

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisplyx 4 mg harde kapsler
Kisplyx 10 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kisplyx 4 mg harde kapsler

En hard kapsel inneholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

Kisplyx 10 mg harde kapsler

En hard kapsel inneholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Kisplyx 4 mg harde kapsler

En gulrød kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 4 mg" på kapselbunnen.

Kisplyx 10 mg harde kapsler

En gul kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 10 mg" på kapselbunnen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kisplyx er indisert i kombinasjon med everolimus til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) etter én tidligere vaskulær endotelvektfaktor (VEGF)-rettet behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kisplyx-behandling skal innledes og veiledes av helsepersonell med erfaring innen bruk av kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte døgndosen av lenvatinib er 18 mg (én 10 mg kapsel og to 4 mg kapsler) én gang daglig i kombinasjon med 5 mg everolimus én gang daglig. Døgndosene av lenvatinib, og ved behov everolimus, skal tilpasses etter behov basert på doserings/toksisitetshåndteringsplan.

Dersom en pasient glemmer en dose, og den ikke kan tas innen 12 timer, skal dosen droppes og neste dose tas til vanlig tid for administrering.

Behandlingen skal fortsette så lenge det foreligger klinisk effekt eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Optimal medisinsk behandling (dvs. behandling eller terapi) mot kvalme, oppkast og diaré bør innledes før midlertidig seponering eller dosereduksjon av lenvatinib. Gastrointestinal toksisitet skal imidlertid behandles aktivt for å redusere risikoen for utvikling av nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt (se pkt. 4.4, Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon).

Dosejustering

Behandling av bivirkninger kan kreve doseringsopphold, dosejustering eller seponering av kombinasjonsbehandlingen (se pkt. 4.4). Lette til moderate bivirkninger (f.eks. grad 1 eller 2) krever vanligvis ikke midlertidig seponering av kombinasjonen, hvis ikke de er uakseptable for pasienten til tross for optimal behandling. Alvorlige (f.eks. grad 3) eller uakseptable bivirkninger krever midlertidig seponering av kombinasjonen av legemidler til bedring av reaksjonen til grad 0-1 eller baseline.

Ved toksisitet som antas å være relatert til lenvatinib (se tabell 1) bør behandlingen gjenopptas med en redusert dose av lenvatinib som foreslått i tabell 2, etter opphør/bedring av en bivirkning til grad 0-1 eller baseline.

Ved toksisitet som antas å være relatert til everolimus bør behandlingen seponeres midlertidig, reduseres til dosering annenhver dag eller seponeres permanent (se preparatomtalen for everolimus for råd vedrørende spesifikke bivirkninger).

Ved toksisitet som antas å være relatert til både lenvatinib og everolimus, bør lenvatinib reduseres (se tabell 2) før everolimus reduseres.

Behandling skal seponeres ved livstruende reaksjoner (f.eks. grad 4), med unntak av avvik i laboratorieprøver som ikke anses å være livstruende, som i så fall bør behandles som alvorlige reaksjoner (f.eks. grad 3).

Grad er basert på CTCAE-kriteriene (Common Terminology Criteria for Adverse Events) fra NCI (The National Cancer Institute).

Tabell 1 Bivirkninger som krever doseendring av lenvatinib

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Tiltak	Reduser dosen og gjenoppta lenvatinib
Hypertensjon	Grad 3 (til tross for optimal antihypertensiv behandling)	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0, 1 eller 2. Se detaljert veiledning i tabell 3 i pkt. 4.4.
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta
Proteinuri	≥ 2 gm / 24 timer	Seponer midlertidig	Opphører til mindre enn 2 gm / 24 timer
Nefrotisk syndrom	-----	Seponer	Ikke gjenoppta
Nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4*	Seponer	Ikke gjenoppta
Nedsatt hjertefunksjon	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta
PRES/RPLS	Alle grader	Seponer midlertidig	Vurder gjenopptagelse med redusert dose hvis opphører til grad 0-1 eller baseline
Levertoksisitet	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4*	Seponer	Ikke gjenoppta

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Tiltak	Reduser dosen og gjenoppta lenvatinib
Arteriell tromboembolisme	Alle grader	Seponer	Ikke gjenoppta
Blødninger	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta
GI perforasjon eller fistel	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta
Ikke-gastrointestinal fistel	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta
Forlengelse av QT-tiden	> 500 ms	Seponer midlertidig	Opphører til < 480 ms eller baseline
Diaré	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4 (til tross for medisinsk behandling)	Seponer	Ikke gjenoppta

*Avvik i laboratorieprøver av grad 4 som ikke anses å være livstruende, kan behandles som alvorlige reaksjoner (f.eks. grad 3)

Tabell 2 Doseendringer av lenvatinib fra anbefalt døgndose^a

Dosenivå	Døgndose	Antall kapsler
Anbefalt døgndose	18 mg oralt én gang daglig	Én 10 mg kapsel pluss to 4 mg kapsler
Første dosereduksjon	14 mg oralt én gang daglig	Én 10 mg kapsel pluss én 4 mg kapsel
Andre dosereduksjon	10 mg oralt én gang daglig	Én 10 mg kapsel
Tredje dosereduksjon	8 mg oralt én gang daglig	To 4 mg kapsler

^a Det foreligger begrensede data for doser under 8 mg

Spesielle populasjoner

Det foreligger ingen data for kombinasjonen for de fleste spesielle populasjoner. Følgende informasjon er hentet fra klinisk erfaring med lenvatinib som monoterapi hos pasienter med differensiert tyreoideakreft (DTC, se preparatomtalen for Lenvima).

Alle andre pasienter enn de med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se nedenfor) skal starte behandlingen med den anbefalte dosen på 18 mg lenvatinib sammen med 5 mg everolimus tatt én gang daglig, og videre dosejustering gjøres basert på individuell tolerabilitet.

Pasienter med hypertensjon

Blodtrykket bør være godt kontrollert før behandling med lenvatinib, og skal sjekkes regelmessig under behandling (se pkt. 4.4). Se også pkt. 4.8, Andre spesielle populasjoner.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data for kombinasjonen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er ikke nødvendig å justere startdosen av kombinasjonen basert på leverfunksjon hos pasienter med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose av lenvatinib 10 mg tatt én gang daglig i kombinasjon med dosen av everolimus anbefalt for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon i preparatomtalen for everolimus. Ytterligere dosejustering kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Kombinasjonen bør brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kun dersom forventet fordel er høyere enn risikoen. Se også pkt. 4.8, Andre spesielle populasjoner.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på nyrefunksjon hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er anbefalt startdose 10 mg

lenvatinib sammen med 5 mg everolimus tatt én gang daglig. Ytterligere dosejustering kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Pasienter med terminal nyresykdom ble ikke undersøkt, og bruk av lenvatinib hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt. Se også pkt. 4.8, Andre spesielle populasjoner.

Eldre populasjon

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på alder. Begrensede data er tilgjengelige på bruk av lenvatinib hos pasienter ≥ 75 år (se også pkt. 4.8, Andre spesielle populasjoner).

Pediatrik populasjon

Lenvatinib bør ikke brukes hos barn under 2 år av hensyn til forhold vedrørende sikkerhet identifisert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Sikkerhet og effekt av lenvatinib hos barn i alderen 2 til < 18 år har ennå ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Rase

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på rase (se pkt. 5.2). Begrensede data er tilgjengelige på bruk av lenvatinib hos pasienter med annet etnisk opphav enn kaukasisk eller asiatiske (se også pkt. 4.8, Andre spesielle populasjoner).

Kroppsvekt under 60 kg

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på kroppsvekt. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med kroppsvekt under 60 kg og RCC (se også pkt. 4.8, Andre spesielle populasjoner).

Pasienter med høy ECOG-funksjonsstatus

Pasienter med en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus på 2 eller høyere ble ekskludert fra RCC-studien (se pkt. 5.1). Nytt-risikoforholdet hos disse pasientene har ikke blitt evaluert.

Administrasjonsmåte

Lenvatinib er til oral bruk. Kapslene skal tas til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat (se pkt. 5.2). Kapslene kan svelges hele med vann. For å unngå gjentatt eksponering for kapselens innhold skal omsorgspersoner ikke åpne kapselen.

Alternativt kan lenvatinibkapslene legges, uten at de åpnes eller knuses, i et lite glass med en spiseskje med vann eller eplejuice slik at det dannes en suspensjon. Kapslene må ligge i væsken i minst 10 minutter og røres i minst tre minutter for å løse opp kapselskallene. Suspensjonen skal svelges. Deretter skal glasset fylles med samme mengde vann eller eplejuice (én spiseskje) som virvles rundt noen ganger. Den ekstra væsken skal svelges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon

Hypertensjon er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib, og oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Blodtrykket (BT) bør være godt kontrollert før behandling med lenvatinib, og pasienter med kjent hypertensjon bør stå på en fast dose antihypertensiva i minst 1 uke før behandling med lenvatinib. Alvorlige komplikasjoner av dårlig kontrollert hypertensjon, deriblant aortadisseksjon, har blitt rapportert. Tidlig påvisning og effektiv behandling av hypertensjon er viktig for å begrense behovet for midlertidig seponering eller dosereduksjon av lenvatinib. Behandling med antihypertensiva bør starte så snart forhøyet blodtrykk er bekreftet. BT bør sjekkes etter 1 ukes behandling med lenvatinib, deretter hver 2. uke de første 2 månedene og deretter hver måned. Valg av antihypertensiv behandling bør tilpasses den kliniske tilstanden til hver enkelt pasient og følge standard medisinsk praksis. Hos tidligere normotensive

individer bør det startes monoterapi med en av gruppene av antihypertensiva når forhøyet blodtrykk observeres. Hos pasienter som allerede bruker antihypertensiva kan dosen av legemidlet som brukes økes, eventuelt med tillegg av ett eller flere legemidler fra en annen gruppe av antihypertensiva. Ved behov behandles hypertensjon som anbefalt i tabell 3.

