichtigheid moet daarom worden geboden wanneer lenvatinib gelijktijdig met of volgend op antiresorptieve therapie en/of andere angiogeneseremmers wordt gebruikt.

Invasieve tandheelkundige behandelingen zijn een bekende risicofactor. Voorafgaand aan behandeling met lenvatinib moet een tandheelkundig onderzoek en toepasselijke preventieve tandheelkunde worden overwogen. Bij patiënten die eerder intraveneuze bisfosfonaten hebben gekregen of dit momenteel krijgen, dienen invasieve tandheelkundige behandelingen zo mogelijk te worden vermeden (zie rubriek 4.8).

Speciale populaties

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over patiënten die een andere etnische afkomst hebben dan blank of Aziatisch en over patiënten ≥ 75 jaar. Lenvatinib moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt aangezien lenvatinib minder goed verdragen wordt door Aziatische en oudere patiënten (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lenvatinib onmiddellijk na sorafenib of andere behandelingen tegen kanker en er kan een potentieel risico op bijkomende toxiciteit bestaan, tenzij een gepaste wash-outperiode wordt ingelast tussen de behandelingen. In klinisch onderzoek bedroeg de minimale wash-outperiode 4 weken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op lenvatinib

Chemotherapeutica

Gelijktijdige toediening van lenvatinib, carboplatine en paclitaxel heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van elk van deze 3 stoffen. Bovendien werd bij patiënten met NCC de farmacokinetiek van lenvatinib niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van everolimus.

Effect van lenvatinib op andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraten

Een klinisch onderzoek naar de geneesmiddeleninteracties bij kankerpatiënten toonde aan dat de plasmaconcentraties van midazolam (een gevoelig CYP3A- en Pgp-substraat) niet veranderden in de aanwezigheid van lenvatinib. Bovendien werd bij patiënten met NCC de farmacokinetiek van everolimus niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van lenvatinib. Er wordt dan ook geen significante geneesmiddeleninteractie verwacht tussen lenvatinib en andere CYP3A4/Pgp-substraten.

Orale anticonceptiva

Het is momenteel niet bekend of lenvatinib de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen en daarom moeten vrouwen die orale hormonale anticonceptiva gebruiken een bijkomende barrièremethode toepassen (zie rubriek 4.6).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vermijden om zwanger te worden en moeten zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minstens één maand na de behandeling met lenvatinib. Het is momenteel niet bekend of lenvatinib de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen en daarom moeten vrouwen die orale hormonale anticonceptiva gebruiken een bijkomende barrièremethode toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lenvatinib bij zwangere vrouwen. Lenvatinib was embryotoxisch en teratogeen bij toediening aan ratten en konijnen (zie rubriek 5.3).

Lenvatinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is en na zorgvuldige overweging van het belang voor de moeder en het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lenvatinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Lenvatinib en zijn metabolieten worden in de melk van ratten uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en daarom is lenvatinib gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De effecten bij de mens zijn niet bekend. Testiculaire en ovariële toxiciteit zijn echter waargenomen bij ratten, honden en apen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lenvatinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vanwege bijwerkingen zoals vermoeidheid en duizeligheid. Patiënten die deze symptomen ervaren, moeten voorzichtig zijn wanneer zij voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van lenvatinib is gebaseerd op samengevoegde gegevens afkomstig van 497 patiënten met NCC die werden behandeld met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab, onder andere in onderzoek 307 (CLEAR); samengevoegde gegevens afkomstig van 623 patiënten met NCC die werden behandeld met lenvatinib in combinatie met everolimus: 458 patiënten met DTC en 496 patiënten met HCC die werden behandeld met lenvatinib als monotherapie.

Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab bij NCC

Het veiligheidsprofiel van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab is gebaseerd op gegevens van 497 patiënten met NCC. De vaakst gemelde bijwerkingen (die bij $\geq 30\%$ van de patiënten voorkwamen) waren diarree (61,8%), hypertensie (51,5%), vermoeidheid (47,1%), hypothyroïdie (45,1%), verminderde eetlust (42,1%), nausea (39,6%), stomatitis (36,6%), proteïnurie (33,0%), dysfonie (32,8%) en artralgie (32,4%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (graad ≥ 3) ($\geq 5\%$) waren hypertensie (26,2%), verhoogd lipase (12,9%), diarree (9,5%), proteïnurie (8,0%), verhoogd amylase (7,6%), gewichtsverlies (7,2%) en vermoeidheid (5,2%).

Bij 33,4% van de patiënten moest de toediening van lenvatinib, pembrolizumab of beide geneesmiddelen worden stopgezet vanwege een ernstige bijwerking; lenvatinib bij 23,7% en beide geneesmiddelen bij 12,9%. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 1\%$) die tot stopzetting van lenvatinib, pembrolizumab of beide geneesmiddelen leidden, waren myocardinfarct (2,4%), diarree (2,0%), proteïnurie (1,8%) en rash (1,4%). Bijwerkingen die in de meeste gevallen leidden tot stopzetting van de toediening van lenvatinib ($\geq 1\%$), waren myocardinfarct (2,2%), proteïnurie (1,8%) en diarree (1,0%).

Bij 80,1% van de patiënten moest de dosering van lenvatinib, pembrolizumab of beide geneesmiddelen worden onderbroken vanwege een bijwerking; de toediening van lenvatinib werd onderbroken bij 75,3% van de patiënten en de toediening van beide geneesmiddelen bij 38,6%. Bij 68,4% van de patiënten werd de dosis lenvatinib verlaagd. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$) die een dosisverlaging of onderbreking van lenvatinib tot gevolg hadden, waren diarree (25,6%), hypertensie (16,1%), proteïnurie (13,7%), vermoeidheid (13,1%), verminderde eetlust (10,9%), palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPE) (10,7%), nausea (9,7%), asthenie (6,6%), stomatitis (6,2%), verhoogd lipase (5,6%) en braken (5,6%).

Lenvatinib in combinatie met everolimus bij NCC

Het veiligheidsprofiel van lenvatinib in combinatie met everolimus is gebaseerd op gegevens afkomstig van 623 patiënten.

De frequentst gemelde bijwerkingen (die bij $\geq 30\%$ van de patiënten voorkwamen) waren diarree (69,0%), vermoeidheid (41,9%), hypertensie (41,7%), verminderde eetlust (41,6%), stomatitis (40,6%), nausea (38,8%), proteïnurie (34,2%), braken (32,7%) en gewichtsverlies (31,3%).

De meest voorkomende ernstige (graad ≥ 3) bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren hypertensie (19,3%), diarree (13,8%), proteïnurie (8,8%), vermoeidheid (7,1%), verminderde eetlust (6,3%) en gewichtsverlies (5,8%).

Stopzetting van lenvatinib, everolimus of beide vanwege een bijwerking trad op bij 27,0% van de patiënten; 21,7% voor lenvatinib en 18,7% voor beide geneesmiddelen. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 1\%$) die leidden tot stopzetting van lenvatinib, everolimus of beide waren proteïnurie (2,7%), diarree (1,0%) en verminderde eetlust (1,0%). De bijwerking die het vaakst leidde tot stopzetting van lenvatinib ($\geq 1\%$) was proteïnurie (2,1%).

Dosisonderbrekingen van lenvatinib, everolimus of beide vanwege een bijwerking traden op bij 82,2% van de patiënten; bij patiënten bij wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, werd lenvatinib bij 74,3% en beide geneesmiddelen bij 71,9% van de patiënten onderbroken. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$) die leidden tot dosisverlaging of onderbreking van lenvatinib waren diarree (30,4%), vermoeidheid (15,3%), proteïnurie (14,7%), verminderde eetlust (13,4%), stomatitis (13,2%), nausea (10,9%), braken (10,2%), hypertensie (9,2%), asthenie (7,9%), verlaagd aantal bloedplaatjes (5,7%) en gewichtsverlies (5,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 4 zijn de bijwerkingen vermeld die werden waargenomen in klinische onderzoeken en die werden gemeld bij het gebruik van lenvatinib na het in de handel brengen. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze kunnen optreden bij gebruik van lenvatinib of bij afzonderlijk gebruik van de componenten van de combinatietherapie, kunnen ook optreden tijdens een combinatietherapie met deze geneesmiddelen, zelfs als deze bijwerkingen niet zijn gemeld in klinische onderzoeken met de combinatietherapie.

Zie de SmPC van de respectieve componenten van de combinatietherapie voor aanvullende veiligheidsinformatie bij het toedienen van lenvatinib in een combinatietherapie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib

Stelsel/ orgaanklasse (MedDRA-terminologie)	Lenvatinib als monotherapie	Combinatie met everolimus	Combinatie met pembrolizumab
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Zeer vaak	Urinegeweginfectie		
Vaak		Urinegeweginfectie	Urinegeweginfectie
Soms	Perineaal abces	Perineaal abces	Perineaal abces
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	Trombocytopenie [‡] Lymfopenie [‡] Leukopenie [‡] Neutropenie [‡]	Trombocytopenie [‡] Lymfopenie [‡] Leukopenie [‡] Neutropenie [‡]	Trombocytopenie [‡] Lymfopenie [‡] Leukopenie [‡] Neutropenie [‡]
Soms	Miltinfarct		
Endocriene aandoeningen			
Zeer vaak	Hypothyroïdie* TSH in het bloed verhoogd*, ‡	Hypothyroïdie* TSH in het bloed verhoogd*, ‡	Hypothyroïdie* TSH in het bloed verhoogd*, ‡
Vaak			Bijnierinsufficiëntie
Soms	Bijnierinsufficiëntie	Bijnierinsufficiëntie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	Hypocalciëmie*, ‡ Hypokaliëmie [‡] Hypomagnesiëmie [‡] Hypercholesterolemie [‡] Gewichtsverlies Verminderde eetlust	Hypocalciëmie [‡] Hypokaliëmie [‡] Hypomagnesiëmie [‡] Hypercholesterolemie*, ‡ Gewichtsverlies Verminderde eetlust	Hypocalciëmie [‡] Hypokaliëmie [‡] Hypomagnesiëmie [‡] Hypercholesterolemie*, ‡ Gewichtsverlies Verminderde eetlust
Vaak	Dehydratie	Dehydratie	Dehydratie
Psychische stoornissen			
Zeer vaak	Insomnia	Insomnia	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Duizeligheid Hoofdpijn Dysgeusie	Hoofdpijn Dysgeusie	Duizeligheid Hoofdpijn Dysgeusie
Vaak	Cerebrovasculair accident [†]	Duizeligheid	
Soms	Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom Monoparese Transient ischaemic attack	Cerebrovasculair accident [†] Transient ischaemic attack	Cerebrovasculair accident Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom Transient ischaemic attack
Hartaandoeningen			
Vaak	Myocardinfarct ^{a, †} Hartfalen Verlengd QT op electrocardiogram Verminderde ejectiefractie	Myocardinfarct ^{a, †} Hartfalen Verlengd QT op electrocardiogram	Myocardinfarct ^a Verlengd QT op electrocardiogram
Soms		Verminderde ejectiefractie	Hartfalen [†] Verminderde ejectiefractie
Bloedvataandoeningen			
Zeer vaak	Hemorragie ^{b, *, †} Hypertensie ^{c, *} Hypotensie	Hemorragie ^{b, *, †} Hypertensie ^{c, *}	Hemorragie ^{b, *, †} Hypertensie ^{c, *}
Vaak		Hypotensie	Hypotensie
Niet bekend	Aneurysma's en arteriële dissecties	Aneurysma's en arteriële dissecties	Aneurysma's en arteriële dissecties

