

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kisplyx 4 mg harde kapsler
Kisplyx 10 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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).

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 til behandling av voksne med avansert nyrecellekarsinom (RCC)

- i kombinasjon med pembrolizumab, som førstelinjebehandling (se pkt. 5.1)
- i kombinasjon med everolimus etter én tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og veiledes av helsepersonell med erfaring innen kreftbehandling.

Dosering

Kisplyx i kombinasjon med pembrolizumab som førstelinjebehandling

Den anbefalte dosen av lenvatinib er 20 mg (to 10 mg kapsler) oralt én gang daglig i kombinasjon med pembrolizumab, enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Døgndosen av lenvatinib skal tilpasses etter behov i henhold til planen for administrering av dose/toksisitet. Lenvatinib-behandlingen bør fortsette til sykdomsprogresjon eller

uakseptabel toksisitet. Pembrolizumab bør fortsette til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller maksimal behandlingstid som angitt for pembrolizumab.

Se preparatomtalen for pembrolizumab for fullstendig doseringsinformasjon for pembrolizumab.

Kisplyx i kombinasjon med everolimus som andrelinjebehandling

Den anbefalte døgndosen av lenvatinib er 18 mg (én 10 mg kapsel og to 4 mg kapsler) oralt én gang daglig i kombinasjon med 5 mg everolimus én gang daglig. Døgndosen av lenvatinib, og ved behov everolimus, skal tilpasses etter behov i henhold til planen for administrering av dose/toksisitet.

Se preparatomtalen for everolimus for fullstendig doseringsinformasjon for everolimus.

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.

Dosejustering og seponering av lenvatinib

Behandling av bivirkninger kan kreve doseringsavbrudd, dosejustering eller seponering av lenvatinib-behandlingen (se pkt. 4.4). Milde til moderate bivirkninger (f.eks. grad 1 eller 2) krever vanligvis ikke avbrudd i lenvatinib, hvis ikke de er uakseptable for pasienten til tross for optimal behandling. Alvorlige (f.eks. grad 3) eller uakseptable bivirkninger krever avbrudd i lenvatinib til bedring av reaksjonen til grad 0 til 1 eller baseline.

Optimal medisinsk behandling (dvs. behandling eller terapi) mot kvalme, oppkast og diaré bør innledes før avbrudd 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).

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

Tabell 1 Doseendringer fra anbefalt døgndose av lenvatinib^a

	Lenvatinibdose i kombinasjon med pembrolizumab	Lenvatinibdose i kombinasjon med everolimus
Anbefalt døgndose	20 mg oralt én gang daglig (to 10 mg kapsler)	18 mg oralt én gang daglig (én 10 mg kapsel + to 4 mg kapsler)
Første dosereduksjon	14 mg oralt én gang daglig (én 10 mg kapsel + én 4 mg kapsel)	14 mg oralt én gang daglig (én 10 mg kapsel + én 4 mg kapsel)
Andre dosereduksjon	10 mg oralt én gang daglig (én 10 mg kapsel)	10 mg oralt én gang daglig (én 10 mg kapsel)
Tredje dosereduksjon	8 mg oralt én gang daglig (to 4 mg kapsler)	8 mg oralt én gang daglig (to 4 mg kapsler)

^a Det foreligger begrensede data for doser under 8 mg

Ved bruk i kombinasjon med pembrolizumab bør en eller begge legemidlene seponeres etter behov. Dosering av lenvatinib bør avbrytes, dosen reduseres eller seponeres etter behov. Avbryt eller seponer pembrolizumab i henhold til anvisninger i preparatomtalen for pembrolizumab. Det anbefales ingen dosereduksjon for pembrolizumab

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

Ved toksisitet som antas å være relatert til både lenvatinib og everolimus, bør lenvatinib reduseres (se tabell 1) før everolimus reduseres.