Tabell 3 Anbefalt behandling av hypertensjon

Blodtrykks (BT)-nivå	Anbefalt tiltak
Systolisk BT \geq 140 mmHg opp til $<$ 160 mmHg eller diastolisk BT \geq 90 mmHg opp til $<$ 100 mmHg	Fortsett med lenvatinib og start antihypertensiv behandling, hvis det ikke allerede brukes ELLER Fortsett med lenvatinib og øk dosen av antihypertensiv behandling som brukes, eller start med ytterligere antihypertensiv behandling
Systolisk BT \geq 160 mmHg eller diastolisk BT \geq 100 mmHg til tross for optimal antihypertensiv behandling	1. Seponer lenvatinib midlertidig 2. Når systolisk BT \leq 150 mmHg, diastolisk BT \leq 95 mmHg og pasienten har stått på en fast dose av antihypertensiv behandling i minst 48 timer, gjenopptas lenvatinib med en redusert dose (se pkt. 4.2)
Livstruende følger (malign hypertensjon, neurologisk svikt eller hypertensiv krise)	Rask intervensjon er indisert. Seponer lenvatinib og start egnet medisinsk behandling.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med lenvatinib bør denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon mens de tar lenvatinib og i én måned etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6). Det er for tiden ukjent om lenvatinib øker risikoen for tromboembolisme ved kombinasjon med orale antikonseptiva.

Proteinuri

Proteinuri er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib, og oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Det bør sjekkes regelmessig for proteiner i urin. Ved påvisning av proteinuri \geq 2+ på teststrimmel, kan det være nødvendig med doseringsopphold, dosejustering eller seponering (se pkt. 4.2). Tilfeller av nefrotisk syndrom er rapportert hos pasienter som bruker lenvatinib. Lenvatinib skal seponeres dersom nefrotisk syndrom oppstår.

Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Den primære risikofaktoren som ble identifisert var dehydrering og/eller hypovolemi grunnet gastrointestinal toksisitet. Gastrointestinal toksisitet skal behandles aktivt for å redusere risikoen for utvikling av nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt. Forsiktighet må utvises hos pasienter som får legemidler som påvirker renin-angiotensin aldosteron-systemet, siden det er en mulig høyere risiko for akutt nyresvikt ved kombinasjonsbehandling. Doseringsopphold, dosejustering eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal startdosen av lenvatinib justeres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt hjertefunksjon

Hjertesvikt (< 1 %) og redusert venstre ventrikkel ejejsjonsfraksjon er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Pasienter bør overvåkes for kliniske symptomer eller tegn på hjertedekompensering, da doseringsopphold, dosejustering eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES, også kjent som RPLS, er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (< 1 %, se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). PRES er en nevrologisk lidelse som kan medføre hodepine, krampeanfoll, letargi, forvirring, endret mental funksjon, blindhet eller andre syns- eller nevrologiske forstyrrelser. Lett til alvorlig hypertensjon kan foreligge. Magnetisk resonansdiagnostikk er nødvendig for å bekrefte diagnosen PRES. Egnede tiltak skal iverksettes for å kontrollere blodtrykket (se pkt. 4.4, Hypertensjon). Hos pasienter med tegn eller symptomer på PRES kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet

De vanligst rapporterte leverrelaterte bivirkningene hos pasienter behandlet med lenvatinib omfatter økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase og økt blodbilirubin. Leversvikt og akutt hepatitt (< 1 %, se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger) er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib. Tilfeller av leversvikt ble vanligvis rapportert hos pasienter med progressive levermetastaser. Leverfunksjonsprøver skal tas før behandlingsstart, deretter hver 2. uke de første 2 månedene og deretter hver måned under behandling. Ved levertoksisitet kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal startdosen av lenvatinib justeres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Arteriell tromboembolisme

Arteriell tromboembolisme (cerebrovaskulær hendelse, transitorisk iskemisk anfall og hjerteinfarkt) er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Lenvatinib er ikke undersøkt hos pasienter som har hatt en arteriell tromboemboli de siste 6 månedene, og skal derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter. En beslutning om behandling skal tas på grunnlag av en vurdering av den enkelte pasients nytte/risiko. Lenvatinib skal seponeres etter et tilfelle av arteriell tromboembolisme.

Blødninger

Alvorlige tumorrelaterte blødninger, inkludert fatale blødningstilfeller, har forekommet i kliniske studier og har vært rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Ved overvåkning etter markedsføring ble alvorlige og fatale karotidarterieblødninger sett hyppigere hos pasienter med anaplastisk tyreoidakarsinom (ATC) enn ved DTC eller andre tumortyper. Graden av tumorinvasjon/infiltrasjon i store blodårer (f.eks. karotidarterien) bør vurderes på grunn av mulig risiko for alvorlige blødninger i forbindelse med tumorkrymping/nekrose etter lenvatinibbehandling. Noen blødningstilfeller har oppstått sekundært til tumorkrymping og fisteldannelse, f.eks. trakeo-øsofageal fistel. Tilfeller av fatal intrakraniell blødning er rapportert hos enkelte pasienter med hjernemetastaser. Blødninger andre steder enn i hjernen (f.eks. trachea, intraabdominelt, lunger) er også rapportert.

Ved blødninger kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2, tabell 2).

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse

Gastrointestinal perforasjon eller fistler er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). I de fleste tilfeller oppsto gastrointestinal perforasjon og fistler hos pasienter med risikofaktorer som tidligere kirurgi eller strålebehandling. Ved perforasjon eller fistler kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Ikke-gastrointestinale fistler

Pasienter kan ha økt risiko for utvikling av fistler ved behandling med lenvatinib. Tilfeller av fisteldannelse eller -forstørrelse som omfattet andre områder enn mage eller tarm, ble observert i kliniske studier og etter markedsføring (f.eks. trakeale, trakeo-øsofageale, øsofageale og kutane fistler og fistler i kvinnelige kjønnsorganer). I tillegg er pneumotoraks rapportert med eller uten klare bevis på bronkopleural fistel. Noen av de rapporterte tilfellene om forekomst av fistler og pneumotoraks skyldtes tumorregresjon eller nekrose. Tidligere kirurgi og stråling er risikofaktorer som kan bidra til dette. Lungemetastaser kan også øke risikoen for pneumotoraks. For å unngå forverring skal lenvatinibbehandling ikke startes hos pasienter med fistler, og lenvatinib skal seponeres permanent hos pasienter med øsofageale eller trakeo-bronkiale fistler og fistler av grad 4 (se pkt. 4.2). Det foreligger begrenset informasjon vedrørende bruk av doseringsopphold eller dosereduksjon ved behandling av andre hendelser, men forverring ble observert i noen tilfeller, og forsiktighet bør utvises. Lenvatinib kan hemme sårhelingsprosessen, som andre virkestoffer i samme gruppe.

Forlengelse av QT-tiden

Forlengelse av QT/QTc-tiden er rapportert med høyere forekomst hos pasienter behandlet med lenvatinib enn hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Elektrokardiogram bør tas hos alle pasienter, med spesiell oppmerksomhet på de med medfødt lang QT-syndrom, stuvningssvikt, bradyarytmi og de som bruker legemidler som forlenger QT-tiden, inkludert klasse Ia- og III- antiarytmika. Lenvatinib bør seponeres midlertidig ved utvikling av forlengelse av QT-tiden til over 500 ms. Lenvatinib bør gjenopptas i redusert dose når QTc-forlengelsen returnerer til < 480 ms eller baseline.

Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi øker risikoen for QT-forlengelse, og derfor skal elektrolyttforstyrrelser sjekkes og korrigeres hos alle pasienter før behandlingsstart. Regelmessig kontroll av EKG og elektrolytter (magnesium, kalium og kalsium) bør vurderes under behandling. Blodnivået av kalsium skal sjekkes minst hver måned og nødvendig kalsiumtilskudd bør gis under lenvatinibbehandling. Lenvatinibdosen bør seponeres midlertidig eller justeres etter behov avhengig av alvorlighetsgrad, eventuelle EKG-forandringer og vedvarende hypokalsemi.

Hemming av tyreoidestimulerende hormonsuppresjonsbehandling/nedsatt tyreoidfunksjon

Hypothyreose er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Thyroidfunksjonen bør overvåkes før oppstart og regelmessig under behandling med lenvatinib. Hypothyreose skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis for å opprettholde eutyroid tilstand.

Lenvatinib hemmer eksogen tyreoidesuppresjon (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Nivået av tyreoidestimulerende hormon (TSH) skal måles regelmessig, og tilførsel av tyreoidhormon skal justeres for å oppnå riktig TSH-nivå, basert på pasientens behandlingsmål.

Diaré

Diaré er rapportert hyppig hos pasienter behandlet med lenvatinib, og oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). Medisinsk behandling av diaré skal iverksettes umiddelbart for å hindre dehydrering. Lenvatinib skal seponeres ved vedvarende diaré av grad 4 til tross for medisinsk behandling.

Komplikasjoner ved sårheling

Ingen formelle studier er utført på effekten av lenvatinib på sårheling. Nedsatt sårheling har blitt rapportert hos pasienter som mottar lenvatinib. Midlertidig seponering av lenvatinib bør vurderes hos pasienter som skal gjennomgå større kirurgiske prosedyrer. Det foreligger begrenset klinisk erfaring når det gjelder tidsperspektivet før lenvatinib tas i bruk igjen etter en større kirurgisk prosedyre. Avgjørelsen om å gjenoppta lenvatinib etter en større kirurgisk prosedyre bør derfor baseres på klinisk bedømming av adekvat sårheling.

Osteonekrose i kjeven (ONJ)

Det er meldt om tilfeller av ONJ hos pasienter som behandles med lenvatinib. Noen tilfeller ble meldt hos pasienter som hadde fått tidligere eller samtidig behandling med anti-resorptiv beinbehandling og/eller andre angiogenesehemmere, for eksempel bevacizumab, TKI, mTOR-hemmere. Det må derfor utvises forsiktighet når lenvatinib brukes enten samtidig eller sekvensielt med anti-resorptiv behandling og/eller andre angiogenesehemmere.

Invasiv tannbehandling er en identifisert risikofaktor. Før behandling med lenvatinib bør tannlegeundersøkelse og passende forebyggende tannbehandling vurderes. Hos pasienter som tidligere har fått eller får intravenøse bisfosfonater, bør invasive tannbehandlinger om mulig unngås (se pkt. 4.8).

Spesielle populasjoner

Begrensede data er tilgjengelige hos pasienter med annet etnisk opphav enn kaukasisk eller asiatisk og hos pasienter ≥ 75 år. Lenvatinib skal brukes med forsiktighet hos slike pasienter, gitt den reduserte tolerabiliteten overfor lenvatinib hos asiatiske og eldre pasienter (se pkt. 4.8, Andre spesielle populasjoner).