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA- terminologie)	Lenvatinib als monotherapie	Combinatie met everolimus	Combinatie met pembrolizumab
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Zeer vaak	Dysfonie	Dysfonie	Dysfonie
Vaak	Longembolie [†]	Longembolie Pneumothorax	Longembolie
Soms	Pneumothorax		Pneumothorax
Maag-darmstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Diarree*	Diarree*	Diarree*
	Gastro-intestinale en abdominale pijn ^d	Gastro-intestinale en abdominale pijn ^d	Gastro-intestinale en abdominale pijn ^d
	Braken	Braken	Braken
	Nausea	Nausea	Nausea
	Orale ontsteking ^e	Orale ontsteking ^e	Orale ontsteking ^e
	Orale pijn ^f	Orale pijn ^f	Orale pijn ^f
	Constipatie	Constipatie	Constipatie
	Dyspepsie	Dyspepsie	Dyspepsie
Droge mond Lipase verhoogd [‡] Amylase verhoogd [‡]	Lipase verhoogd [‡] Amylase verhoogd [‡]	Lipase verhoogd [‡] Amylase verhoogd [‡]	Droge mond Lipase verhoogd [‡] Amylase verhoogd [‡]
Vaak	Anale fistel Flatulentie	Droge mond Flatulentie	Pancreatitis ^g Colitis Flatulentie
Soms	Pancreatitis ^g Colitis	Pancreatitis ^g Anale fistel Colitis	Anale fistel
Lever- en galaandoeningen			
Zeer vaak	Bilirubine in het bloed verhoogd ^{*, ‡} Hypoalbuminemie ^{*, ‡} Alanine- aminotransferase verhoogd ^{*, ‡} Aspartaat- aminotransferase verhoogd ^{*, ‡} Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd [‡] Gamma- glutamyltransferase verhoogd [‡]	Hypoalbuminemie ^{*, ‡} Alanine- aminotransferase verhoogd [‡] Aspartaat- aminotransferase verhoogd [‡] Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd [‡]	Bilirubine in het bloed verhoogd [‡] Hypoalbuminemie [‡] Alanineaminotransferase verhoogd [‡] Aspartaataminotransferase verhoogd [‡] Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd [‡]
Vaak	Leverfalen ^{h, †} Hepatische encefalopathie ^{i, †} Cholecystitis Abnormale leverfunctie	Cholecystitis Abnormale leverfunctie Gamma- glutamyltransferase verhoogd Bilirubine in het bloed verhoogd ^{*, ‡}	Cholecystitis Abnormale leverfunctie Gammaglutamyltransferase verhoogd
Soms	Hepatocellulair letsel en hepatitis ^j	Leverfalen ^{h, †} Hepatische encefalopathie ⁱ	Leverfalen ^{h, †} Hepatische encefalopathie ⁱ Hepatocellulair letsel en hepatitis ^j
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Zeer vaak	Palmoplantair erythrodysesthesie- syndroom Rash Alopecia	Palmoplantair erythrodysesthesie- syndroom Rash	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom Rash
Vaak	Hyperkeratose	Alopecia	Hyperkeratose Alopecia
Soms		Hyperkeratose	

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA-terminologie)	Lenvatinib als monotherapie	Combinatie met everolimus	Combinatie met pembrolizumab
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Zeer vaak	Rugpijn	Rugpijn	Rugpijn
	Artralgie	Artralgie	Artralgie
	Myalgie		Myalgie
	Pijn in de ledematen		Pijn in de ledematen
	Skeletspierstelselpijn		Skeletspierstelselpijn
Vaak		Myalgie Pijn in de ledematen Skeletspierstelselpijn	
Soms	Osteonecrose van de kaak	Osteonecrose van de kaak	
Nier- en urinewegaandoeningen			
Zeer vaak	Proteïnurie*	Proteïnurie*	Proteïnurie*
	Bloedcreatinine verhoogd‡	Bloedcreatinine verhoogd‡	Bloedcreatinine verhoogd‡
Vaak	Nierfalen ^{k, *, †} Nierfunctiestoornis* Bloedureum verhoogd	Nierfalen ^{k, *, †} Nierfunctiestoornis* Bloedureum verhoogd	Nierfalen ^{k, *} Bloedureum verhoogd
	Soms	Nefrotisch syndroom	Nefrotisch syndroom Nierfunctiestoornis*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	Vermoeidheid Asthenie Perifeer oedeem	Vermoeidheid Asthenie Perifeer oedeem	Vermoeidheid Asthenie Perifeer oedeem
	Vaak	Malaise	Malaise
Soms	Gestoorde genezing	Gestoorde genezing Niet-gastro-intestinale fistel ^l	Gestoorde genezing Niet-gastro-intestinale fistel ^l
Niet bekend	Niet-gastro-intestinale fistel ^l		

§: De frequenties van de bijwerkingen die worden vermeld in tabel 4, zijn mogelijk niet volledig toe te wijzen aan alleen lenvatinib, maar kunnen bijdragen bevatten van de onderliggende ziekte of van andere geneesmiddelen in een combinatie.

*: Zie rubriek 4.8 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' voor meer karakteristieken.

†: Omvat ook gevallen met een fatale afloop.

‡: Frequentie op basis van laboratoriumgegevens.

De volgende termen zijn gecombineerd:

a: Myocardinfarct omvat myocardinfarct en acuut myocardinfarct.

b: Omvat alle hemorragietermen:

De volgende hemorragietermen traden op bij 5 of meer patiënten met NCC die behandeld werden met lenvatinib plus pembrolizumab: epistaxis, hematurie, kneuzing, bloedend tandvlees, rectale bloeding, hemoptoë, ecchymose en hematochezie.

c: Hypertensie omvat hypertensie, hypertensieve crisis, verhoogde diastolische bloeddruk, orthostatische hypertensie en verhoogde bloeddruk.

d: Gastro-intestinale en abdominale pijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, onderbuikpijn, bovenbuikpijn, abdominale gevoeligheid, epigastrisch ongemak en gastro-intestinale pijn.

e: Orale ontsteking omvat afteuze stomatitis, aften, gingiva-erosie, tandvleesulcus, orale mucosablaarvorming, stomatitis, glossitis, mondulceratie en slijmvliesontsteking.

f: Orale pijn omvat orale pijn, glossodynie, gingiva-pijn, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn en ongemak van de tong.

g: Pancreatitis omvat pancreatitis en acute pancreatitis.

h: Leverfalen omvat leverfalen, acuut leverfalen en chronisch leverfalen.

i: Hepatische encefalopathie omvat hepatische encefalopathie, hepatisch coma, metabole encefalopathie en encefalopathie.

j: Hepatocellulair letsel en hepatitis omvat geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, hepatische steatose en cholestatisch leverletsel.

k: Nierfalen omvat acuut prerenaal falen, nierfalen, acuut nierfalen, acuut nierletsel en niertubulusnecrose.

l: Niet-gastro-intestinale fistel omvat gevallen van fistels buiten de maag en darmen, zoals een luchtpijpfistel, tracheo-oesofageale fistel, oesofageale fistel, cutane fistel of fistel aan het vrouwelijke geslachtsorgaan.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypertensie (zie rubriek 4.4)

In CLEAR (zie rubriek 5.1) werd hypertensie gemeld bij 56,3% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en pembrolizumab en bij 42,6% van de patiënten in de groep die met sunitinib werd behandeld. De voor de blootstelling gecorrigeerde frequentie van het optreden van hypertensie was 0,65 episoden per patiëntjaar in de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, en 0,73 episoden per patiëntjaar in de met sunitinib behandelde groep. Bij patiënten die met lenvatinib en pembrolizumab werden behandeld, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen 0,7 maanden. Reacties van graad 3 of hoger deden zich voor bij 28,7% van de patiënten in de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, en bij 19,4% van de patiënten in de met sunitinib behandelde groep. Bij 16,8% van de patiënten met hypertensie werd de dosis lenvatinib aangepast (dosisonderbreking bij 9,1% en dosisverlaging bij 11,9%). Bij 0,9% van de patiënten leidde hypertensie tot een definitieve stopzetting van de behandeling met lenvatinib.

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd hypertensie gemeld bij 42,5% van de patiënten (de incidentie van graad 3- of graad 4-hypertensie was 19,7%). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 9,8% van de patiënten met hypertensie dosis aanpassingen van lenvatinib (5,3% dosisverlaging en 6,2% dosisonderbreking). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 0,9% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen van hypertensie bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 0,5 maanden.

Proteïnurie (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd proteïnurie gemeld bij 34,8% van de patiënten (9,0% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 15,1% van de patiënten met proteïnurie dosis aanpassingen van lenvatinib (9,6% dosisverlaging en 9,8% dosisonderbreking). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 2,1% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen van proteïnurie bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 1,4 maanden.

Nierfalen en nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd nierfalen gemeld bij 1,3% van de patiënten (0,6% was graad ≥ 3) en 5,3% ontwikkelde acuut nierfalen (2,7% was graad ≥ 3). Niercomplicaties werden gemeld bij 17,2% van de patiënten (4,3% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 5,5% van de patiënten met niercomplicaties dosis aanpassingen van lenvatinib (2,3% dosisverlaging en 4,0% dosisonderbreking). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 1,9% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen van niercomplicaties bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 3,5 maanden.

Hartfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werden hartfunctiestoornissen gemeld bij 3,5% van de patiënten (1,8% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 0,9% van de patiënten met hartfunctiestoornissen dosis aanpassingen van lenvatinib (0,4% dosisverlaging en 0,8% dosisonderbreking). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 0,6% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen van hartfunctiestoornissen bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 3,6 maanden.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)/reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd er 1 voorval van PRES (graad 2) gemeld. Dit voorval deed zich voor na een behandeling van 1,3 maanden. Er waren geen dosisaanpassingen of stopzetting van de dosis vereist.

Hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4)

In CLEAR (zie rubriek 5.1) waren de vaakst gemelde levergerelateerde bijwerkingen in de behandelingsgroep met lenvatinib en pembrolizumab verhogingen van leverenzymwaarden, waaronder een verhoging van alanineaminotransferase (11,9%), aspartaataminotransferase (11,1%) en bilirubine in het bloed (4,0%). In de met sunitinib behandelde groep traden vergelijkbare voorvallen op, en wel met een frequentie van respectievelijk 10,3%, 10,9% en 4,4%. De mediane tijd tot de eerste symptomen van leverproblemen bedroeg 3,0 maanden (alle graden) in de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, en 0,7 maanden in de met sunitinib behandelde groep. De voor de blootstelling gecorrigeerde frequentie van hepatotoxiciteitsvoorvallen was 0,39 episoden per patiëntjaar in de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, en 0,46 episoden per patiëntjaar in de met sunitinib behandelde groep. Levergerelateerde reacties van graad 3 traden op bij 9,9% van de patiënten die met lenvatinib en pembrolizumab werden behandeld, en bij 5,3% van de met sunitinib behandelde patiënten. Levergerelateerde reacties leidden bij respectievelijk 8,5% en 4,3% van de patiënten tot een onderbreking respectievelijk verlaging van de dosis lenvatinib en bij 1,1% van de patiënten tot een definitieve stopzetting van de behandeling met lenvatinib.

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus waren de vaakst gemelde levergerelateerde bijwerkingen verhogingen van leverenzymen, waaronder verhogingen van alanineaminotransferase (11,9%), aspartaataminotransferase (11,4%) en gammaglutamyltransferase (2,7%). Levergerelateerde bijwerkingen van graad 3 traden op bij 6,1% van de patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus. Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 6,0% van de patiënten met hepatotoxiciteit dosisaanpassingen van lenvatinib (2,8% dosisverlaging en 4,2% dosisonderbreking). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 0,9% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen van levergerelateerde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 1,8 maanden.

Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.4)

In CLEAR (zie rubriek 5.1) meldde 5,4% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en pembrolizumab arteriële trombo-embolische voorvallen (waarvan 3,7% van graad ≥ 3), vergeleken met 2,1% van de patiënten in de groep die met sunitinib werd behandeld (waarvan 0,6% van graad ≥ 3). Geen van de gevallen was fataal. De voor de blootstelling gecorrigeerde frequentie van arteriële trombo-embolische voorvallen was 0,04 episoden per patiëntjaar in de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, en 0,02 episoden per patiëntjaar in de met sunitinib behandelde groep. Het vaakst gemelde arteriële trombo-embolische voorval in de met lenvatinib en pembrolizumab behandelde groep was een myocardinfarct (3,4%). In de met sunitinib behandelde groep deed zich één geval (0,3%) van een myocardinfarct voor. De mediane tijd tot de eerste symptomen van een arterieel trombo-embolisch voorval bedroeg 10,4 maanden in de met lenvatinib en pembrolizumab behandelde groep.

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werden arteriële trombo-embolische complicaties gemeld bij 2,7% van de patiënten (2,2% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 0,6% van de patiënten met arteriële trombo-embolische complicaties dosisaanpassingen van lenvatinib (0,6% dosisonderbreking). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 1,5% van de patiënten. De vaakst gemelde arteriële trombo-embolische complicatie in de groep die werd behandeld met lenvatinib plus everolimus was myocardinfarct (1,3%). De mediane tijd tot de

eerste symptomen van arteriële trombo-embolische complicaties bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 6,8 maanden.