Det foreligger ingen data på bruk av lenvatinib rett etter sorafenib eller annen kreftbehandling, og uten en tilstrekkelig utvaskingsperiode mellom behandlingene kan det være en potensiell risiko for tilleggstoksitet. Minste utvaskingsperiode i kliniske studier var 4 uker.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers påvirkning av lenvatinib

Kjemoterapeutika

Samtidig bruk av lenvatinib, karboplatin eller paklitaxel hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til noen av disse tre legemidlene. I tillegg ble farmakokinetikken til lenvatinib hos pasienter med RCC ikke betydelig påvirket av samtidig behandling med everolimus.

Lenvatinibs påvirkning av andre legemidler

CYP3A4-substrater

En klinisk interaksjonsstudie (DDI) hos kreftpasienter viste at plasmakonsentrasjonen av midazolam (et sensitivt CYP3A og P-gp-substrat) ikke ble endret når lenvatinib var til stede. I tillegg ble farmakokinetikken til everolimus hos pasienter med RCC ikke betydelig påvirket av samtidig behandling med lenvatinib. Det forventes derfor ingen signifikant interaksjon mellom lenvatinib og andre CYP3A4/P-gp-substrater.

Orale antikonseptiva

Det er for tiden ukjent om lenvatinib kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva, og derfor skal kvinner som bruker orale hormonelle antikonseptiva bruke en barrieremetode i tillegg (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder skal unngå å bli gravide og må bruke sikker prevensjon under behandling med lenvatinib, og i minst én måned etter avsluttet behandling. Det er for tiden ukjent om lenvatinib kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva, og derfor skal kvinner som bruker orale hormonelle antikonseptiva bruke en barrieremetode i tillegg.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av lenvatinib hos gravide kvinner. Lenvatinib var embryotoksisk og teratogent når det ble gitt til rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Lenvatinib skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, og først etter en grundig vurdering av morens behov og risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om lenvatinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Lenvatinib og dets metabolitter skilles ut i melk hos rotter (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte eller spedbarn som ammes kan ikke utelukkes, og derfor er lenvatinib kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Effekter hos mennesker er ikke kjent. Det er imidlertid observert testikkel- og ovarietoksisitet hos rotter, hunder og aper (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lenvatinib har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, på grunn av bivirkninger som fatigue og svimmelhet. Pasienter som opplever slike symptomer skal utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til lenvatinib i kombinasjon med everolimus er basert på data fra 62 forsøkspersoner, som kun muliggjør beskrivelse av vanlige bivirkninger hos RCC-pasienter. Bivirkningene presentert i dette avsnittet er basert på kombinerte sikkerhetsdata fra 62 RCC-pasienter (se pkt. 5.1) og 458 DTC-pasienter (se preparatomtalen for Lenvima).

De hyppigst rapporterte bivirkningene i RCC- og DTC-pasientpopulasjonene (som forekom hos ≥ 30 % av pasientene) var diaré (80,6 %), hypertensjon (70,1 %)*, fatigue (59,7 %), redusert appetitt (53,7 %), vekttap (52,6 %)*, oppkast (48,4 %), kvalme (45,2 %), proteinuri (38,9 %)*, stomatitt (36,9 %)*, hodepine (35,8 %)*, dysfoni (35,6 %)*, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPE) (34,1 %)*, perifert ødem (33,9 %) og hyperkolesterolemi (30,6 %). Hypertensjon og proteinuri oppstår oftest tidlig under lenvatinibbehandling (se pkt. 4.4 og 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger, frekvenser merket med stjerne er fra DTC-pasientpopulasjonen).

De viktigste alvorlige bivirkningene var nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon (11,3 %), arteriell tromboembolisme (3,9 %)*, hjertesvikt (1,6 %), hjerneblødning (1,6 %), intrakraniell tumorblødning (0,7 %)*, PRES/RPLS (0,2 %)* og leversvikt (0,2 %)* (frekvenser merket med stjerne er fra DTC-pasientpopulasjonen).

I RCC-studien (se pkt. 5.1) medførte bivirkninger dosereduksjon hos 67,7 % av pasientene og 18 (29,0 %) pasienter seponerte behandlingen. De vanligste bivirkningene (≥ 5 %) som medførte dosereduksjon i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus var diaré (21,0 %), trombocytopeni (6,5 %) og oppkast (6,5 %).

Bivirkningstabell for RCC- og DTC-studier

Det ble observert tilsvarende bivirkninger i kliniske studier ved RCC og DTC. Bivirkninger som forekommer hyppigere ved kombinasjonsbehandling sammenlignet med lenvatinib gitt som monoterapi er hypotyreose (inkludert økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon), hyperkolesterolemi og alvorlig diaré.

Bivirkninger observert i kliniske studier og rapportert fra bruk av lenvatinib etter markedsføring, er oppført i tabell 4.

Frekvenser er definert som:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib

Organklasse-system (MedDRA-terminologi*)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon		Perineal abscess	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ^a	Lymfopeni ^a	Miltinfarkt	
Endokrine sykdommer	Hypotyreose** Økt blodnivå av tyreoideastimulerende hormon ^{‡**}			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalsemi [‡] Hyperkolesterolemi ^{b**} Hypokalemi Redusert appetitt Vekttap	Dehydrering Hypomagnesemi ^b		
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet			
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine Dysgeusi	Cerebrovaskulær hendelse	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom Monoparese Transitorisk iskemisk anfall	
Hjertesykdommer		Hjerteinfarkt ^{c,†} Hjertesvikt QT-forlengelse i elektrokardiogram Redusert ejeksjonsfraksjon		
Karsykdommer	Blødninger ^{d, †,‡} Hypertensjon ^{e,‡} Hypotensjon			Aneurismer og arterie-disseksjoner
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Dysfoni	Lungeemboli [†]	Pneumotoraks	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{‡**} Gastrointestinale smerter og abdominalsmerter ^f Oppkast Kvalme Oral inflammasjon ^g Orale smerter ^h Forstoppelse Dyspepsi Munntørthet	Analfistel Flatulens Økt lipase Økt amylase	Pankreatitt	

Organklasse-system (MedDRA-terminologi*)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier		Økt aspartatamino-transferase [‡] Hypoalbuminemi [‡] Økt alaninamino-transferase [‡] Økt alkalisk fosfatase i blod Leverfunksjonsforstyrrelser Økt gammaglutamyl-transferase ^k Økt blodbilirubin [‡] Kolecystitt	Levercelleskade/hepatitt [†]	
Hud- og underhudssykdommer	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom Palmarerytem Utslett Alopesi	Hyperkeratose		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rygg smerter Artralgi Myalgi Smerter i ekstremiteter Muskel- og skjelettsmerter		Osteonekrose i kjeven	
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri [‡]	Nyresvikt ^{†, ‡} Nedsatt nyrefunksjon [‡] Økt blodkreatinin Økt blodurea	Nefrotisk syndrom	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue Asteni Perifert ødem	Sykdomsfølelse	Nedsatt sårhelings ^{***}	Ikke-gastro-intestinale fistler ^k

*: "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA) versjon 17.1. Foretrukne betegnelser er oppført i det organklasser-systemet som er mest relevant for målorganet.

** : Disse bivirkningene forekommer hyppigere ved kombinasjonsbehandling sammenlignet med lenvatinib gitt som monoterapi.

*** : Identifisert fra bruk av lenvatinib etter markedsføring.

† : Inkluderer tilfeller med fatalt utfall.

‡ : Se pkt. 4.8, Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for ytterligere beskrivelse.

Følgende betegnelser har blitt slått sammen:

- a: Trombocytopeni omfatter trombocytopeni og redusert trombocytall. Lymfopeni omfatter lymfopeni og redusert lymfocytall.
- b: Hypomagnesemi omfatter hypomagnesemi og redusert magnesium i blod. Hyperkolesterolemi omfatter hyperkolesterolemi og økt blodkolesterol.
- c: Hjerteinfarkt omfatter hjerteinfarkt og akutt hjerteinfarkt.
- d: Blødninger omfatter: epistakse, hemoptyse, hematuri, kontusjon, hematochezi, gingivalblødning, petekkier, lungeblødning, rektalblødning, blod i urinen, hematom, vaginalblødning, konjunktivalblødning, hemoroidalblødning, intrakraniell tumorblødning, laryngealblødning, ekkymose, økt blåmerketendens, blødning etter prosedyre, purpura, hudblødning, aneurismeruptur, arteriell blødning, øyebldning, mageblødning, blødende gastroduodenitt, gastrointestinalblødning, hematemese, blødning, blødningsslag, melena, metroragi, neglsengblødning, hemothorax, postmenopausal blødning, blødende proktitt,

- nyrehematom, miltblødning, splinterblødning, subaraknoidalblødning, trakealblødning, tumorblødning.
- e: Hypertensjon omfatter: hypertensjon, hypertensiv krise, økt diastolisk blodtrykk og økt blodtrykk.
- f: Gastrointestinale og abdominalsmerter omfatter: abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, abdominal ømhet, ubehag i epigastriet og gastrointestinale smerter.
- g: Oral inflammasjon omfatter: aftøse sår, stomatitt, glossitt, munnsår og slimhinneinflammasjon.
- h: Orale smerter omfatter: orale smerter, glossodyn og orofaryngealsmerter.
- i: Levercelleskade og hepatitt omfatter: legemiddelindusert leverskade, leversteatose og kolestatisk leverskade.
- j: Nyresvikt omfatter: akutt prenyresvikt, nyresvikt, akutt nyreskade og nyretubulinekreose.
- k: Ikke-gastrointestinale fistler omfatter tilfeller av fistler utenom mage og tarm, som trakeale, trakeo-øsofageale, øsofageale og kutane fistler og fistler i kvinnelige kjønnsorganer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypertensjon (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) ble hypertensjon rapportert hos 41,9 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus (forekomsten av hypertensjon av grad 3 eller grad 4 var 12,9 %) og 10,0 % av pasientene i everolimusgruppen (forekomsten av hypertensjon av grad 3 eller grad 4 var 2,0 %). Median tid til forekomst var 4,9 uker (alle grader) og 6,9 uker (grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble hypertensjon (inkludert hypertensjon, hypertensiv krise, økt diastolisk blodtrykk og økt blodtrykk) rapportert hos 72,8 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib og 16,0 % av pasientene i placebogruppen. Median tid til forekomst hos lenvatinib-behandlede pasienter var 16 dager. Reaksjoner av grad 3 eller høyere (inkludert 1 reaksjon av grad 4) oppstod hos 44,4 % av pasientene behandlet med lenvatinib sammenlignet med 3,8 % for pasienter som fikk placebo. De fleste tilfellene kom seg eller opphørte etter at dosen ble avbrutt eller redusert, noe som skjedde med henholdsvis 13,0 % og 13,4 % av pasientene. Hos 1,1 % av pasientene førte hypertensjon førte til permanent seponering.