Hemorragie (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werden hemorragieën gemeld bij 28,6% van de patiënten (3,2% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 4,9% van de patiënten met hemorragieën geneesmiddelaanpassingen van lenvatinib (4,2% dosisonderbreking en 0,8% dosisverlaging). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 0,6% van de patiënten. De vaakst gemelde hemorragieën in de groep die werd behandeld met lenvatinib plus everolimus waren epistaxis (19,4%) en hematurie (4,2%). De mediane tijd tot de eerste symptomen van hemorragieën bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 1,9 maanden.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4, Verlenging van het QT-interval)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd hypocalciëmie gemeld bij 4,8% van de patiënten (1,1% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 0,8% van de patiënten met hypocalciëmie dosisaanpassingen van lenvatinib (0,6% dosisonderbreking en 0,4% dosisverlaging). Dit leidde bij geen van de patiënten tot permanente stopzetting van de behandeling. De mediane tijd tot de eerste symptomen van hypocalciëmie bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 2,9 maanden.

Maag-darmperforatie en fistelvorming (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werden maag-darmperforaties gemeld bij 3,7% van de patiënten (2,9% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 2,1% van de patiënten met maag-darmperforaties dosisaanpassingen van lenvatinib (1,5% dosisonderbreking en 0,6% dosisverlaging). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 1,1% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen van maag-darmperforaties bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 3,6 maanden.

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd fistelvorming gemeld bij 1,0% van de patiënten (0,5% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 0,8% van de patiënten met maag-darmperforaties dosisaanpassingen van lenvatinib (0,8% dosisonderbreking). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 0,4% van de patiënten. De mediane tijd tot de eerste symptomen van fistelvorming bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 3,7 maanden.

Niet-gastro-intestinale fistels (zie rubriek 4.4)

Het gebruik van lenvatinib is in verband gebracht met gevallen van fistels, waaronder reacties met de dood als gevolg. Meldingen van fistels in delen van het lichaam buiten maag of darmen zijn bij verschillende indicaties waargenomen. Reacties werden op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling gemeld, variërend van twee weken tot meer dan 1 jaar na het begin van de behandeling met lenvatinib, met een mediane latentie van ongeveer 3 maanden.

Verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werden toenames van het QTcF-interval groter dan 60 ms gemeld bij 9,8% van de patiënten. Bij 3,3% van de patiënten die werden behandeld met lenvatinib en everolimus was de QTc-interval groter dan 500 ms. De mediane tijd tot de eerste symptomen van verlenging van het QT-interval bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 3,0 maanden.

Verhoogde concentratie thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed/hypothyroïdie (zie rubriek 4.4)

In CLEAR (zie rubriek 5.1) trad hypothyroïdie op bij 47,2% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en pembrolizumab en bij 26,5% van de patiënten in de met sunitinib behandelde groep. De voor de blootstelling gecorrigeerde frequentie van het optreden van hypothyroïdie was 0,39 episoden per patiëntjaar in de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, en 0,33 episoden per patiëntjaar in de met sunitinib behandelde groep. In het algemeen waren de meeste voorvallen van hypothyroïdie in de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, van graad 1 of 2. Hypothyroïdie van graad 3 werd gemeld bij 1,4% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en pembrolizumab, en bij geen van de patiënten in de met sunitinib behandelde groep. Op baseline had 90% van de patiënten in de met lenvatinib en pembrolizumab behandelde groep en 93,1% van de patiënten in de met sunitinib behandelde groep een TSH-waarde \leq de bovengrens van normaal. Een verhoging in TSH $>$ de bovengrens van normaal werd na baseline waargenomen bij 85,0% van de met lenvatinib en pembrolizumab behandelde patiënten en bij 65,6% van de met sunitinib behandelde patiënten. In de groep die met lenvatinib en pembrolizumab werd behandeld, leidden voorvallen van hypothyroïdie bij 2,6% van de patiënten tot een aanpassing van de dosis lenvatinib (verlaging of onderbreking) en bij 1 patiënt tot stopzetting van de behandeling met lenvatinib.

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd hypothyroïdie gemeld bij 24,1% van de patiënten. Over het algemeen was de meerderheid van de gevallen van hypothyroïdie graad 1 of 2. Graad 3 hypothyroïdie werd gemeld bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus. De mediane tijd tot de eerste symptomen van hypothyroïdie bij patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus was 2,7 maanden. Bij baseline had 83,0% van de patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus TSH-waarden \geq bovengrens van normaal. Verhogingen van TSH $>$ bovengrens van normaal werden post-baseline waargenomen bij 71,3% van de patiënten die werden behandeld met lenvatinib plus everolimus. Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, leidde hypothyroïdie bij 1,3% van de patiënten tot dosisaanpassingen van lenvatinib (0,4% dosisverlaging en 0,9% dosisonderbreking). Er zijn geen stopzettingen van de dosis gemeld.

Diarree (zie rubriek 4.4)

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus werd diarree gemeld bij 69,0% van de patiënten (13,8% was graad ≥ 3). Bij patiënten van wie gegevens over individuele geneesmiddelaanpassingen werden verzameld, had 30,4% van de patiënten dosisaanpassingen van lenvatinib (17,7% dosisonderbreking en 19,6% dosisverlaging). Dit leidde tot permanente stopzetting van de behandeling bij 0,6% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Andere speciale populaties

Ouderen

In CLEAR was de incidentie van proteïnurie bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) hoger dan bij jongere patiënten (< 65 jaar) ($\geq 10\%$ verschil).

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus hadden oudere patiënten (≥ 75 jaar) een hogere incidentie ($\geq 10\%$ verschil) van verlaagd aantal bloedplaatjes, gewichtsverlies, proteïnurie en hypertensie dan jongere patiënten (< 65 jaar).

Geslacht

In CLEAR was de incidentie van diarree hoger bij mannen dan bij vrouwen ($\geq 10\%$ verschil).

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus hadden vrouwen een hogere incidentie dan mannen ($\geq 10\%$ verschil) van nausea, braken, asthenie en hypertensie.

Etnische afkomst

In CLEAR was de incidentie van palmoplantair erythrodyesthesiesyndroom, proteïnurie en hypothyroïdie (waaronder een verhoging van het schildklierhormoon in bloed) hoger bij Aziatische patiënten dan bij blanke patiënten ($\geq 10\%$ verschil), terwijl de incidentie van vermoeidheid, nausea, artralgie, braken en asthenie hoger was bij blanke patiënten.

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus hadden Aziatische patiënten een hogere incidentie dan blanke patiënten ($\geq 10\%$ verschil) van hypothyroïdie, stomatitis, verlaagd aantal bloedplaatjes, proteïnurie, dysfonie, PPE en hypertensie. Blanke patiënten hadden een hogere incidentie van nausea, asthenie, vermoeidheid en hypercholesterolemie.

Hypertensie bij baseline

In CLEAR was de incidentie van proteïnurie hoger bij patiënten met hypertensie op baseline dan bij patiënten zonder hypertensie op baseline.

Diabetes bij baseline

In de samengevoegde NCC-populatie van patiënten die werd behandeld met lenvatinib en everolimus hadden patiënten met diabetes bij baseline een hogere incidentie ($\geq 10\%$ verschil) van proteïnurie dan patiënten zonder diabetes bij baseline.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een leverfunctiestoornis met NCC.

Nierfunctiestoornis

Bij NCC-patiënten die werden behandeld met lenvatinib en everolimus hadden patiënten met een nierfunctiestoornis bij baseline een hogere incidentie van trombocytopenie of verlaagd aantal bloedplaatjes dan patiënten met een normale nierfunctie.

Patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg

Bij NCC-patiënten die werden behandeld met lenvatinib en everolimus hadden patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 60 kg) een hogere incidentie ($\geq 10\%$ verschil) van verlaagd aantal bloedplaatjes en hypertensie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste doses lenvatinib die klinisch onderzocht werden, waren 32 mg en 40 mg per dag. Accidentele medicatiefouten die tot eenmalige doseringen van 40 tot 48 mg leidden, hebben zich in klinische onderzoeken ook voorgedaan. De bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen met deze doseringen waren hypertensie, nausea, diarree, vermoeidheid, stomatitis, proteïnurie, hoofdpijn en verslechtering van PPE. Er zijn ook gevallen van overdosering met lenvatinib gemeld waarbij eenmalige toedieningen van 6 tot 10 maal de aanbevolen dagelijkse dosis plaatsvonden. Deze gevallen gingen gepaard met bijwerkingen die overeenkwamen met het bekende veiligheidsprofiel van lenvatinib (d.w.z. nier- en hartfalen) of vonden zonder bijwerkingen plaats.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met lenvatinib. In geval van vermoedelijke overdosering moet de toediening van lenvatinib worden uitgesteld en, waar nodig, gepaste ondersteunende zorg worden geboden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX08

Werkingsmechanisme

Lenvatinib is een remmer van receptortyrosinekinase (RTK) die een selectief remmend effect heeft op de kinasewerking van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-receptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) en VEGFR3 (FLT4), naast andere aan proangiogene en oncogene metabolisme-gerelateerde RTK's waaronder de fibroblastgroeifactor (FGF)-receptoren FGFR1, 2, 3 en 4 en de receptoren voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF) PDGFR α , KIT en RET. In syngene muistumormodellen had lenvatinib een afname van tumorgeassocieerde macrofagen en een toename van geactiveerde cytotoxische T-cellen tot gevolg en liet lenvatinib een grotere antitumoractiviteit zien in combinatie met een monoklonaal anti-PD-1-antilichaam dan met beide behandelingen afzonderlijk.

De combinatie lenvatinib met everolimus toonde een verhoogde antiangiogene en antitumoractiviteit zoals blijkt uit de verminderde proliferatie van humane endotheelcellen, buisvorming en VEGF-signalering *in vitro* en een groter tumorvolume in xenograft-modellen van humane niercelkanker bij muizen dan elke stof afzonderlijk.

Hoewel het werkingsmechanisme voor hypertensie niet rechtstreeks onderzocht werd met lenvatinib, wordt verondersteld dat dit gemedieerd wordt door de remming van VEGFR2 in vasculaire endotheelcellen. Hoewel het werkingsmechanisme voor proteïnurie ook niet rechtstreeks onderzocht is, wordt verondersteld dat dit gemedieerd wordt door downregulatie van VEGFR1 en VEGFR2 in de podocyten van de glomerulus.

Het werkingsmechanisme voor hypothyroïdie is niet helemaal duidelijk.

Het werkingsmechanisme voor de verslechtering van hypercholesterolemie bij de combinatie van lenvatinib en everolimus is niet direct bestudeerd en is niet volledig opgehelderd.

Hoewel niet direct bestudeerd, wordt verondersteld dat het werkingsmechanisme voor de verergering van diarree met de combinatie van lenvatinib en everolimus gemedieerd wordt door de werkingsmechanismen van de individuele middelen: remming van VEGF/VEGFR en c-KIT door lenvatinib gekoppeld aan remming van mTOR/NHE3 door everolimus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Eerstelijnsbehandeling van patiënten met NCC (in combinatie met pembrolizumab)

De werkzaamheid van lenvatinib in combinatie met pembrolizumab werd onderzocht in onderzoek 307 (CLEAR), een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label onderzoek waaraan 1069 patiënten deelnamen met gevorderd NCC met een 'clear cell'-component waaronder andere histologische kenmerken, zoals een sarcomatoïde of papillair kenmerk, in de eerstelijnssetting. De patiënten werden opgenomen in het onderzoek ongeacht hun PD-L1-tumorexpressiestatus. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening waarvoor immuunsuppressie nodig is, kwamen niet in aanmerking voor deelname. De randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Noord-Amerika en West-Europa versus 'de rest van de wereld') en prognosegroep volgens het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (gunstige, intermediaire en slechte prognose).

De patiënten werden gerandomiseerd naar eenmaal daags 20 mg lenvatinib oraal in combinatie met elke 3 weken 200 mg pembrolizumab intraveneus (n = 355), of naar eenmaal daags 18 mg lenvatinib oraal in combinatie met eenmaal daags 5 mg everolimus oraal (n = 357), of naar eenmaal daags 50 mg sunitinib oraal gedurende 4 weken en vervolgens 2 weken geen behandeling (n = 357). Alle patiënten in de onderzoeksarm met lenvatinib en pembrolizumab begonnen met eenmaal daags 20 mg lenvatinib oraal. De mediane tijd tot de eerste dosisverlaging van lenvatinib bedroeg 1,9 maanden. De mediane gemiddelde dagelijkse dosis lenvatinib was 14 mg. De behandeling werd voortgezet tot er onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie optrad zoals werd beoordeeld door de onderzoeker en bevestigd door een onafhankelijke radiologische beoordelingscommissie (IRC) aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours versie 1.1 (RECIST 1.1). Het was toegestaan lenvatinib met pembrolizumab toe te dienen nadat er ziekteprogressie volgens de RECIST-definitie was opgetreden als de patiënt klinisch stabiel was en naar het oordeel van de onderzoeker daar klinisch voordeel van had. Pembrolizumab werd maximaal 24 maanden lang toegediend, maar de behandeling met lenvatinib kon ook na deze 24 maanden worden voortgezet. Er werd een beoordeling van de tumorstatus uitgevoerd op baseline en daarna om de 8 weken.

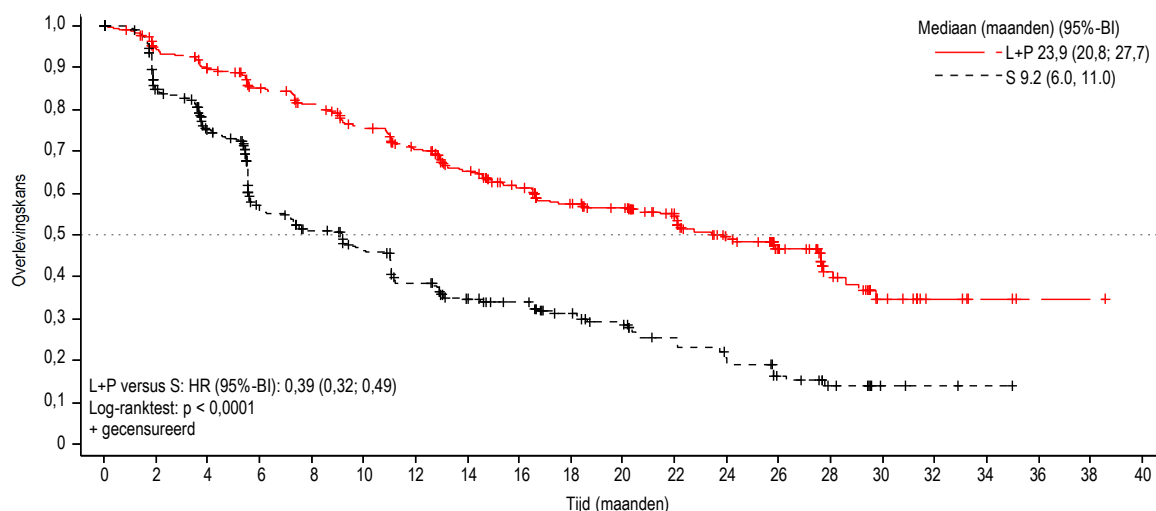
De kenmerken van de onderzoekspopulatie (355 patiënten in de arm met lenvatinib en pembrolizumab en 357 in de arm met sunitinib) waren: een mediane leeftijd van 62 jaar (bereik: 29 tot 88 jaar); 41% 65 jaar of ouder, 74% mannen; 75% blank, 21% Aziatisch, 1% zwart en 2% van een andere etnische afkomst; 17% van de patiënten had op baseline een KPS van 70 tot 80 en 83% van 90 tot 100; de verdeling van de patiënten volgens de IMDC-risicogroepen (International Metastatic RCC Database Consortium) was 33% gunstig, 56% intermediair en 10% slecht, en volgens de MSKCC-prognosegroepen had 27% een gunstige, 64% een intermediaire en 9% een slechte prognose. Bij 99% van de patiënten was metastatische ziekte aanwezig en bij 1% lokaal gevorderde ziekte. Veel voorkomende locaties van metastasen bij de patiënten waren de longen (69%), de lymfeklieren (46%) en het bot (26%).

De primaire maatstaf voor het werkzaamheidsresultaat was progressievrije overleving (progression free survival, PFS) op basis van RECIST 1.1 volgens de IRC. De belangrijkste secundaire maatstaven voor het werkzaamheidsresultaat omvatten de totale overleving (overall survival, OS) en het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR). De mediane duur van de behandeling met lenvatinib en pembrolizumab bedroeg 17,0 maanden. Lenvatinib in combinatie met pembrolizumab liet statistisch significante verbeteringen zien in progressievrije overleving, totale overleving en objectief responspercentage ten opzichte van sunitinib. De werkzaamheidsresultaten voor CLEAR worden weergegeven in tabel 5 en figuur 1, bij een mediane follow-up tijd voor de totale overleving van 26,5 maanden. De resultaten voor de progressievrije overleving waren consistent over de vooraf gespecificeerde subgroepen, de MSKCC-prognosegroepen en de PD-L1-tumorexpressiestatus. In tabel 6 worden de werkzaamheidsresultaten per MSKCC-prognosegroep weergegeven.

Tabel 5 Werkzaamheidsresultaten bij niercelcarcinoom volgens de IRC in CLEAR		
	20 mg lenvatinib met 200 mg pembrolizumab N = 355	50 mg sunitinib N = 357
Progressievrije overleving (PFS)*		
Aantal gevallen, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
Mediane PFS in maanden (95%-BI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazardratio (95%-BI) ^{b, c}	0,39 (0,32; 0,49)	
p-waarde ^c	< 0,0001	
Totale overleving (OS)		
Aantal overlijdens, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediane OS in maanden (95%-BI)	NR (33,6; NE)	NR (NE; NE)
Hazardratio (95%-BI) ^{b, c}	0,66 (0,49; 0,88)	
p-waarde ^c	0,0049	
Objectief responspercentage (bevestigd)		
Objectief responspercentage, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(95%-BI)	(66; 76)	(31; 41)
Aantal complete responsen (CR), n (%)	57 (16%)	15 (4%)
Aantal partiële responsen (PR), n (%)	195 (55%)	114 (32%)
p-waarde ^d	< 0,0001	
Duur van de respons		
Mediaan in maanden (bereik)	26 (1,6+; 36,8+)	15 (1,6+; 33,2+)
De tumorbeoordelingen werden gebaseerd op RECIST 1.1; alleen bevestigde responsen worden opgenomen in het objectieve responspercentage. Einddatum gegevens = 28 augustus 2020 BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet in te schatten; NR = niet bereikt		
* De primaire analyse van de progressievrije overleving omvatte censurering voor een nieuwe antikankerbehandeling. De resultaten voor de progressievrije overleving met en zonder censurering voor een nieuwe antikankerbehandeling waren consistent.		
a De kwartielen worden geschat met de Kaplan-Meier-methode.		
b De hazardratio wordt gebaseerd op een Cox Proportional Hazards-model met de behandelingsgroep als een factor; de Efron-methode wordt gebruikt voor gerelateerde gevallen.		
c Gestratificeerd naar geografische regio (regio 1: West-Europa en Noord-Amerika, regio 2: de rest van de wereld) en MSKCC-prognosegroep (gunstige, intermediaire en slechte prognose) in IxRS. P-waarde voor tweezijdig toetsen gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktest.		
d Normale p-waarde voor tweezijdig toetsen gebaseerd op de gestratificeerde CMH-test (Cochran-Mantel-Haenszel). Bij de eerdere, vooraf gespecificeerde, uiteindelijke analyse van het objectieve responspercentage (mediane follow-up-tijd van 17,3 maanden) werd een statistisch significante superioriteit bereikt voor het objectieve responspercentage bij het vergelijken van lenvatinib en pembrolizumab met sunitinib (oddsratio: 3,84 (95%-BI: 2,81; 5,26), p-waarde < 0,0001).		

De primaire analyse van de totale overleving werd niet gecorrigeerd voor navolgende therapieën.

Figuur 1 Kaplan-Meier-curven voor progressievrije overleving in CLEAR



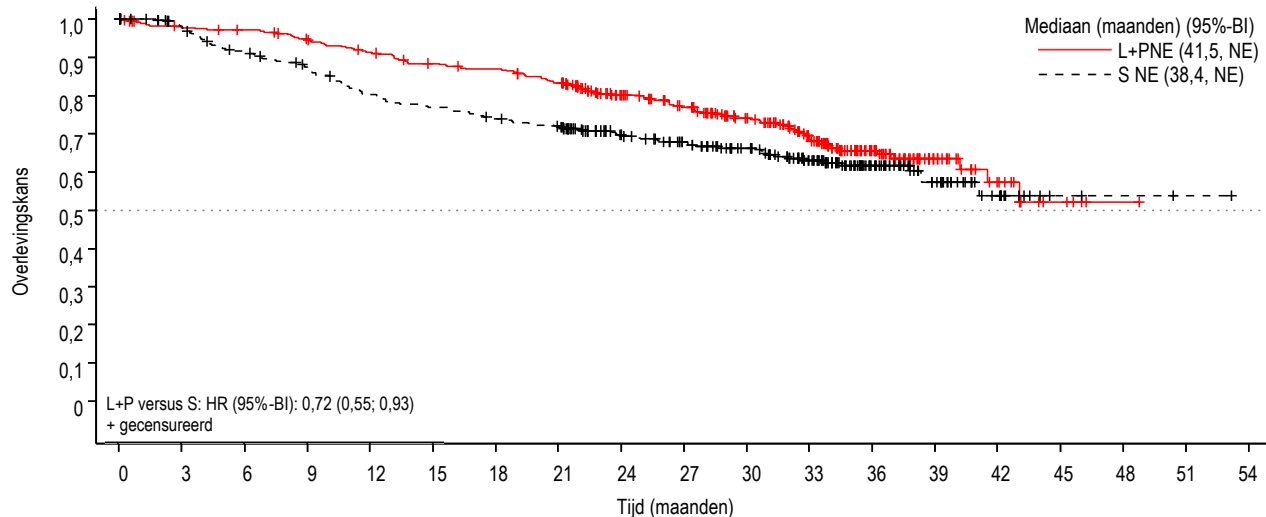
Aantal proefpersonen met risico

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

L+P = lenvatinib + pembrolizumab; S = sunitinib.
Einddatum gegevens: 28 augustus 2020

Er werd een bijgewerkte analyse van de totale overleving uitgevoerd toen patiënten die lenvatinib en pembrolizumab of sunitinib kregen, een mediane follow-up van 33,4 maanden hadden. De hazardratio was 0,72 (95%-BI: 0,55; 0,93) met 105/355 (30%) overlijdens in de arm met de combinatie en 122/357 (34%) overlijdens in de arm met sunitinib (zie figuur 2). Deze bijgewerkte analyse van de totale overleving werd niet gecorrigeerd voor navolgende therapieën.

Figuur 2 Kaplan-Meier-curven voor de totale overleving in CLEAR



Aantal proefpersonen met risico:

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

L+P = lenvatinib + pembrolizumab; S = sunitinib. NE = niet in te schatten.
Einddatum gegevens: 31 maart 2021

Het CLEAR-onderzoek was niet gepowerd om de werkzaamheid van de afzonderlijke subgroepen te evalueren. In tabel 6 worden de werkzaamheidsmaatstaven per MSKCC-prognosegroep weergegeven van de vooraf gespecificeerde primaire analyse en de bijgewerkte analyse voor de totale overleving.

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten in CLEAR per MSKCC-prognosegroep

	lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		sunitinib (N = 357)		lenvatinib + pembrolizumab versus sunitinib
	Aantal patiënten	Aantal gevallen	Aantal patiënten	Aantal gevallen	
Progressievrije overleving (PFS) volgens IRC^a					PFS HR (95%-BI)
Gunstig	96	39	97	60	0,36 (0,23; 0,54)
Intermediair	227	101	228	126	0,44 (0,34; 0,58)
Slecht	32	20	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Totale overleving (OS)^a					OS HR (95%-BI)
Gunstig ^b	96	11	97	13	0,86 (0,38; 1,92)
Intermediair	227	57	228	73	0,66 (0,47; 0,94)
Slecht	32	12	32	15	0,50 (0,23; 1,08)
Bijgewerkte OS^c					OS HR (95%-BI)
Gunstig ^b	96	17	97	17	1,00 (0,51; 1,96)
Intermediair	227	74	228	87	0,71 (0,52; 0,97)
Slecht	32	14	32	18	0,50 (0,25; 1,02)

^a Mediane follow-up 26,5 maanden (einddatum gegevens: 28 augustus 2020).

^b De interpretatie van de hazardratio wordt beperkt door het lage aantal gevallen (24/193 en 34/193).

^c Mediane follow-up 33,4 maanden (einddatum gegevens: 31 maart 2021).