Proteinuri (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) ble proteinuri rapportert hos 30,6 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus (8,1 % var grad ≥ 3) og 14,0 % av pasientene i everolimusgruppen (2,0 % var grad ≥ 3). Median tid til forekomst av proteinuri var 6,1 uker (alle grader) og 20,1 uker (grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Proteinuri medførte permanent seponering av behandlingen hos 4,8 % av pasientene.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble proteinuri rapportert hos 33,7 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib og 3,1 % av pasientene i placebogruppen. Median tid til forekomst var 6,7 uker. Reaksjoner av grad 3 oppstod hos 10,7 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib og ingen av pasientene i placebogruppen. De fleste tilfellene kom seg eller opphørte etter at dosen ble avbrutt eller redusert, noe som skjedde med henholdsvis 16,9 % og 10,7 % av pasientene. Proteinuri førte til permanent seponering hos 0,8 % av pasientene.

Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) utviklet 8,1 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus nyresvikt og 3,2 % utviklet nedsatt nyrefunksjon (9,7 % av pasientene hadde et tilfelle av nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon av grad 3). I gruppen med everolimus som monoterapi utviklet 2,0 % av pasientene nyresvikt (2,0 % var grad 3).

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) utviklet 5,0 % av pasientene nyresvikt og 1,9 % utviklet nedsatt nyrefunksjon (3,1 % av pasientene hadde et tilfelle av nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon av grad 3). I placebogruppen utviklet 0,8 % av pasientene nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon (0,8 % var grad ≥ 3).

Nedsatt hjertefunksjon (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) ble redusert ejeksjonsfraksjon/hjertesvikt rapportert hos 4,8 % av pasientene (3,2 % var grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus og 4,0 % i everolimusgruppen (2,0 % var grad ≥ 3). Median tid til forekomst av redusert ejeksjonsfraksjon og hjertesvikt var 15,7 uker (alle grader) og 32,8 uker (grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble redusert ejeksjonsfraksjon/hjertesvikt rapportert hos 6,5 % av pasientene (1,5 % var grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib, og 2,3 % i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) var det ett tilfelle av PRES (grad 3) i lenvatinibgruppen, som oppsto etter 18,4 ukers behandling. Det var ingen rapporter i gruppene behandlet med lenvatinib pluss everolimus eller everolimus som monoterapi.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) var det ett tilfelle av PRES (grad 2) i gruppen som ble behandlet med lenvatinib, og ingen rapporter fra placebogruppen.

Blant 1166 pasienter behandlet med lenvatinib var det fire tilfeller (0,3 %) av PRES (0,3 % var grad 3 eller 4), som alle opphørte etter midlertidig seponering av behandling og/eller doseringsopphold eller permanent seponering.

Levertoksisitet (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) var de vanligst rapporterte leverrelaterte bivirkningene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus økte leverenzymnivåer, som omfattet økt alaninaminotransferase (9,7 %), aspartataminotransferase (4,8 %), alkalisk fosfatase (4,8 %) og blodbilirubin (3,2 %). Median tid til forekomst av leverhendelser var 6,7 uker (alle grader) og 14,2 uker (grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Leverrelaterte reaksjoner av grad 3 forekom hos 3,2 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Leverrelaterte reaksjoner medførte doseringsopphold og dosereduksjon hos henholdsvis 1,6 % og 1,6 % av pasientene, og permanent seponering hos 3,2 % av pasientene.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) var den vanligste rapporterte leverrelaterte bivirkningen hypoalbuminemi (9,6 % lenvatinib kontra 1,5 % placebo) og forhøyede nivåer av leverenzym, inkludert økninger i alaninaminotransferase (7,7 % lenvatinib kontra 0 placebo), aspartataminotransferase (6,9 % lenvatinib kontra 1,5 % placebo) og blodbilirubin (1,9 % lenvatinib kontra 0 placebo). Median tid til forekomst av leverreaksjoner var 12,1 uker for gruppen av pasienter behandlet med lenvatinib. Leverrelaterte reaksjoner av grad 3 eller høyere (inkludert 1 reaksjon av grad 5 tilfelle av hepatisk svikt) oppstod hos 5,4 % av pasientene behandlet med lenvatinib sammenlignet med 0,8 % for pasienter som fikk placebo. Leverrelaterte reaksjoner førte til midlertidig seponering og dosereduksjoner hos henholdsvis 4,6 % og 2,7 % av pasientene, og til permanent seponering hos 0,4 %.

Blant 1166 pasienter behandlet med lenvatinib var det tre tilfeller (0,3 %) av leversvikt, alle med fatalt utfall. Ett oppsto hos en pasient uten levermetastaser. Det var også et tilfelle av akutt hepatitt hos en pasient uten levermetastaser.

Arteriell tromboembolisme (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) rapporterte 1,6 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus om tilfeller av arteriell tromboembolisme. Tid til forekomst var 69,6 uker. I everolimusgruppen rapporterte 6,0 % av pasientene arteriell tromboembolisme (4,0 % var grad ≥ 3). I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble tilfeller av arteriell tromboembolisme rapportert hos 5,4 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib og 2,3 % av pasientene i placebogruppen.

Blant 1166 pasienter behandlet med lenvatinib var det 5 tilfeller (0,4 %) av arteriell tromboembolisme (3 tilfeller av hjerteinfarkt og 2 tilfeller av cerebrovaskulær hendelse) med fatalt utfall.

Blødninger (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) ble blødninger rapportert hos 38,7 % (8,1 % var grad ≥ 3) av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Reaksjoner som forekom med en forekomst $\geq 2,0$ % var: epistakse (22,6 %), hematuri (4,8 %), hematom (3,2 %) og mageblødning (3,2 %). Median tid til forekomst var 10,2 uker (alle grader) og 7,6 uker (grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Forekomsten av alvorlig blødning var 4,8 % (hjerneblødning, mageblødning og hemartrose). Seponering som følge av blødningsepisoder forekom hos 3,2 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Det var ett tilfelle av fatal hjerneblødning i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus og ett tilfelle av fatal intrakraniell blødning i lenvatinibgruppen.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble blødning rapportert hos 34,9 % (1,9 % var grad ≥ 3) av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib og 18,3 % (3,1 % var grad ≥ 3) av pasientene i placebogruppen. Reaksjoner som oppsto med en forekomst på $\geq 0,75$ % over placebo var: epistakse (11,9 %), hematuri (6,5 %), kontusjon (4,6 %), gingival blødning (2,3 %), haematochezia (2,3 %), rektal blødning (1,5 %), bloduttredelse (1,1 %), hemorroidblødning (1,1 %), laryngal blødning (1,1 %), petekkier (1,1 %) og intrakraniell tumorblødning (0,8 %). I denne studien var det ett tilfelle av fatal intrakraniell blødning blant 16 pasienter som fikk lenvatinib og hadde CNS-metastaser ved baseline.

Median tid til første forekomst hos lenvatinib-behandlede pasienter var 10,1 uker. Det ble ikke observert noen forskjeller mellom lenvatinib-behandlede pasienter og placebogruppen i forekomst av alvorlige reaksjoner (3,4 % kontra 3,8 %), reaksjoner som førte til tidlig seponering (1,1 % kontra 1,5 %), eller reaksjoner som førte til midlertidig seponering (3,4 % kontra 3,8 %) eller dosereduksjon (0,4 % kontra 0).

Blant 1166 pasienter behandlet med lenvatinib ble blødninger av grad 3 eller høyere rapportert hos 2 % av pasientene, tre pasienter (0,3 %) fikk en blødning av grad 4 og fem pasienter (0,4 %) fikk en reaksjon av grad 5 som omfattet arteriell blødning, blødningsslag, intrakraniell tumorblødning, hemoptyse og tumorblødning.

Hypokalsemi (se pkt. 4.4, Forlengelse av QT-tiden)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) ble hypokalsemi rapportert hos 8,1 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus (3,2 % var grad ≥ 3) og 4,0 % av pasientene i everolimusgruppen (ingen var grad ≥ 3). Median tid til forekomst av hypokalsemi var 28,3 uker (alle grader) og 45,9 uker (grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Det var én grad 4 TEAE. Ingen tilfeller av hypokalsemi krevde dosereduksjon eller doseringsopphold, og ingen av pasientene seponerte behandlingen permanent på grunn av hypokalsemi.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble hypokalsemi rapportert hos 12,6 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib kontra ingen tilfeller i placebogruppen. Median tid til første forekomst hos lenvatinib-behandlede pasienter var 11,1 uker. Reaksjoner med alvorlighetsgrad 3 eller 4 oppstod hos 5,0 % av lenvatinib-behandlede pasienter kontra 0 pasienter som fikk placebo. De fleste reaksjonene opphørte etter støttende behandling, uten midlertidig seponering eller reduksjon, som oppstod hos henholdsvis 1,5 % og 1,1 % av pasientene; hos 1 pasient med grad 4 hypokalsemi var seponeringen permanent.

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1), oppstod 1,6 % tilfeller av appendisitt med perforasjon (av grad 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Det var ingen rapporter i lenvatinib- eller everolimusgruppen.

I DTC-studien ble tilfeller av gastrointestinal perforasjon eller fistler rapportert hos 1,9 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib og hos 0,8 % av pasientene i placebogruppen.

Ikke-gastrointestinale fistler (se pkt. 4.4)

Bruk av lenvatinib har vært forbundet med tilfeller av fistler, inkludert reaksjoner som medførte dødsfall. Rapporter om fistler som omfattet andre områder enn mage eller tarm ble observert ved ulike indikasjoner. Reaksjoner ble rapportert ved ulike tidspunkter i løpet av behandlingen, fra to uker til mer enn 1 år fra behandlingsstart med lenvatinib, med en median latenstid på ca. 3 måneder.

Forlengelse av QT-tiden (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) ble økning i QTc-tiden større enn 60 ms rapportert hos 11 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Forekomsten av QTc-tid lengre enn 500 ms var 6 % i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Det var ingen rapporter med forlengelse av QTc-tiden til lengre enn 500 ms eller økninger større enn 60 ms i everolimusgruppen.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble forlengelse av QT/QTc-tiden rapportert hos 8,8 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib og 1,5 % av pasientene i placebogruppen. Forekomsten av QT-tid lengre enn 500 ms var 2 % for lenvatinib-behandlede pasienter sammenlignet med ingen rapporter for placebogruppen.

Økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon (se pkt. 4.4, Hemming av tyreoidestimulerende hormonsuppressjonsbehandling/nedsatt tyreoidfunksjon) (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) forekom hypotyreose hos 24 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus og 2 % av pasientene i everolimusgruppen. Alle tilfeller av hypotyreose i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus var av grad 1 eller 2. Hos pasienter med normalt TSH-nivå ved baseline ble det observert en TSH-nivåøkning etter baseline hos 60,5 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss everolimus sammenlignet med ingen av pasientene som fikk everolimus som monoterapi.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) hadde 88 % av alle pasienter et baseline TSH-nivå mindre enn eller lik 0,5 mU/l. Hos pasientene med en normal TSH ved baseline, ble et forhøyet TSH nivå til over 0,5 mU/l observert post baseline hos 57 % av lenvatinib-behandlede pasienter, sammenlignet med 14 % for placebogruppen.

Diaré (se pkt. 4.4)

I RCC-studien (se pkt. 5.1) ble diaré rapportert hos 80,6 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus (21,0 % var grad ≥ 3) og hos 34,0 % av pasientene i gruppen behandlet med everolimus (2,0 % var grad ≥ 3). Median tid til forekomst var 4,1 uker (alle grader) og 8,1 uker (grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Diaré var den hyppigste årsaken til doseringsopphold/reduksjon og kom tilbake til tross for dosereduksjon. Diaré medførte seponering hos én pasient.

I DTC-studien (se preparatomtalen for Lenvima) ble diaré rapportert hos 67,4 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib (9,2 % var grad ≥ 3) og hos 16,8 % av pasientene i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

Pediatrik populasjon

Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Det foreligger begrensede data for pasienter ≥ 75 år med RCC. Ved DTC var imidlertid pasienter ≥ 75 år mer utsatt for å få hypertensjon, proteinuri, redusert appetitt og dehydrering av grad 3 eller 4.

Kjønn

Hos pasienter med DTC hadde kvinner høyere forekomst av hypertensjon (inkludert hypertensjon grad 3 eller 4), proteinuri og PPE, mens menn hadde høyere forekomst av redusert ejsjonsfraksjon og gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse.

Etnisk opphav

Det foreligger begrensede data for asiatiske pasienter med RCC. Ved DTC hadde imidlertid asiatiske pasienter høyere forekomst enn kaukasiske pasienter av perifert ødem, hypertensjon, fatigue, PPE, proteinuri, stomatitt, trombocytopeni og myalgi; mens kaukasiske pasienter hadde en høyere forekomst av diaré, vektreduksjon, kvalme, oppkast, forstoppelse, asteni, abdominalsmerter, smerter i ekstremiteter og munntørighet.

Hypertensjon ved baseline

Ved DTC hadde pasienter med hypertensjon ved baseline høyere forekomst av hypertensjon, proteinuri, diaré og dehydrering av grad 3 eller 4, og fikk flere alvorlige tilfeller av dehydrering, hypotensjon, lungeemboli, malign pleuraeffusjon, atrieflimmer og GI-symptomer (abdominalsmerter, diaré, oppkast). Ved RCC hadde pasienter med hypertensjon ved baseline høyere forekomst av dehydrering, fatigue og hypertensjon av grad 3 eller 4.

Diabetes ved baseline

Ved RCC hadde pasienter med diabetes ved baseline høyere forekomst av hypertensjon, hypertriglyseridemi og akutt nyresvikt av grad 3 eller 4.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved RCC. Ved DTC hadde imidlertid pasienter med nedsatt leverfunksjon ved baseline høyere forekomst av hypertensjon og PPE samt høyere forekomst av hypertensjon, asteni, fatigue og hypokalsemi av grad 3 eller 4 sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved DTC hadde pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline høyere forekomst av hypertensjon, proteinuri, fatigue, stomatitt, perifert ødem, trombocytopeni, dehydrering, QT-forlengelse i elektrokardiogram, hypotyreose, hyponatremi, økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon og pneumoni av grad 3 eller 4 sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Disse pasientene hadde også høyere forekomst av nyrereaksjoner og en tendens til høyere forekomst av leverreaksjoner. Ved RCC hadde pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline høyere forekomst av fatigue av grad 3.

Pasienter med kroppsvekt < 60 kg

Det foreligger begrensede data for pasienter med kroppsvekt < 60 kg ved RCC. Ved DTC hadde imidlertid pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg) høyere forekomst av PPE og proteinuri, av hypokalsemi og hyponatremi av grad 3 eller 4, og en tendens til høyere forekomst av redusert appetitt av grad 3 eller 4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

De høyeste klinisk undersøkte dosene er 32 mg og 40 mg lenvatinib daglig. Utsiktet feilmedisinering som medførte enkeltdoser på 40 til 48 mg har også forekommet i kliniske studier. De hyppigst observerte bivirkningene ved disse dosene var hypertensjon, kvalme, diaré, fatigue, stomatitt, proteinuri, hodepine og forverring av PPE. Det har også vært rapporter om overdosering med lenvatinib som omfattet enkeltdoser på 6 til 10 ganger anbefalt døgndose. Disse tilfellene var forbundet med bivirkninger sammenfallende med lenvatinibs kjente sikkerhetsprofil (dvs. nyre- og hjertesvikt), eller ingen bivirkninger.

Det finnes intet spesifikt antidot ved overdosering med lenvatinib. Ved mistenkt overdosering skal lenvatinib seponeres midlertidig og egnet symptomatisk behandling gis ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01XE08

Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-reseptor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4), i tillegg til andre RTKs forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvektsfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFR α , KIT og RET. Kombinasjonen av lenvatinib og everolimus viste økt antiangiogen og antitumoraktivitet ved redusert proliferasjon av humane endotelceller, tubedannelse og VEGF-signaldannelse *in vitro* og tumorvolum i muse-xenograftmodeller av human nyrecellekreft, som var større enn for hvert legemiddel alene.

Selv om det ikke er utført direkte undersøkelser med lenvatinib, antas det at virkningsmekanismen ved hypertensjon medieres av hemming av VEGFR2 i vaskulære endotelceller. Selv om det ikke er undersøkt direkte, antas det at også virkningsmekanismen ved proteinuri medieres av nedregulering av VEGFR1 og VEGFR2 i podocytene i glomerulus.

Virkningsmekanismen ved hypotyreose er ikke helt klarlagt.

Det er ikke utført direkte undersøkelser av virkningsmekanismen for forverring av hyperkolesterolemi i kombinasjonen og denne er ikke helt klarlagt.

Selv om det ikke er utført direkte undersøkelser er virkningsmekanismen for forverring av diare i kombinasjonen postulert å være mediert ved svekket tarmfunksjon relater til virkningsmekanismen for de enkelte virkestoffene – VEGF/VEGFR og c-KIT hemming av lenvatinib sammen med TOR/NHE3 hemming av everolimus.

Klinisk effekt og sikkerhet

En randomisert, åpen multisenterstudie ble gjennomført for å fastslå sikkerhet og effekt av lenvatinib gitt alene eller i kombinasjon med everolimus til forsøkspersoner med inoperabel avansert eller metastaserende RCC. Studien besto av en dosefinnende fase 1b-del og en fase 2-del. Fase 1b-delen inkluderte 11 pasienter som fikk kombinasjonen av 18 mg lenvatinib pluss 5 mg everolimus. Fase 2-delen inkluderte totalt 153 pasienter med inoperabel avansert eller metastaserende RCC etter én tidligere VEGF-rettet behandling. Totalt 62 pasienter fikk kombinasjonen av lenvatinib og everolimus i anbefalt dose. Pasientene skulle blant annet ha histologiverifisert hovedsakelig klarcellet RCC, radiografiverifisert sykdomsprogresjon i henhold til RECIST-kriteriene (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versjon 1.1, én tidligere VEGF-rettet behandling og ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus på 0 eller 1.

Pasientene ble randomisert til én av 3 grupper: 18 mg lenvatinib pluss 5 mg everolimus, 24 mg lenvatinib eller 10 mg everolimus i forholdet 1:1:1. Pasientene ble stratifisert etter hemoglobinnivå (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl for menn og $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl for kvinner) og korrigert serumkalsium (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl). Median gjennomsnittlig døgndose i kombinasjonsgruppen per forsøksperson var 13,5 mg lenvatinib (75,0 % av tiltenkt dose på 18 mg) og 4,7 mg everolimus (93,6 % av tiltenkt dose på 5 mg). Endelig dosenivå i kombinasjonsgruppen var 18 mg for 29 % av pasientene, 14 mg for 31 % av pasientene, 10 mg for 23 % av pasientene, 8 mg for 16 % av pasientene og 4 mg for 2 % av pasientene.

Av de 153 randomiserte pasientene var 73 % menn, medianalder var 61 år, 37 % var 65 år eller eldre, 7 % var 75 år eller eldre og 97 % var kaukasiere. Metastaser forelå hos 95 % av pasientene, og inoperabel avansert sykdom forelå hos 5 %. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus ved

baseline på 0 (55 %) eller 1 (45 %) med tilsvarende fordeling i de 3 behandlingsgruppene. Høy risiko i henhold til MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ble observert hos 39 % av pasientene i gruppen med lenvatinib pluss everolimus, 44 % i lenvatinibgruppen og 38 % i everolimusgruppen. Høy risiko i henhold til International mRCC Database Consortium (IMDC) ble observert hos 20 % av pasientene i gruppen med lenvatinib pluss everolimus, 23 % i lenvatinibgruppen og 24 % i everolimusgruppen. Median tid fra diagnostisering til første dose var 32 måneder i gruppen med behandling med lenvatinib pluss everolimus, 33 måneder i lenvatinibgruppen og 26 måneder i everolimusgruppen. Alle pasientene hadde blitt behandlet med en tidligere VEGF-hemmer; 65 % med sunitinib, 23 % med pazopanib, 4 % med tivozanib, 3 % med bevacizumab og 2 % med henholdsvis sorafenib eller aksitinib.