Tweedelijnsbehandeling van patiënten met NCC (in combinatie met everolimus)

Onderzoek 205, een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label onderzoek, werd uitgevoerd ter bepaling van de veiligheid en werkzaamheid van lenvatinib alleen of in combinatie met everolimus toegediend bij patiënten met niet-reseceerbaar, gevorderd of gemetastaseerd NCC. Het onderzoek bestond uit een fase 1b-gedeelte voor dosisbepaling en een fase 2-gedeelte. Aan het fase 1b-gedeelte namen 11 patiënten deel die de combinatie van 18 mg lenvatinib en 5 mg everolimus kregen. Aan het fase 2-gedeelte namen in totaal 153 patiënten met niet-reseceerbaar, gevorderd of gemetastaseerd NCC deel na 1 eerdere VEGF-gerichte therapie. In totaal kregen 62 patiënten de combinatie lenvatinib en everolimus in de aanbevolen dosering. Bij de patiënten diende er onder meer sprake te zijn van een histologische bevestiging van predominant 'clear cell' NCC, radiologisch bewijs van ziekteprogressie volgens RECIST 1.1, één eerdere VEGF-gerichte therapie en een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* (PS) van 0 of 1.

De patiënten werden gerandomiseerd naar een van de 3 groepen: 18 mg lenvatinib plus 5 mg everolimus, 24 mg lenvatinib of 10 mg everolimus in een verhouding van 1:1:1. De patiënten werden gestratificeerd naar hemoglobinegehalte (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl voor mannen en $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl voor vrouwen) en gecorrigeerd serumcalcium (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl). De mediaan van de gemiddelde dagelijkse dosis per patiënt in de combinatiegroep bedroeg 13,5 mg lenvatinib (75,0% van de beoogde dosis van 18 mg) en 4,7 mg everolimus (93,6% van de beoogde dosis van 5 mg). Het uiteindelijke dosisniveau in de combinatiegroep was 18 mg voor 29% van de patiënten, 14 mg voor 31% van de patiënten, 10 mg voor 23% van de patiënten, 8 mg voor 16% van de patiënten en 4 mg voor 2% van de patiënten.

Van de 153 patiënten die werden gerandomiseerd, waren er 73% mannen, was de mediane leeftijd 61 jaar, was 37% 65 jaar of ouder, was 7% 75 jaar of ouder en was 97% blank. Bij 95% van de patiënten waren er metastasen aanwezig en bij 5% was er sprake van niet-reseceerbare, gevorderde ziekte. Alle patiënten hadden bij baseline een ECOG PS van ofwel 0 (55%) ofwel 1 (45%) met een gelijkaardige spreiding over de 3 behandelingsgroepen. Een ongunstig risico volgens het *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) werd waargenomen bij 39% van de patiënten in de groep met lenvatinib en everolimus, bij 44% in de groep die lenvatinib kreeg, en bij 38% in de groep die everolimus kreeg. Een ongunstig risico volgens het *International mRCC Database Consortium* (IMDC) werd waargenomen bij 20% van de patiënten in de groep met lenvatinib en everolimus, 23% in de groep met lenvatinib en 24% in de groep met everolimus. De mediane tijd van diagnose tot de eerste dosis bedroeg 32 maanden in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus, 33 maanden in de groep met lenvatinib en 26 maanden in de groep met everolimus. Alle patiënten waren behandeld met 1 eerdere VEGF-remmer; 65% met sunitinib, 23% met pazopanib, 4% met tivozanib, 3% met bevacizumab en 2% elk met sorafenib of axitinib.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid op basis van door de onderzoeker beoordeelde tumorrespons was de progressievrije overleving van de groep met lenvatinib plus everolimus vs. de groep met everolimus en van de groep met lenvatinib vs. de groep met everolimus. Andere uitkomstmaten voor de werkzaamheid omvatten de totale overleving en het door de onderzoeker beoordeelde objectieve responspercentage. De tumoren werden beoordeeld op basis van RECIST 1.1.

De groep met lenvatinib en everolimus vertoonde een statistisch significante en klinisch relevante verbetering in PFS vergeleken met de groep die everolimus kreeg (zie tabel 7 en figuur 3). Op basis van de resultaten van een verkennende post-hocanalyse bij een beperkt aantal patiënten per subgroup, was het positieve effect op PFS zichtbaar ongeacht welke eerdere VEGF-gerichte behandeling werd gebruikt: sunitinib (hazard-ratio [HR] = 0,356 [95%-BI: 0,188; 0,674] of andere behandelingen (HR = 0,350 [95%-BI: 0,148; 0,828])). De groep met lenvatinib vertoonde ook een verbetering in PFS vergeleken met de groep die everolimus kreeg. De totale overleving was langer in de groep met lenvatinib en everolimus (zie tabel 7 en figuur 4). Het onderzoek was niet gepowerd voor de OS-analyse.

Het behandelingseffect van de combinatie op PFS en ORR werd ook ondersteund door een retrospectieve, onafhankelijke, geblindeerde post-hocbeoordeling van scans. De groep met lenvatinib plus everolimus vertoonde een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering in PFS in vergelijking met de groep met everolimus. Resultaten voor ORR kwamen overeen met die van de beoordelingen van de onderzoekers, 35,3% in de groep met lenvatinib plus everolimus, met één volledige respons en 17 gedeeltelijke respons; geen enkele patiënt had een objectieve respons in de groep met everolimus ($P < 0,0001$) ten gunste van de groep met lenvatinib plus everolimus.

Tabel 7 Resultaten voor de werkzaamheid na één eerdere VEGF-gerichte therapie in NCC-onderzoek 205

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Progressievrije overleving (PFS)^a volgens beoordeling door de onderzoeker			
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Hazardratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. Everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -waarde lenvatinib + everolimus vs. Everolimus	0,0005	-	-
Progressievrije overleving (PFS)^a volgens retrospectieve onafhankelijke post-hocbeoordeling			
Mediane PFS-tijd in maanden (95%-BI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Hazardratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. Everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
<i>P</i> -waarde lenvatinib + everolimus vs. Everolimus	0,003	-	-
Totale overleving^c			
Aantal gevallen van overlijden, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediane OS in maanden (95%-BI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Hazardratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. Everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Objectief responspercentage n (%) volgens beoordeling door de onderzoeker			
Complete respons	1 (2)	0	0
Partiële respons	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objectief responspercentage	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabiele ziekte	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Duur van de respons, maanden, mediaan (95%-BI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

De tumorbeoordeling was gebaseerd op de RECIST 1.1-criteria. Einddatum gegevensverzameling = 13 juni 2014

De percentages zijn gebaseerd op het totaal aantal patiënten in de volledige analyseset binnen de relevante behandelingsgroep.

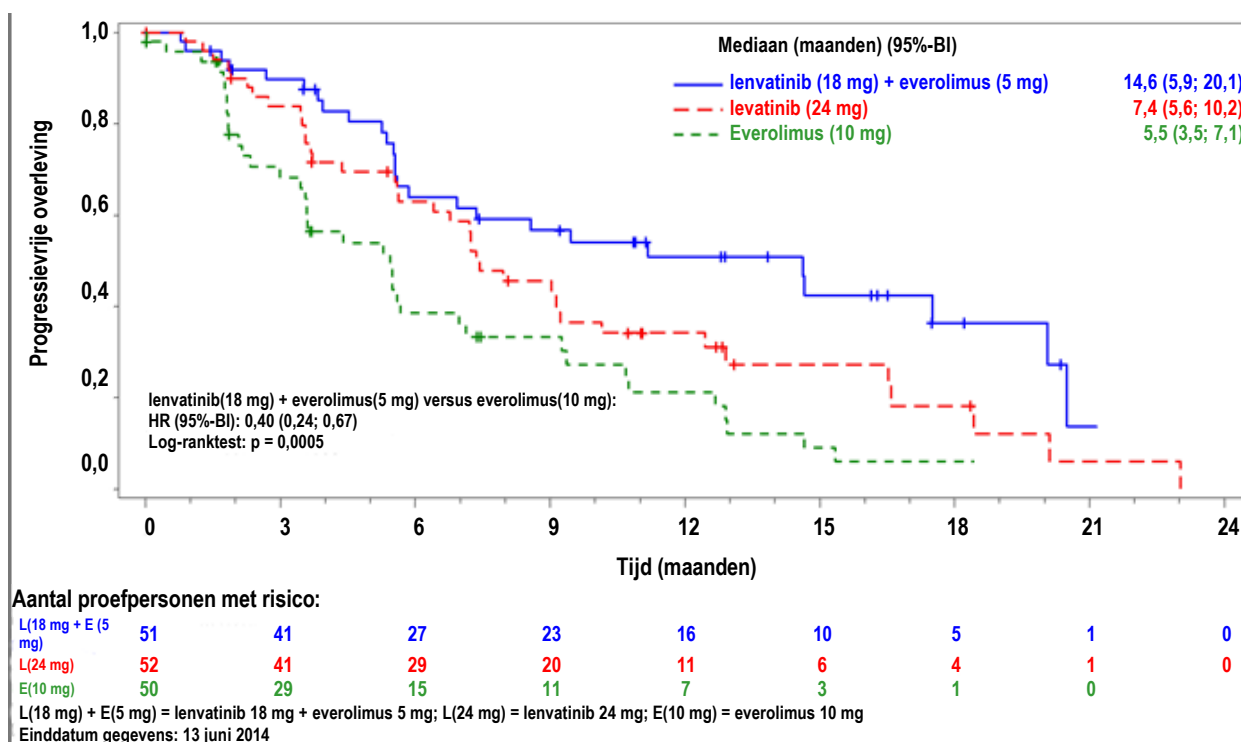
BI = betrouwbaarheidsinterval, NE = niet in te schatten

^aPuntschattingen zijn gebaseerd op de Kaplan-Meier-methode en 95%-BI's zijn gebaseerd op de Greenwood-formule met behulp van log-log-transformatie.

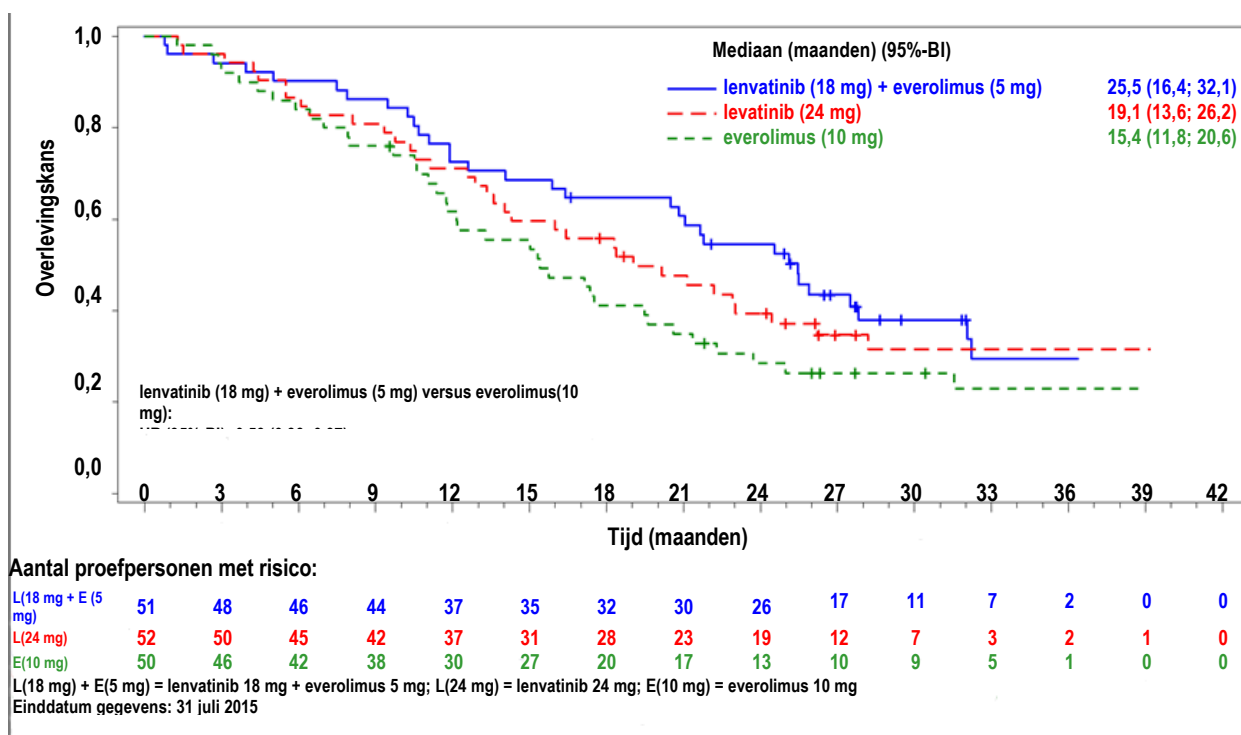
^bGestratificeerde hazardratio is gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel met behandeling als een covariaat en hemoglobine en gecorrigeerd serumcalcium als strata. De Efron-methode werd gebruikt voor correctie voor voorvallen die samenhangen.

^cEinddatum gegevensverzameling = 31 juli 2015

Figuur 3: Kaplan-Meier-grafiek van progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker)



Figuur 4: Kaplan-Meier-grafiek van totale overleving



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lenvatinib in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten voor de behandeling van niercelcarcinoom (NCC) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van lenvatinib zijn onderzocht bij gezonde, volwassen proefpersonen, volwassen proefpersonen met leverfunctiestoornis, nierfunctiestoornis en solide tumoren.

Absorptie

Na orale toediening wordt lenvatinib snel geabsorbeerd, waarbij de t_{max} doorgaans 1 tot 4 uur na toediening wordt waargenomen. Voedsel heeft geen invloed op de mate van absorptie, maar vertraagt wel de snelheid ervan. Wanneer lenvatinib samen met voedsel wordt toegediend aan gezonde proefpersonen worden de piekplasmaconcentraties met 2 uur vertraagd. De absolute biologische beschikbaarheid is niet bepaald bij de mens, maar gegevens afkomstig van een massabalansonderzoek suggereren dat ze in de orde van 85% ligt.

Distributie

De binding van lenvatinib aan humane plasma-eiwitten *in vitro* is hoog en varieerde van 98% tot 99% (0,3-30 $\mu\text{g/ml}$, mesilaat). Lenvatinib bond hoofdzakelijk aan albumine en in geringe mate aan α_1 -zuur glycoproteïne en γ -globuline. Een vergelijkbare binding aan plasma-eiwitten (97% tot 99%) die niet afhankelijk was van de concentratie lenvatinib (0,2 tot 1,2 $\mu\text{g/ml}$), werd waargenomen in plasma van proefpersonen met een leverfunctiestoornis of nierfunctiestoornis en in vergelijkbare gezonde proefpersonen.

De bloed-plasmaratio van lenvatinib *in vitro* varieerde van 0,589 tot 0,608 (0,1-10 $\mu\text{g/ml}$, mesilaat).

In-vitro-onderzoek toont aan dat lenvatinib een substraat is voor P-gp en BCRP. Lenvatinib vertoont minimale of geen remmende activiteiten ten opzichte van P-gp-gemedieerde en BCRP-gemedieerde transportactiviteiten. Zo werd ook geen inductie van P-gp mRNA-expressie waargenomen. Lenvatinib is geen substraat voor OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 of de BSEP. In humaan levercytosol werd de aldehyde-oxidase-activiteit niet geremd door lenvatinib.

Het mediane schijnbare distributievolume (V_z/F) van de eerste dosis varieerde bij patiënten tussen 50,5 l en 92 l en was over het algemeen vergelijkbaar in de verschillende doseringsgroepen van 3,2 mg tot 32 mg. Het analoge mediane schijnbare distributievolume in steady-state (V_z/F_{ss}) was over het algemeen ook vergelijkbaar en varieerde van 43,2 l tot 121 l.

Biotransformatie

In vitro werd aangetoond dat cytochroom P450-3A4 de belangrijkste (> 80%) isovorm is die betrokken is bij de P450-gemedieerde metabolisering van lenvatinib. *In-vivo*-gegevens tonen echter aan dat niet-P450-gemedieerde routes een significante bijdrage leverden aan de totale metabolisering van lenvatinib. Daardoor hadden inductoren en remmers van CYP3A4 *in vivo* een minimaal effect op de blootstelling aan lenvatinib (zie rubriek 4.5).

In humane levermicrosomen werd de gedemethyleerde vorm van lenvatinib (M2) geïdentificeerd als de belangrijkste metaboliet. M2' en M3', de belangrijkste metabolieten in humane feces, werden door middel van aldehyde-oxidase gevormd uit respectievelijk M2 en lenvatinib.

In plasmamonsters die tot 24 uur na toediening werden verzameld, was lenvatinib verantwoordelijk voor 97% van de radioactiviteit in radiochromatogrammen van plasma, terwijl de M2-metaboliet verantwoordelijk was voor nog eens 2,5%. Op basis van de $AUC_{(0-\infty)}$ was lenvatinib verantwoordelijk voor 60% van de totale radioactiviteit in het plasma en 64% in het bloed.

Gegevens afkomstig van een massabalans/excretieonderzoek bij mensen geven aan dat lenvatinib in grote mate wordt gemetaboliseerd bij de mens. De belangrijkste metabole routes die bij de mens werden vastgesteld, zijn oxidatie door aldehyde-oxidase, demethylering via CYP3A4, glutathionconjugatie met eliminatie van de O-arylgroep (chloorfenyldeel) en combinaties van deze routes gevolgd door verdere biotransformaties (bijv. glucuronidering, hydrolyse van het glutathiondeel, degradatie van het cysteïne deel en intramoleculaire herschikking van de cysteïnylglycine- en cysteïneconjugaten met daaropvolgende dimerisatie). Deze metabole routes *in vivo* komen overeen met de gegevens die afkomstig zijn van *in-vitro*-onderzoeken met humaan biomateriaal.

In-vitro-onderzoek naar transporters

Zie de rubriek distributie.

Eliminatie

Nadat de C_{max} is bereikt, dalen de plasmaconcentraties bi-exponentieel. De gemiddelde terminale exponentiële halfwaardetijd van lenvatinib bedraagt ongeveer 28 uur.

Na toediening van radioactief gemerkt lenvatinib aan 6 patiënten met solide tumoren werd ongeveer twee derde van de radioactieve stof teruggevonden in de feces en een vierde in de urine. De M3-metabooliet was de belangrijkste analyt in excreta (~17% van de dosis), gevolgd door M2' (~11% van de dosis) en M2 (~4,4% van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

Dosisproportionaliteit en -accumulatie

Bij patiënten met solide tumoren die een eenmalige dosis of meerdere doses lenvatinib éénmaal daags toegediend kregen, nam de blootstelling aan lenvatinib (C_{max} en AUC) toe in recht evenredige verhouding tot de toegediende dosis binnen het dosisbereik van 3,2 tot 32 mg éénmaal daags.

In *steady state* vertoont lenvatinib een minimale accumulatie. In dit bereik varieerde de mediane accumulatie-index (Rac) tussen 0,96 (20 mg) en 1,54 (6,4 mg).

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van lenvatinib na een eenmalige dosis van 10 mg werd onderzocht bij 6 proefpersonen met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh A en Child-Pugh B). Een dosis van 5 mg werd onderzocht bij 6 proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). De controlegroep bestond uit 8 gezonde, demografisch overeenkomende proefpersonen die een dosis van 10 mg kregen. De mediane halfwaardetijd was vergelijkbaar bij proefpersonen met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis evenals bij proefpersonen met een normale leverfunctie en varieerde van 26 uur tot 31 uur. Het percentage van de dosis lenvatinib dat in de urine werd uitgescheiden was in alle cohorten laag (< 2,16% in de verschillende behandelingscohorten).

Op basis van de voor de dosis aangepaste $AUC_{(0-t)}$ - en $AUC_{(0-inf)}$ -gegevens was de blootstelling aan lenvatinib respectievelijk 119%, 107% en 180% van de normaalwaarde voor proefpersonen met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. Er is vastgesteld dat de plasma-eiwitbinding in het plasma van patiënten met een leverfunctiestoornis vergelijkbaar was met die in het plasma van de respectievelijke overeenkomende gezonde proefpersonen. Er werd geen concentratieafhankelijkheid waargenomen. Zie rubriek 4.2 voor doseringsadvies.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van lenvatinib na een eenmalige dosis van 24 mg werd onderzocht bij 6 proefpersonen met een lichte, matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis en vergeleken met 8 gezonde, demografisch overeenkomende proefpersonen. Proefpersonen met terminale nierziekte werden niet onderzocht.

Op basis van de AUC_(0-inf)-gegevens was de blootstelling aan lenvatinib respectievelijk 101%, 90% en 122% van de normaalwaarde bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Er is vastgesteld dat de plasma-eiwitbinding in het plasma van patiënten met een nierfunctiestoornis vergelijkbaar was met die in het plasma van de respectievelijke overeenkomende gezonde proefpersonen. Er werd geen concentratieafhankelijkheid waargenomen. Zie rubriek 4.2 voor doseringsadvies.

Leeftijd, geslacht, gewicht en etnische afkomst

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten die éénmaal daags maximaal 24 mg lenvatinib toegediend kregen, hadden leeftijd, geslacht, gewicht en ras (Japans vs. anders, blank vs. anders) geen significante invloed op de klaring (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd met pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering (tot 39 weken) veroorzaakte lenvatinib in diverse organen en weefsels toxicologische veranderingen die gerelateerd werden aan de verwachte farmacologische effecten van lenvatinib, waaronder glomerulopathie, testiculaire hypocellulariteit, ovariële folliculaire atresie, gastro-intestinale veranderingen, botveranderingen, veranderingen in de bijniere (ratten en honden) en arteriële (arteriële fibrinoïde necrose, mediale degeneratie of hemorragie) letsels bij ratten, honden en cynomolgusapen. Bij ratten, honden en apen werden ook verhoogde transaminasespiegels aangetroffen die gepaard gingen met verschijnselen van hepatotoxiciteit. Na een herstelperiode van 4 weken bleken de toxicologische veranderingen bij alle onderzochte diersoorten reversibel te zijn.

Genotoxiciteit

Lenvatinib was niet genotoxisch.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd met lenvatinib.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er is geen specifiek dieronderzoek met lenvatinib uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te onderzoeken. In dieronderzoeken naar toxiciteit met herhaalde dosering bij blootstellingsniveaus die 11 tot 15 maal (rat) of 0,6 tot 7 maal (aap) hoger waren dan de verwachte klinische blootstelling (op basis van AUC) bij de maximaal verdraagbare humane dosis werden echter testiculaire (hypocellulariteit van het seminifereuze epitheel) en ovariële veranderingen (folliculaire atresie) waargenomen. Deze bevindingen waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken.

Toediening van lenvatinib tijdens de organogenese resulteerde in embryoletaliteit en teratogeniciteit bij ratten (uitwendige en skeletgerelateerde afwijkingen bij de foetus) bij blootstellingen die lager waren dan de klinische blootstelling (op basis van AUC) bij de maximaal verdraagbare humane dosis, en bij konijnen (uitwendige, viscerale of skeletgerelateerde afwijkingen bij de foetus) op basis van de lichaamsoppervlakte; mg/m² bij de maximaal verdraagbare humane dosis. Deze bevindingen tonen aan

dat lenvatinib een teratogeen potentieel heeft dat waarschijnlijk gerelateerd is aan de farmacologische werking van lenvatinib als antiangiogeen middel.

Lenvatinib en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van ratten.

Onderzoeken naar toxiciteit bij jonge dieren

Mortaliteit was de dosisbeperkende toxiciteit bij jonge ratten die lenvatinib kregen vanaf postnatale dag (PND) 7 of PND 21 en werd waargenomen bij blootstellingen die respectievelijk 125 of 12 keer lager waren dan de blootstelling waarbij mortaliteit werd waargenomen bij volwassen ratten. Dit wijst op een toenemende gevoeligheid voor toxiciteit naarmate de leeftijd daalt. Daarom kan mortaliteit worden toegeschreven aan complicaties bij primaire duodenale letsels met een mogelijke bijdrage van bijkomende toxiciteit in niet-volggroeide doelorganen.

De toxiciteit van lenvatinib was duidelijker aanwezig bij jongere ratten (toediening gestart op PND 7) vergeleken met ratten waarbij de toediening gestart werd op PND 21; mortaliteit en bepaalde vormen van toxiciteit werden sneller waargenomen bij de jonge ratten bij een dosis van 10 mg/kg, vergeleken met volwassen ratten in hetzelfde dosisbereik. Bij jonge ratten werden ook groeiachterstand, secundaire achterstand in de lichamelijke ontwikkeling en letsels die kunnen worden toegeschreven aan farmacologische effecten (snijtanden, femur [groeischijf], nieren, bijnieren en duodenum) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Calciumcarbonaat
Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Talk

Omhulsel van de capsule

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polyamide/aluminium/PVC/aluminium die 10 capsules bevatten. Elke doos bevat 30, 60 of 90 harde capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zorgverleners mogen de capsule niet openen om herhaalde blootstelling aan de inhoud van de capsule te vermijden.