Primært effektmål basert på utprøvers vurdering av tumorrespons, var progresjonsfri overlevelse (PFS) i gruppen med lenvatinib pluss everolimus i forhold til everolimusgruppen og i lenvatinibgruppen i forhold til everolimusgruppen. Andre effektmål var totaloverlevelse (OS) og utprøvers vurdering av objektiv responsrate (ORR). Tumorvurderinger ble evaluert i henhold til RECIST 1.1.

Gruppen med lenvatinib pluss everolimus viste en statistisk signifikant og klinisk relevant bedring av PFS sammenlignet med everolimusgruppen (se tabell 5 og figur 1). Basert på resultatene fra en post-hoc utforskende analyse av et begrenset antall pasienter i hver undergruppe, ble den positive effekten på PFS sett uansett hvilken tidligere VEGF-rettet terapi som ble brukt: sunitinib (hasardratio [HR] = 0,356 [95 % KI: 0,188, 0,674] eller andre terapier (HR = 0,350 [95 % KI: 0,148, 0,828])). Lenvatinibgruppen viste også en bedring av PFS sammenlignet med everolimusgruppen. Totaloverlevelse var lengre i gruppen med lenvatinib pluss everolimus (se tabell 5 og figur 2). Studien hadde ikke tilstrekkelig styrke for analyse av totaloverlevelse.

Behandlingseffekten av kombinasjonen på PFS og ORR ble også støttet av en post-hoc retrospektiv uavhengig blindet gjennomgang av skann. Gruppen med lenvatinib pluss everolimus viste en statistisk signifikant og klinisk betydningsfull bedring av PFS sammenlignet med everolimusgruppen. Resultater for ORR var sammenfallende med utprøvers vurderinger, 35,3 % hos lenvatinib pluss everolimusgruppen, med en komplett respons og 17 med partiell respons; ingen individer hadde en objektiv respons i everolimusgruppen ($p < 0,0001$) i favør av lenvatinib pluss everolimusgruppen.

Tabell 5 Effektresultater ved nyrecellekarsinom

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^a etter utprøvers vurdering			
Median PFS i måneder (95 % KI)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Hasardratio (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
<i>p</i> -verdi lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,0005	-	-
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^a etter post-hoc retrospektiv uavhengig gjennomgang			
Median PFS i måneder (95 % KI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Hasardratio (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>p</i> -verdi lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-
Totaloverlevelse^c			
Antall dødsfall, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Median OS i måneder (95 % KI)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Hasardratio (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Objektiv responsrate n (%) etter utprøvers vurdering			
Komplette responser	1 (2)	0	0
Partielle responser	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektiv responsrate	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabil sykdom	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Varighet av respons, måneder, median (95 % KI)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Tumorvurdering er basert på RECIST 1.1-kriteriene. Databasestenging = 13. juni 2014

Prosentandeler er basert på totalt antall forsøkspersoner i fullt analysesett i den aktuelle behandlingsgruppen.

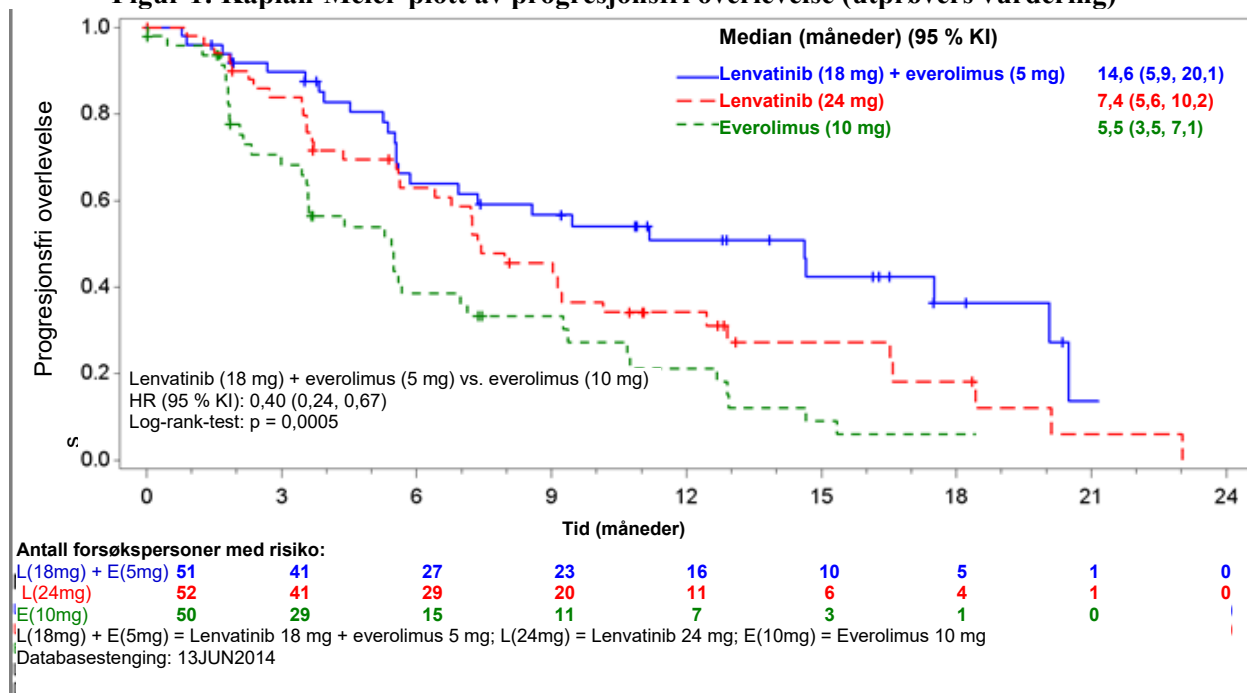
KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås

^aPunktestimater er basert på Kaplan-Meier-metode, og 95 % KI er basert på Greenwood-formelen med log-log-transformasjon.

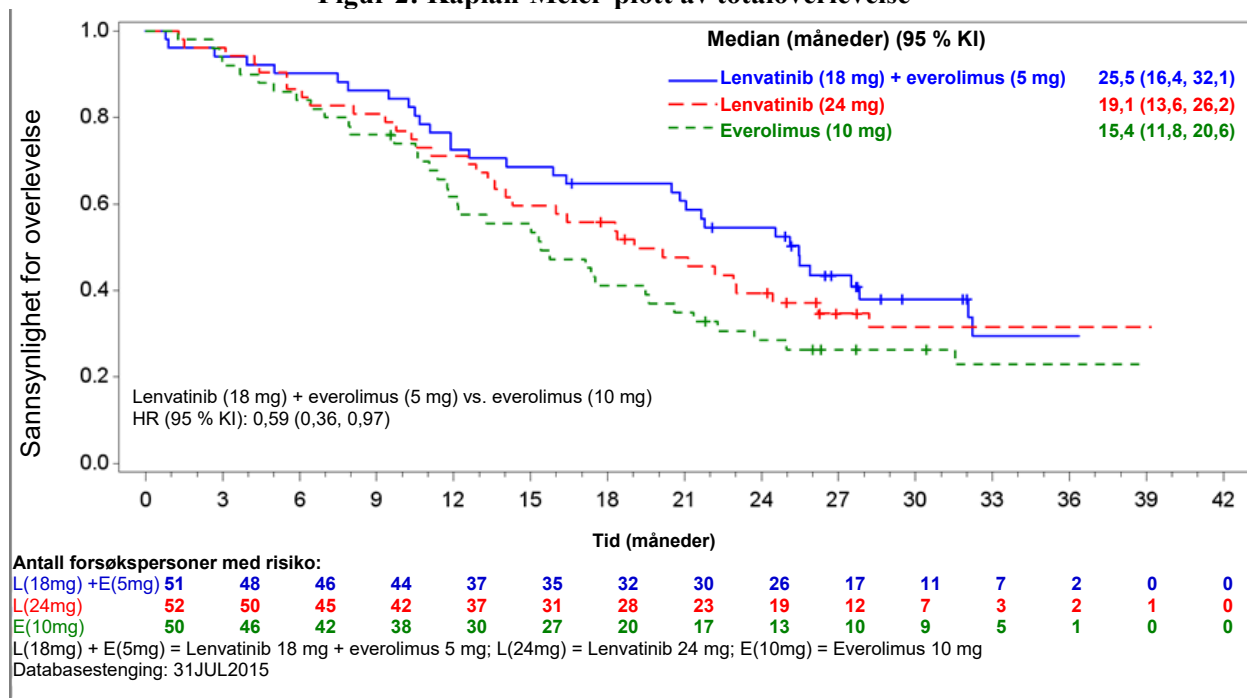
^bStratifisert hasardratio er basert på en stratifisert Cox-regresjonsmodell med behandling som en kovariatfaktor og hemoglobin og korrigert serumkalsium som strata. Efron-metoden ble brukt til korrigering for hendelser med lik verdi (tied events).

^cDatabasestenging = 31. juli 2015

Figur 1: Kaplan-Meier-plott av progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering)



Figur 2: Kaplan-Meier-plott av totaloverlevelse



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lenvatinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved nyrecellekarsinom (RCC).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre for lenvatinib er undersøkt hos friske, voksne forsøkspersoner, voksne forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon, nedsatt nyrefunksjon og solide svulster.

Absorpsjon

Lenvatinib absorberes raskt etter oral administrasjon, og t_{\max} observeres vanligvis 1 til 4 timer etter dosering. Mat påvirker ikke absorpsjonsgraden, men reduserer absorpsjonshastigheten. Når det ble gitt sammen med mat til friske forsøkspersoner, ble maksimal plasmakonsentrasjon forsinket med 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet har ikke blitt fastslått hos mennesker, men data fra en massebalansestudie indikerer at den er i størrelsesorden 85 %.

Distribusjon

Bindingsgraden av lenvatinib til humane plasmaproteiner *in vitro* er høy og varierer fra 98 % til 99 % (0,3–30 mikrog/ml, mesilat), med binding hovedsakelig til albumin og mindre grad av binding til surt α 1-glykoprotein og γ -globulin.

Lenvatinibs blod-til-plasmakonsentrasjonsforhold *in vitro* varierer fra 0,589 til 0,608 (0,1-10 mikrog/ml, mesilat).