Bereiding en toediening van de suspensie:

- U kunt de suspensie bereiden met water, appelsap of melk. Bereid de suspensie met water als deze wordt toegediend via een voedingssonde.
- Plaats de capsule(s) volgens de voorgeschreven dosis (maximaal 5 capsules) in een kleine beker (van ongeveer 20 ml (4 theelepels)) of een orale spuit (20 ml). U mag de capsules hierbij niet breken of verpulveren.
- Voeg 3 ml vloeistof toe aan de beker of orale spuit. Wacht 10 minuten totdat het omhulsel (de buitenste laag) van de capsule is opgelost en roer of schud het mengsel gedurende 3 minuten totdat de capsules volledig zijn gedesintegreerd.
 - Bij gebruik van een orale spuit plaatst u de dop op de spuit, verwijdert u de plunjer en gebruikt u een tweede spuit of gekalibreerde druppelpipet om de vloeistof aan de eerste spuit toe te voegen. Vervolgens plaatst u de plunjer vóór het mengen terug.
- Dien de volledige inhoud van de beker of orale spuit toe. De suspensie kan vanuit de beker direct worden toegediend in de mond of vanuit de spuit direct worden toegediend in de mond of via de voedingssonde.
- Voeg vervolgens een extra 2 ml vloeistof toe aan de beker of orale spuit met behulp van een tweede spuit of druppelpipet. Draai de beker of spuit rond of schud deze en dien toe. Herhaal deze stap minstens twee keer en totdat er geen zichtbaar residu is achtergebleven om er zeker van te zijn dat alle medicatie is ingenomen.

Let op: de verenigbaarheid is bevestigd voor polypropyleen spuiten en voedingssondes met een diameter van minstens 5 French (polyvinylchloride of polyurethaan sonde), een diameter van minstens 6 French (siliconen sonde) en een diameter tot maximaal 16 French voor polyvinylchloride, polyurethaan of siliconen sondes.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Kisplyx 4 mg harde capsules

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/003

EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg harde capsules

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2016

Datum van laatste verlenging: 17 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/YYYY}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2. van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 4 mg harde capsules
lenvatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 4 mg lenvatinib (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1128/001 (verpakkingsgrootte van 30 harde capsules)
EU/1/16/1128/003 (verpakkingsgrootte van 60 harde capsules)
EU/1/16/1128/004 (verpakkingsgrootte van 90 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kisplyx 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 4 mg harde capsules
lenvatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eisai

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 10 mg harde capsules
lenvatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 10 mg lenvatinib (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1128/002 (verpakkingsgrootte van 30 harde capsules)
EU/1/16/1128/005 (verpakkingsgrootte van 60 harde capsules)
EU/1/16/1128/006 (verpakkingsgrootte van 90 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 10 mg harde capsules
lenvatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eisai

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Kispplx 4 mg harde capsules Kispplx 10 mg harde capsules

lenvatinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kispplx en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kispplx en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Kispplx?

Kispplx is een geneesmiddel dat de werkzame stof lenvatinib bevat. Het wordt gebruikt in combinatie met pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling voor volwassenen met gevorderde nierkanker (gevorderd niercelcarcinoom). Het wordt ook gebruikt in combinatie met everolimus om patiënten met gevorderde nierkanker te behandelen wanneer andere behandelingen (zogenaamde 'VEGF-gerichte therapie') niet geholpen hebben om de ziekte te stoppen.

Hoe werkt Kispplx?

Kispplx blokkeert de werking van eiwitten die receptortyrosinekinasen (RTK's) worden genoemd. Deze eiwitten zijn betrokken bij de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten die cellen van zuurstof en voedingsstoffen voorzien om ze te helpen groeien. Deze eiwitten kunnen in grote hoeveelheden aanwezig zijn in kankercellen. Door hun werking te blokkeren kan Kispplx de snelheid afremmen waarmee de kankercellen zich vermenigvuldigen en de tumor groeit, en de bloedtoevoer die de kanker nodig heeft helpen af te sluiten.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding (zie de rubriek "Voorbehoedsmiddelen, zwangerschap en borstvoeding" hieronder).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt, als u:

- hoge bloeddruk heeft;
- een vrouw bent en zwanger kunt worden (zie de rubriek "Voorbehoedsmiddelen, zwangerschap en borstvoeding" hieronder);
- eerder hartproblemen of een beroerte heeft gehad;

- lever- of nierproblemen heeft;
- recent een operatie of radiotherapie (bestraling) heeft gehad;
- een operatie moet ondergaan. Als het een zware operatie betreft, kan uw arts overwegen om de behandeling met Kisplyx stop te zetten, omdat Kisplyx invloed kan hebben op de wondgenezing. Zodra voldoende wondgenezing is vastgesteld, kan weer met Kisplyx worden begonnen;
- ouder bent dan 75 jaar;
- tot een andere etnische groep behoort dan het blanke of Aziatische ras;
- minder dan 60 kg weegt.
- een voorgeschiedenis heeft van abnormale doorgangen (bekend als een fistel) tussen verschillende organen in het lichaam of van een orgaan naar de huid
- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- last heeft (gehad) van pijn in de mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweertjes in de mond, een doof of zwaar gevoel in de kaak, of het los gaan zitten van een tand. U wordt aangeraden om voorafgaand aan de start van Kisplyx een tandheelkundige controle uit te laten voeren, omdat botschade in de kaak (osteonecrose) is gemeld bij patiënten die zijn behandeld met Kisplyx. Als u een invasieve tandheelkundige behandeling of operatie moet ondergaan, vertel dan aan uw tandarts dat u wordt behandeld met Kisplyx, in het bijzonder wanneer u ook injecties met bisfosfonaten (worden gebruikt voor de behandeling of preventie van botaanbreuken) krijgt of heeft gekregen.
- bepaalde geneesmiddelen krijgt of heeft gekregen om osteoporose te behandelen (antiresorptieve geneesmiddelen) of kankergeneesmiddelen die de vorming van bloedvaten veranderen (zogenaamde angiogeneseremmers), omdat het risico op botschade dan verhoogd kan zijn.

Voordat u dit middel inneemt, zal uw arts mogelijk een aantal bloedonderzoeken uitvoeren, bijvoorbeeld om uw bloeddruk en uw lever- of nierfunctie te controleren en om te zien of u lage zoutspiegels of hoge spiegels van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in uw bloed heeft. Uw arts zal de resultaten van deze onderzoeken met u bespreken en beslissen of men u Kisplyx kan geven. Het kan zijn dat u bijkomende behandeling met andere geneesmiddelen nodig heeft, dat u een lagere dosis Kisplyx moet innemen of dat u extra voorzichtig moet zijn vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen.

Neem bij twijfel contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kisplyx wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De effecten van Kisplyx bij personen jonger dan 18 jaar zijn niet bekend.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Kisplyx nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidenpreparaten en geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn.

Voorbehoedsmiddelen, zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies voordat u dit geneesmiddel inneemt.

- Gebruik een zeer doeltreffend voorbehoedsmiddel tijdens en gedurende minstens één maand na uw behandeling.
- Neem dit middel niet in als u wenst zwanger te worden tijdens uw behandeling. Dit middel kan namelijk ernstige schade toebrengen aan uw baby.

- Als u tijdens uw behandeling met dit middel zwanger wordt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. Uw arts zal u helpen beslissen of de behandeling moet worden voortgezet.
- Geef geen borstvoeding als u dit middel inneemt. Dit middel komt in de moedermelk terecht en kan ernstige schade toebrengen aan uw borstvoeding ontvangende baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Kispplx kan bijwerkingen veroorzaken die invloed kunnen hebben op uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich duizelig of vermoeid voelt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dagelijkse dosering Kispplx is 20 mg eenmaal daags (twee capsules van 10 mg) in combinatie met ofwel 200 mg pembrolizumab eens per 3 weken ofwel 400 mg pembrolizumab eens per 6 weken, toegediend als een intraveneus infuus (in de ader) van 30 minuten.
- De aanbevolen dagelijkse dosering Kispplx is 18 mg eenmaal daags (één capsule van 10 mg en twee capsules van 4 mg) in combinatie met één everolimustablet van 5 mg eenmaal daags.
- Als u ernstige lever- of nierproblemen heeft, is de aanbevolen dagelijkse dosis Kispplx 10 mg eenmaal daags (1 capsule van 10 mg) in combinatie met één everolimustablet van 5 mg eenmaal daags. Als u lenvatinib in combinatie met pembrolizumab krijgt, zal uw arts of apotheker controleren hoeveel pembrolizumab u moet krijgen.
- Uw arts kan uw dosis verlagen als u bijwerkingen ondervindt.

Hoe neemt u dit middel in?

- U kunt de capsules met of zonder voedsel innemen.
- Maak de capsules niet open om blootstelling aan de inhoud van de capsule te voorkomen.
- Slik de capsules in hun geheel door met water. Als u de capsules niet in hun geheel kunt doorslikken, kunt u een mengsel maken met water, appelsap of melk. Het vloeistofmengsel mag via de mond of via een voedingssonde worden toegediend. Bij toediening via een voedingssonde moet het vloeistofmengsel met water worden bereid. Het vloeistofmengsel mag maximaal 24 uur gekoeld worden bewaard in een afgesloten beker bij 2 °C tot 8 °C als het niet meteen na het bereiden wordt gebruikt. Schud het vloeistofmengsel ongeveer 30 seconden voor gebruik nadat u het uit de koelkast hebt gehaald. Het vloeistofmengsel moet worden weggegooid als het niet binnen 24 uur wordt toegediend.

Bereiding en toediening van het vloeistofmengsel:

- Plaats de gehele capsule(s) volgens de voorgeschreven dosis (maximaal 5 capsules) in een kleine beker (van ongeveer 20 ml (4 theelepels)) of een orale (voor toediening in de mond) spuit (20 ml). U mag de capsules hierbij niet breken of verpulveren.
- Voeg 3 ml vloeistof toe aan de beker of orale spuit. Wacht 10 minuten totdat het omhulsel (de buitenste laag) van de capsule oplost en roer of schud het mengsel gedurende 3 minuten totdat de capsules volledig zijn opgelost.
 - Indien het vloeistofmengsel wordt bereid in een orale spuit, plaatst u de dop op de spuit, verwijdert u de plunjer en gebruikt u een tweede spuit of druppelpipet om de vloeistof aan de eerste spuit toe te voegen. Vervolgens plaatst u de plunjer vóór het mengen terug.
- Drink het vloeistofmengsel uit de beker of gebruik een orale spuit om het direct in te nemen in de mond of via een voedingssonde.
- Voeg vervolgens een extra 2 ml vloeistof toe aan de beker of orale spuit met behulp van een tweede spuit of druppelpipet. Draai de beker of spuit rond of schud deze en neem het vloeistofmengsel in. Herhaal deze stap minstens twee keer en totdat er geen zichtbaar mengsel is achtergebleven om er zeker van te zijn dat alle medicatie is ingenomen.

- Neem de capsules iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

Hoe lang moet u dit middel innemen?

U zult dit geneesmiddel doorgaans blijven innemen zolang u er baat bij heeft.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. Neem de verpakking van het geneesmiddel met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis (twee doses tegelijk) om een vergeten dosis in te halen.

Wat u moet doen als u uw dosis bent vergeten in te nemen, hangt af van hoe lang het nog duurt tot uw volgende dosis.

- Als het 12 uur of meer tot uw volgende dosis is: neem de vergeten dosis in zodra u eraan denkt. Daarna neemt u de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- Als het minder dan 12 uur tot uw volgende dosis is: sla de vergeten dosis over. Daarna neemt u de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen optreden met dit geneesmiddel.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen bemerkt – u kunt dringend medische behandeling nodig hebben:

- verdoofd of zwak gevoel aan één kant van uw lichaam, ernstige hoofdpijn, (epileptische) aanval, verwardheid, problemen met praten, veranderingen in uw gezichtsvermogen of gevoel van duizeligheid – dit kunnen tekenen van een beroerte, een bloeding in uw hersenen of het effect van een ernstige stijging van de bloeddruk op uw hersenen zijn.
- pijn of druk op de borst, pijn in uw armen, rug, nek of kaak, kortademigheid, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwachtige verkleuring van uw lippen of vingers, gevoel van ernstige vermoeidheid – dit kunnen tekenen zijn van een hartprobleem, een bloedstolsel in uw long of het lekken van lucht uit uw long in uw borstkas, zodat uw long zich niet kan vullen.
- ernstige pijn in uw buik – dit kan veroorzaakt worden door een gat in de wand van uw darmen of een fistel (een holte in uw darmen die via een buisvormige verbinding naar een ander deel van uw lichaam of huid leidt).
- zwarte, teerachtige of bloederige stoelgang of het ophoesten van bloed – dit kunnen tekenen van een inwendige bloeding in uw lichaam zijn.
- diarree, misselijkheid en braken – dit zijn bijwerkingen die zeer vaak voorkomen en die ernstig kunnen worden als ze uitdroging veroorzaken, wat tot nierfalen kan leiden. Uw arts kan u een geneesmiddel geven om deze bijwerkingen te verminderen.
- pijn in de mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweertjes in de mond, een doof of zwaar gevoel in de kaak, of het los gaan zitten van een tand - dit kunnen tekenen zijn van botschade in de kaak (osteonecrose).