In vitro-studier indikerer at lenvatinib er et substrat for P-gp og BCRP. Lenvatinib viser minimal eller ingen hemmende aktivitet mot P-gp-mediert og BCRP-mediert transportaktivitet. Tilsvarende ble det ikke observert induksjon av P-gp-mRNA-ekspressjon. Lenvatinib er ikke et substrat for OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP. Lenvatinib hemmet ikke aldehydoksidasaktivitet i human levercytosol.

Hos pasienter varierte median tilsynelatende distribusjonsvolum ($V_{z/F}$) for første dose fra 50,5 l til 92 l, og var forholdsvis likt for alle dosegrupper fra 3,2 mg til 32 mg. Median tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ($V_{z/F_{ss}}$) var også forholdsvis likt og varierte fra 43,2 l til 121 l.

Biotransformasjon

Cytokrom P450 3A4 ble vist å være den dominerende (> 80 %) isoformen involvert i P450-mediert metabolisme av lenvatinib *in vitro*, men *in vivo*-data indikerte at metabolismeveier som ikke var P450-medierte bidro til en signifikant andel av samlet metabolisme av lenvatinib. Følgelig hadde CYP 3A4-induktorer og -hemmere en minimal effekt på lenvatinibeksponering *in vivo* (se pkt. 4.5).

I humane levermikrosomer ble den demetylerede formen av lenvatinib (M2) identifisert som hovedmetabolitt. M2' og M3', hovedmetabolittene i human feces, ble dannet fra henholdsvis M2 og lenvatinib, via aldehydoksidas.

I plasmaprøver innhentet inntil 24 timer etter administrasjon, kunne 97 % av radioaktiviteten i radiokromatogrammer av plasma tilskrives lenvatinib, mens ytterligere 2,5 % kunne tilskrives M2-metabolitten. Basert på $AUC_{(0-\infty)}$, kunne henholdsvis 60 % og 64 % av total radioaktivitet i plasma og blod tilskrives lenvatinib.

Data fra en human massebalanse/utskillelsesstudie indikerer omfattende metabolisme av lenvatinib hos mennesker. Viktigste metabolismeveier hos mennesker er vist å være oksidasjon via aldehydoksidas, demetylering via CYP3A4, glutationkonjugering med eliminering av O-arylgruppen (klorfenylenhet) og kombinasjoner av disse metabolismeveiene etterfulgt av ytterligere biotransformasjon (f.eks. glukuronidering, hydrolyse av glutationenheten, nedbrytning av cysteinenheten og intramolekylær omstrukturering av cysteinylglysin- og cysteinkonjugater med påfølgende dimerisering). Disse *in vivo*-metabolismeveiene samsvarer med data fra *in vitro*-studier med humant biologisk materiale.

In vitro-transportørstudier

Se avsnittet om distribusjon.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonen faller bi-eksponensielt etter C_{\max} . Gjennomsnittlig terminal eksponensiell halveringstid for lenvatinib er ca. 28 timer.

Etter administrasjon av radiomerket lenvatinib til 6 pasienter med solide svulster, ble ca. to tredjedeler og en fjerdedel av radiomerkingen eliminert i henholdsvis feces og urin. M3-metabolitten var dominerende substans i ekskretene (~17 % av dosen), etterfulgt av M2' (~11 % av dosen) og M2 (~4,4 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitet og akkumulering

Hos pasienter med solide svulster som fikk enkeltdoser og gjentatte doser av lenvatinib én gang daglig, økte lenvatinibeksponeringen (C_{max} og AUC) direkte proporsjonalt med administrert dose i området 3,2 til 32 mg én gang daglig.

Lenvatinib viste minimal akkumulering ved steady-state. I dette området varierte median akkumuleringsindeks (Rac) fra 0,96 (20 mg) til 1,54 (6,4 mg).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til lenvatinib etter en enkeltdose på 10 mg ble evaluert hos 6 forsøkspersoner i hver av gruppene lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B). En dose på 5 mg ble evaluert hos 6 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Åtte friske forsøkspersoner med tilsvarende demografiske parametre fungerte som kontroller og fikk en dose på 10 mg. Median halveringstid var sammenlignbar hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon og de med normal leverfunksjon, og varierte fra 26 timer til 31 timer. Prosentandelen av lenvatinibdosen som ble utskilt i urin var lav i alle kohorter (< 2,16 % i alle behandlingskohorter).

Basert på dosejusterte data for AUC_{0-t} og AUC_{0-inf} var lenvatinibeksponeringen 119 %, 107 % og 180 % av den normale hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er fastslått at plasmaproteinbindingen i plasma fra forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon lignet den hos de tilsvarende friske forsøkspersonene, og ingen konsentrasjonsavhengighet ble observert. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til lenvatinib etter en enkeltdose på 24 mg ble evaluert hos 6 forsøkspersoner i hver av gruppene lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og sammenlignet med 8 friske forsøkspersoner med tilsvarende demografiske parametre. Forsøkspersoner med terminal nyresykdom ble ikke undersøkt.

Basert på data for AUC_{0-inf} var lenvatinibeksponeringen henholdsvis 101 %, 90 % og 122 % av den normale hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er fastslått at plasmaproteinbindingen i plasma fra forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon lignet den hos de tilsvarende friske forsøkspersonene, og ingen konsentrasjonsavhengighet ble observert. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefaling.

Alder, kjønn, vekt, rase

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter som fikk inntil 24 mg lenvatinib én gang daglig, hadde alder, kjønn, vekt og rase (japansk vs. annen, kaukasisk vs. annen) ingen signifikant effekt på clearance (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Pediatrike pasienter har ikke blitt undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstester ved gjentatt dosering (inntil 39 uker) medførte lenvatinib toksikologiske endringer i ulike organer og vev relatert til forventede farmakologiske effekter av lenvatinib, inkludert glomerulopati, testikkelhypocellularitet, ovariefollikkelatresi, gastrointestinale forandringer,

skjelettforandringer, forandringer i binyrene (rotter og hunder) og arterielle (arteriell fibrinoid nekrose, medial degenerasjon eller blødning) lesjoner hos rotter, hunder og cynomolgusaper. Forhøyede transaminasenivåer forbundet med tegn på levertoksisitet ble også observert hos rotter, hunder og aper. De toksikologiske forandringene var reversible på slutten av en 4-ukers restitueringsperiode hos alle undersøkte dyrearter.

Gentoksisitet

Lenvatinib var ikke gentoksisisk.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med lenvatinib.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Ingen spesifikke studier med lenvatinib er blitt utført hos dyr for å evaluere påvirkning av fertilitet. Det ble imidlertid observert testikkel- (hypocellularitet i seminiferøst epitel) og ovarieforandringer (follikelatresi) ved studier av toksisitet ved gjentatt dosering hos dyr ved eksponeringer på 11 til 15 ganger (rotte) eller 0,6 til 7 ganger (ape) forventet klinisk eksponering (basert på AUC) ved maksimal tolerert human dose. Disse funnene var reversible på slutten av en 4-ukers restitueringsperiode.

Administrasjon av lenvatinib under organogenesen medførte embryoletalitet og teratogenitet hos rotter (føtale eksterne og skjelettavvik) ved eksponeringer lavere enn klinisk eksponering (basert på AUC) ved maksimal tolerert human dose, og kaniner (føtale eksterne og viscerale avvik eller skjelettavvik) ved eksponeringer lavere enn klinisk eksponering (basert på kroppsoverflate, mg/m²) ved maksimal tolerert human dose. Disse funnene indikerer at lenvatinib har et teratogent potensiale, som sannsynligvis er relatert til lenvatinibs farmakologiske aktivitet som antiangiogen substans.

Lenvatinib og dets metabolitter skilles ut i melk hos rotter.

Toksisitetsstudier hos juvenile dyr

Mortalitet var dosebegrensende toksisitet hos juvenile rotter hvor dosering ble startet på postnatal dag (PND) 7 eller PND21, og ble observert ved eksponeringer som var henholdsvis 125 eller 12 ganger lavere enn eksponeringen hvor mortalitet ble observert hos voksne rotter, noe som indikerer høyere sensitivitet for toksisitet ved lavere alder. Mortalitet kan derfor tilskrives komplikasjoner relatert til primære duodenallesjoner med mulig bidrag fra ytterligere toksisitet i umodne målorganer.

Toksisiteten til lenvatinib var mer uttalt hos yngre rotter (dosering startet på PND7) sammenlignet med de med doseringsstart på PND21, og mortalitet og noen bivirkninger ble observert tidligere hos juvenile rotter ved 10 mg/kg sammenlignet med voksne rotter som fikk samme dosenivå. Veksthemming, sekundær forsinkelse av fysisk utvikling og lesjoner som kunne tilskrives farmakologiske effekter (fortenner, femur [epifysens vekstplate], nyrer, binyrer og duodenum) ble også observert hos juvenile rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Kalsiumkarbonat

Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroksypropylcellulose

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose

Talkum

Kapselskall
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Trykkfarge
Skjellakk
Svart jernoksid (E172)
Kaliumhydroksid
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av polyamid/aluminium/PVC/aluminium inneholdende 10 kapsler. Hver eske inneholder 30, 60 eller 90 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å unngå gjentatt eksponering for kapselens innhold skal omsorgspersoner ikke åpne kapselen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Kisplyx 4 mg harde kapsler
EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/003
EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg harde kapsler
EU/1/16/1128/002

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. august 2016

10. OPPDATERINGSDATO

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisplyx 4 mg harde kapsler
lenvatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én hard kapsel inneholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kisplyx 4 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisplyx 4 mg harde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisplyx 10 mg harde kapsler
lenvatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én hard kapsel inneholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kispilyx 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisplyx 10 mg harde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kispplx 4 mg harde kapsler Kispplx 10 mg harde kapsler

lenvatinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kispplx er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kispplx
3. Hvordan du bruker Kispplx
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kispplx
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kispplx er og hva det brukes mot

Hva Kispplx er

Kispplx er et legemiddel som inneholder virkestoffet lenvatinib. Det brukes i kombinasjon med everolimus til å behandle pasienter med langtkommen nyrekreft (avansert nyrecellekarsinom) når annen behandling (såkalt "VEGF-rettet behandling") ikke har bidratt til å stanse sykdommen.

Hvordan Kispplx virker

Kispplx blokkerer virkningen av proteiner kalt reseptortyrosinkinaser (RTK). Disse proteinene er involvert i utvikling av nye blodårer som forsyner cellene med oksygen og næring som bidrar til vekst. Disse proteinene kan finnes i store mengder i kreftceller. Ved å blokkere disse proteinene kan Kispplx gjøre at kreftcellene formerer seg saktere og svulsten vokser langsommere, og bidra til å stoppe blodforsyningen som kreftcellene trenger.