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de hieronder vermelde bijwerkingen opmerkt.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden als dit geneesmiddel als enige middel wordt gegeven:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloedplaatjesspiegels die kunnen leiden tot blauwe plekken en moeilijke wondgenezing
- afname van het aantal witte bloedcellen

- te traag werkende schildklier (vermoeidheid, gewichtstoename, verstopping, koud hebben, droge huid) en veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor schildklierstimulerend hormoon (hoog)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor kalium (laag) en calcium (laag)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor magnesium (laag) en cholesterol (hoog)
- verminderde eetlust of gewichtsverlies
- slaapproblemen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- bloedingen (meestal neusbloedingen, maar dit kunnen ook andere soorten bloeding zijn, zoals bloed in de urine, blauwe plekken, bloeding van het tandvlees of van de darmwand)
- hoge of lage bloeddruk
- hese stem
- misselijkheid en overgeven, verstopping, diarree, buikpijn, stoornis in de spijsvertering
- droge, pijnlijke of ontstoken mond, vreemde gewaarwording van smaak
- verhoogde lipase en amylase (spijsverteringsenzymen)
- veranderingen in de bloeduitslagen voor de werking van de lever
- roodheid, pijn en zwelling van de huid op handen en voeten (palmoplantaire erythrodysesthesie)
- huiduitslag
- haaruitval
- rugpijn
- gewrichts- of spierpijn
- veranderingen in de uitslagen van urinetesten voor eiwit (hoog) en urineweginfecties (vaker plassen en pijn bij het plassen)
- veranderingen in de bloeduitslagen voor de nierfunctie en nierfalen
- gevoel van ernstige vermoeidheid of zwakte
- zwelling van de benen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlies van lichaamsvocht (dehydratie)
- tekenen van een beroerte, waaronder een verdoofd of zwak gevoel aan één kant van het lichaam, ernstige hoofdpijn, aanval, verwardheid, moeite met spreken, veranderend zicht of duizeligheid
- hartkloppingen
- hartproblemen of bloedstolsels in de longen (problemen met ademen, pijn op de borst) of in andere organen, waaronder pijn of druk op de borst, pijn in de armen, rug, nek of kaak, kortademigheid, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwe verkleuring van de lippen of vingers en ernstige vermoeidheid
- anusfistel (vorming van een kanaaltje tussen de anus en de omringende huid)
- opgeblazen gevoel of aanwezigheid van lucht in de darmen
- leverfalen
- duizeligheid, verwardheid, slechte concentratie, verlies van bewustzijn; dit kunnen tekenen van leverfalen zijn
- ontsteking van de galblaas
- droge huid, verdikking van de huid en jeukende huid
- gevoel van onwelzijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- pijnlijke infectie of irritatie rondom de anus
- ernstige pijn in de linker bovenzijde van de buik die gepaard kan gaan met koorts, koude rillingen, misselijkheid en braken (miltinfarct)
- miniberoerte
- ernstige ademhalingsproblemen en pijn op de borst, veroorzaakt door lekken van lucht uit uw longen in uw borstkas, waardoor uw longen zich niet met lucht kunnen vullen
- ontsteking van de alvleesklier
- ontsteking van de dikke darm (colitis)

- leverschade
- botschade in de kaak (osteonecrose)
- problemen met wondgenezing
- verminderde secretie van hormonen die door de bijniere worden aangemaakt

Niet bekend (de volgende bijwerkingen zijn gemeld sinds Kisplyx in de handel is gebracht, maar de frequentie waarmee ze optreden, is niet bekend).

- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie).
- andere soorten fistels (een abnormale verbinding tussen verschillende organen in het lichaam of van de huid naar een onderliggende structuur zoals de keel of de luchtpijp). De symptomen zijn afhankelijk van waar de fistel zich bevindt. Neem contact op met uw arts als u nieuwe of ongewone symptomen ervaart, zoals hoesten wanneer u slikt.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden als dit geneesmiddel in combinatie met everolimus wordt gegeven:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloedplaatjesspiegels die kunnen leiden tot blauwe plekken en moeilijke wondgenezing
- afname van het aantal witte bloedcellen
- te traag werkende schildklier (vermoeidheid, gewichtstoename, verstopping, koud hebben, droge huid) en veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor schildklierstimulerend hormoon (hoog)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor kalium (laag) en calcium (laag)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor magnesium (laag) en cholesterol (hoog)
- verminderde eetlust of gewichtsverlies
- slaapproblemen
- hoofdpijn
- bloedingen (meestal neusbloedingen, maar dit kunnen ook andere soorten bloeding zijn, zoals bloed in de urine, blauwe plekken, bloeding van het tandvlees of van de darmwand)
- hoge bloeddruk
- hese stem
- misselijkheid en overgeven, verstopping, diarree, buikpijn, stoornis in de spijsvertering
- pijnlijke of ontstoken mond, vreemde gewaarwording van smaak
- verhoogde lipase en amylase (spijsverteringsenzymen)
- veranderingen in de bloedsuitslagen voor de werking van de lever
- roodheid, pijn en zwelling van de huid op handen en voeten (palmoplantaire erythrodysesthesie)
- huiduitslag
- rugpijn
- gewrichts- of spierpijn
- veranderingen in de uitslagen van urinetesten voor eiwit (hoog)
- veranderingen in de bloedsuitslagen voor de nierfunctie en nierfalen
- gevoel van ernstige vermoeidheid of zwakte
- zwelling van de benen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- urineweginfecties (vaker plassen en pijn bij het plassen)
- verlies van lichaamsvocht (dehydratie)
- duizeligheid
- hartkloppingen
- hartproblemen of bloedstolsels in de longen (problemen met ademen, pijn op de borst) of in andere organen, waaronder pijn of druk op de borst, pijn in de armen, rug, nek of kaak, kortademigheid, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwe verkleuring van de lippen of vingers en ernstige vermoeidheid
- lage bloeddruk

- ernstige ademhalingsproblemen en pijn op de borst, veroorzaakt door lekken van lucht uit uw longen in uw borstkas, waardoor uw longen zich niet met lucht kunnen vullen
- droge mond
- opgeblazen gevoel of aanwezigheid van lucht in de darmen
- ontsteking van de galblaas
- haaruitval
- gevoel van onwelzijn

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- pijnlijke infectie of irritatie rondom de anus
- tekenen van een beroerte, waaronder een verdoofd of zwak gevoel aan één kant van het lichaam, ernstige hoofdpijn, aanval, verwardheid, moeite met spreken, veranderend zicht of duizeligheid
- miniberoerte
- ontsteking van de alveesklier
- anusfistel (vorming van een kanaaltje tussen de anus en de omringende huid)
- ontsteking van de dikke darm (colitis)
- leverfalen of tekenen van leverschade, waaronder gele huid of gele verkleuring van het oogwit (geelzucht) of sufheid, verwardheid, slechte concentratie
- botschade in de kaak (osteonecrose)
- droge huid, verdikking van de huid en jeukende huid
- problemen met wondgenezing
- andere soorten fistels (een abnormale verbinding tussen verschillende organen in het lichaam of van de huid naar een onderliggende structuur zoals de keel of de luchtpijp). De symptomen zijn afhankelijk van waar de fistel zich bevindt. Neem contact op met uw arts als u nieuwe of ongewone symptomen ervaart, zoals hoesten wanneer u slikt.
- verminderde secretie van hormonen die door de bijniere worden aangemaakt

Niet bekend (de volgende bijwerkingen zijn gemeld sinds Kisplyx in de handel is gebracht, maar de frequentie waarmee ze optreden, is niet bekend).

- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie).

De volgende bijwerkingen kunnen optreden als dit geneesmiddel in combinatie met pembrolizumab wordt gegeven:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloedplaatjesspiegels die kunnen leiden tot blauwe plekken en moeilijke wondgenezing
- afname van het aantal witte bloedcellen
- te traag werkende schildklier (vermoeidheid, gewichtstoename, verstopping, koud hebben, droge huid) en veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor schildklierstimulerend hormoon (hoog)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor kalium (laag) en calcium (laag)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor magnesium (laag) en cholesterol (hoog)
- verminderde eetlust of gewichtsverlies
- slaapproblemen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- bloedingen (meestal neusbloedingen, maar dit kunnen ook andere soorten bloeding zijn, zoals bloed in de urine, blauwe plekken, bloeding van het tandvles of van de darmwand)
- hoge bloeddruk
- hese stem
- misselijkheid en overgeven, verstopping, diarree, buikpijn, stoornis in de spijsvertering
- droge, pijnlijke of ontstoken mond, vreemde gewaarwording van smaak
- verhoogde lipase en amylase (spijsverteringsenzymen)
- veranderingen in de bloedsuitslagen voor de werking van de lever

- roodheid, pijn en zwelling van de huid op handen en voeten (palmoplantaire erythrodysesthesie)
- huiduitslag
- rugpijn
- gewrichts- of spierpijn
- veranderingen in de uitslagen van urinetesten voor eiwit (hoog)
- veranderingen in de bloedsuikerslagen voor de nierfunctie en nierfalen
- gevoel van ernstige vermoeidheid of zwakte
- zwelling van de benen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- urineweginfecties (vaker plassen en pijn bij het plassen)
- verlies van lichaamsvocht (dehydratie)
- hartkloppingen
- hartproblemen of bloedstolsels in de longen (problemen met ademen, pijn op de borst) of in andere organen, waaronder pijn of druk op de borst, pijn in de armen, rug, nek of kaak, kortademigheid, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwe verkleuring van de lippen of vingers en ernstige vermoeidheid
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier
- ontsteking van de dikke darm (colitis)
- opgeblazen gevoel of aanwezigheid van lucht in de darmen
- ontsteking van de galblaas
- droge huid, verdikking van de huid en jeukende huid
- haaruitval
- gevoel van onwelzijn
- verminderde secretie van hormonen die door de bijnieren worden aangemaakt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- pijnlijke infectie of irritatie rondom de anus
- tekenen van een beroerte, waaronder een verdoofd of zwak gevoel aan één kant van het lichaam, ernstige hoofdpijn, aanval, verwardheid, moeite met spreken, veranderend zicht of duizeligheid
- miniberoerte
- ernstige ademhalingsproblemen en pijn op de borst, veroorzaakt door lekken van lucht uit uw longen in uw borstkas, waardoor uw longen zich niet met lucht kunnen vullen
- anusfistel (vorming van een kanaaltje tussen de anus en de omringende huid)
- leverfalen of tekenen van leverschade, waaronder gele huid of gele verkleuring van het oogwit (geelzucht) of sufheid, verwardheid, slechte concentratie
- problemen met wondgenezing
- andere soorten fistels (een abnormale verbinding tussen verschillende organen in het lichaam of van de huid naar een onderliggende structuur zoals de keel of de luchtpijp). De symptomen zijn afhankelijk van waar de fistel zich bevindt. Neem contact op met uw arts als u nieuwe of ongewone symptomen ervaart, zoals hoesten wanneer u slikt.

Niet bekend (de volgende bijwerkingen zijn gemeld sinds Kisplyx in de handel is gebracht, maar de frequentie waarmee ze optreden, is niet bekend).

- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op elke doordrukstrip na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lenvatinib.
 - Kispplx 4 mg harde capsules: elke harde capsule bevat 4 mg lenvatinib (als mesilaat).
 - Kispplx 10 mg harde capsules: elke harde capsule omvat 10 mg lenvatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn calciumcarbonaat, mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose en talk. Het omhulsel van de capsule bevat hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172). De drukinkt bevat schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide en propyleenglycol.

Hoe ziet Kispplx eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Kispplx 4 mg harde capsule: geelachtig rode romp en geelachtig rood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met "C" op het kapje en "LENV 4 mg" op de romp in zwarte inkt.
- Kispplx 10 mg harde capsule: gele romp en geelachtig rood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met "C" op het kapje en "LENV 10 mg" op de romp in zwarte inkt.
- De capsules zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen afgesloten met een aluminium doordrukfolie verpakt in dozen met 30, 60 of 90 harde capsules.
- Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 440

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.