2. Hva du må vite før du bruker Kispplx

Bruk ikke Kispplx dersom:

- du er allergisk overfor lenvatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du ammer (se avsnittet nedenfor om "Prevensjon, graviditet og amming").

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Kispplx dersom du:

- har høyt blodtrykk
- er en kvinne som kan bli gravid (se avsnittet om «Prevensjon, graviditet og amming» nedenfor)
- har hatt hjerteproblemer eller slag

- har lever- eller nyreproblemer
- nylig har gjennomgått kirurgi eller strålebehandling
- trenger å gjennomgå en kirurgisk prosedyre. Legen din kan vurdere å stoppe Kisplyx hvis du skal gjennomgå en større kirurgisk prosedyre, fordi Kisplyx kan ha innvirkning på sårheling. Kisplyx kan gjenopptas når såret heler tilfredstillende.
- er over 75 år gammel
- tilhører en annen etnisk gruppe enn hvit eller asiatisk
- veier minde enn 60 kg
- har hatt unormale passasjeveier (kjent som fistler) mellom forskjellige organer i kroppen eller fra et organ til huden
- har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse av blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen.
- har eller har hatt smerter i munnen, tennene og/eller kjeven, hevelse eller sår i munnen, nummenhet eller følelse av at kjeven er tung, eller at en tann løsner. Du kan bli bedt om å gjennomføre en tannlegekontroll før du starter med Kisplyx ettersom det er rapportert om beinskade i kjeven (osteonekrose) hos pasienter som behandles med Kisplyx. Hvis du trenger å gjennomgå en invasiv tannbehandling eller tannkirurgi, må du fortelle tannlegen at du blir behandlet med Kisplyx, spesielt når du også får eller har fått injeksjoner av bisfosfonater (som brukes til å behandle eller forhindre beinlidelser).
- får eller har fått legemidler som brukes til å behandle osteoporose (antiresorptive legemidler) eller kreftlegemidler som endrer dannelsen av blodkar (såkalte angiogenesehemmere), ettersom risikoen for beinskade i kjeven kan øke.

Før du bruker Kisplyx kommer legen kanskje til å utføre noen blodprøver, for eksempel for å sjekke blodtrykk og lever- eller nyrefunksjonen og for å se om du har lave nivåer av salt og høye nivåer av skjoldbruskkjertelstimulerende hormon i blodet. Legen din vil diskutere resultatene av disse testene med deg og avgjøre om du kan bruke Kisplyx. Du kan måtte få tilleggsbehandling med andre legemidler, å ta en lavere dose av Kisplyx eller å utvise ekstra forsiktighet på grunn av økt risiko for bivirkninger.

Snakk med lege før du bruker Kisplyx dersom du er usikker.

Barn og ungdom

Kisplyx er ikke anbefalt til barn og ungdom. Virkningene av Kisplyx hos personer under 18 år er ikke kjent.

Andre legemidler og Kisplyx

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også urtemidler og reseptfrie legemidler.

Prevensjon, graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Bruk svært effektiv prevensjon mens du tar dette legemidlet, og i minst én måned etter avsluttet behandling.
- Bruk ikke Kisplyx hvis du planlegger å bli gravid under behandlingen. Dette fordi det kan skade barnet alvorlig.
- Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du behandles med Kisplyx. Legen vil hjelpe deg med å bestemme om du skal fortsette behandlingen.
- Du må ikke amme hvis du bruker Kisplyx. Dette fordi legemidlet går over i morsmelk og kan føre til alvorlig skade hos barnet som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

Kisplyx kan forårsake bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis du er svimmel eller trett.

3. Hvordan du bruker Kisplyx

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Den anbefalte dosen av Kisplyx er 18 mg én gang daglig (én 10 mg kapsel og to 4 mg kapsler) sammen med én tablett med 5 mg everolimus én gang daglig.
- Dersom du har alvorlige lever- eller nyreproblemer, er den anbefalte dosen av Kisplyx 10 mg én gang daglig (1 kapsel på 10 mg) sammen med én tablett med 5 mg everolimus én gang daglig.
- Legen kan redusere dosen hvis du opplever bivirkninger.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- Du kan ta kapslene med eller uten mat.
- Svelg kapslene hele med vann eller oppløst. For å løse dem opp, hell en spiseskje med vann eller eplejuice i et lite glass, og legg kapslene i væsken uten å åpne eller knuse dem. La det stå i minst 10 minutter, og rør så i minst 3 minutter for å løse opp kapselskallene. Drikk blandingen. Fyll deretter glasset med samme mengde vann eller eplejuice, rotér glasset og svelg væsken.
- Ta kapslene til omtrent samme tid hver dag.
- Omsorgspersoner skal ikke åpne kapsler, for å unngå eksponering for kapselinnholdet.

Hvor lenge du skal ta Kisplyx

Du skal vanligvis fortsette å ta dette legemidlet så lenge du har nytte av det.

Dersom du tar for mye av Kisplyx

Dersom du tar for mye av Kisplyx, må du rådføre deg med lege eller apotek umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Kisplyx

Du skal ikke ta dobbel dose (to doser på samme tid) som erstatning for en glemt dose.

Hva du skal gjøre hvis du glemmer å ta dosen, avhenger av hvor lenge det er til neste dose.

- Hvis det er 12 timer eller mer til neste dose: ta den glemte dosen så snart du husker det. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose: hopp over den glemte dosen. Ta deretter neste dose til vanlig tid.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet.

Informer legen umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger - du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- nummenhet eller svakhet på én side av kroppen, sterk hodepine, krampeanfallet, forvirring, talevansker, synsforandringer eller svimmelhet - dette kan være tegn på et slag, blødning i hjernen eller hjernens respons på en alvorlig blodtrykksøkning.
- smerter eller trykk i brystet, smerter i armene, ryggen, nakken eller kjeven, kortpustethet, rask eller uregelmessig puls, hosting, blåaktig farge på leppene eller fingrene, kraftig tretthet - dette kan være tegn på et hjerteproblem, en blodpropp i lungene eller lekkasje av luft fra lungene til brystet, slik at lungene ikke kan fylles med luft.
- sterke smerter i magen (bukhulen) - dette kan skyldes et hull i tarmen eller en fistel (et hull i tarmen med forbindelse til andre deler av kroppen eller huden via en rørliknende passasje).

- svart, tjæreaktig eller blodig avføring eller opphosting av blod - dette kan være tegn på indre blødninger.
- diaré, kvalme og oppkast - dette er svært vanlige bivirkninger som kan bli alvorlige hvis de gjør at du blir dehydrert, noe som kan medføre nyresvikt. Legen din kan gi deg legemidler for å redusere disse bivirkningene.
- smerter i munnen, tennene og/eller kjeven, hevelse eller sår i munnen, nummenhet eller følelse av at kjeven er tung, eller at en tann løsner - dette kan være tegn på beinskade i kjeven (osteonekrose).

Informer legen umiddelbart dersom du merker noen av bivirkningene over.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- høyt eller lavt blodtrykk
- nedsatt matlyst eller vekttap
- kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré, magesmerter, fordøyelsesproblemer
- kronisk tretthet eller svakhet
- hes stemme
- hevelse i bena
- utslett
- tørr, sår eller betent munn, smaksforstyrrelser
- smerter i ledd eller muskler
- svimmelhet
- håravfall
- blødninger (vanligvis neseblødning, men også andre typer blødning, som blod i urinen, blåmerker, blødning fra tannkjøttet eller tarmveggen)
- søvnvansker
- høyt innhold av protein i urinen og urinveisinfeksjoner (hyppigere vannlating og smerter ved vannlating)
- hodepine og rygg smerter
- rødhet, sårhet og hevelser i huden på hender og føtter (hånd-fot-syndrom)
- endringer i blodprøveresultater for kaliumnivå (lavt), kalsiumnivå (lavt), kolesterol (høyt) og tyreoidestimulerende hormon (høyt)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (tretthet, vektøkning, forstoppelse, frysninger, tørr hud)
- lavt nivå av blodplater i blodet som kan føre til blåmerker og problemer med sårheling

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- tap av kroppsvæske (dehydrering)
- hjertebank
- tørr hud, tykkere og kløende hud
- oppblåsthet eller gass i tarmen
- hjerteproblemer eller blodpropper i lungene (pustevansker, brystsmerter) eller andre organer
- uvelhet
- hjerneslag
- betennelse i galleblæren
- fistel i endetarmsåpningen (en liten kanal som dannes mellom endetarmsåpningen og huden rundt)
- endringer i blodprøveresultater for leverenzymmer, hvite blodceller (lavt), magnesium (lavt)
- endringer i blodprøveresultater for nyrefunksjon og nyresvikt
- økt nivå av lipase og amylase (fordøyelsesenzymmer)

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- smertefull infeksjon eller irritasjon ved endetarmsåpningen
- hjernedrypp

- leverskade
- sterke smerter i øvre, venstre side av magen (bukhulen) som kan være forbundet med feber, frysninger, kvalme og oppkast
- betennelse i bukspyttkjertelen
- problemer med sårheling
- beinskade i kjeven (osteonekrose)

Ikke kjent (følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av lenvatinib, men hyppigheten de forekommer med er ikke kjent)

- andre typer fistler (en unormal forbindelse mellom forskjellige organer i kroppen eller fra huden til en underliggende struktur som svelg og luftrør). Symptomer vil avhenge av hvor fistelen befinner seg. Rådfør deg med legen dersom du merker nye eller uvanlige symptomer som hoste ved svelging.
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kisplyx

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kisplyx

- Virkestoff er lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg harde kapsler: Én hard kapsel inneholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).
 - Kisplyx 10 mg harde kapsler: Én hard kapsel inneholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er kalsiumkarbonat, mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, talkum. Kapselskallet inneholder hypromellose, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172). Trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid (E172), kaliumhydroksid, propylenglykol.

Hvordan Kisplyx ser ut og innholdet i pakningen

- Kisplyx 4 mg harde kapsler: gulrød kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 4 mg" på kapselbunnen.
- Kisplyx 10 mg harde kapsler: gul kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 10 mg" på kapselbunnen.
- Kapslene leveres i blisterpakninger av polyamid/aluminium/PVC med gjennomtrykksfoliedeksel av aluminium i esker med 30, 60 eller 90 harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κόπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.