Alle behandlinger 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 2 Bivirkninger som krever doseendring av lenvatinib

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Tiltak	Reduser dosen og gjenoppta lenvatinib
Hypertensjon	Grad 3 (til tross for optimal antihypertensiv behandling)	Avbryt	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	Avbryt	Opphører til mindre enn 2 gm / 24 timer
Nefrotisk syndrom	-----	Seponer	Ikke gjenoppta
Nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt	Grad 3	Avbryt	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4*	Seponer	Ikke gjenoppta
Nedsatt hjertefunksjon	Grad 3	Avbryt	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta
PRES/RPLS	Alle grader	Avbryt	Vurder gjenopptagelse med redusert dose hvis opphører til grad 0-1 eller baseline
Levertoksisitet	Grad 3	Avbryt	Opphører til grad 0-1 eller baseline
	Grad 4*	Seponer	Ikke gjenoppta
Arteriell tromboembolisme	Alle grader	Seponer	Ikke gjenoppta
Blødninger	Grad 3	Avbryt	Opphører til grad 0-1
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta
GI perforasjon eller fistel	Grad 3	Avbryt	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	Avbryt	Opphører til < 480 ms eller baseline
Diaré	Grad 3	Avbryt	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)

Spesielle populasjoner

For informasjon om klinisk erfaring med kombinasjonsbehandling av lenvatinib og pembrolizumab, se pkt. 4.8.

Pasienter ≥ 65 år med hypertensjon ved baseline eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon ser ut til å ha redusert toleranse overfor lenvatinib (se pkt. 4.8).

Det foreligger ingen data for kombinasjonen av lenvatinib og everolimus for de fleste spesielle populasjoner. Følgende informasjon er hentet fra klinisk erfaring med lenvatinib som monoterapi hos pasienter med differensiert tyreoidkreft (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 20 mg lenvatinib daglig sammen med pembrolizumab eller 18 mg lenvatinib sammen med 5 mg everolimus tatt én gang daglig som angitt, 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 og 4.8).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede data for kombinasjonen av lenvatinib med pembrolizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen justering av startdosen av kombinasjonen er nødvendig basert på leverfunksjon hos pasienter med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er anbefalt startdose med lenvatinib 10 mg én gang daglig. Se preparatomtalen for pembrolizumab for dosering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Kombinasjonen skal bare brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon hvis den forventede nytten overstiger risikoen (se pkt. 4.8).

Det foreligger ingen data for kombinasjonen av lenvatinib og everolimus 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 dosejusteringer kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Kombinasjonen skal bare brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon dersom den forventede nytten er høyere enn risikoen (se pkt. 4.8).

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 tatt én gang daglig. Se preparatomtalen for pembrolizumab eller everolimus for dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Pasienter med terminal nyresykdom er ikke blitt undersøkt, og bruk av lenvatinib hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.8).

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 pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av lenvatinib hos barn i alderen 2 til < 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Lenvatinib bør ikke brukes hos barn under 2 år av hensyn til sikkerhet identifisert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Etnisk opphav

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på etnisk opphav (se pkt. 5.2). Data som er tilgjengelige per i dag, er beskrevet i pkt. 4.8.

Kroppsvekt under 60 kg

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på kroppsvekt. Begrensede data er tilgjengelige ved behandling med lenvatinib i kombinasjon med everolimus hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg og RCC (se pkt. 4.8).

Funksjonsstatus

Pasienter med en ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus på 2 eller høyere ble ekskludert fra RCC-studie 205 (se pkt. 5.1). Pasienter med KPS (Karnofsky Performance Status) < 70 ble ekskludert fra studie 307 (CLEAR). 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). For å unngå gjentatt eksponering for kapselens innhold skal omsorgspersoner ikke åpne kapselen.

Lenvatinib-kapsler kan svelges hele med vann eller administreres som en suspensjon som tilberedes ved å dispergere hele kapsler i vann, eplejuice eller melk. Suspensjonen kan administreres oralt eller via sonde. Hvis den administreres via sonde, skal suspensjonen tilberedes med vann (se pkt. 6.6 for tilberedning og administrering av suspensjon).

Hvis lenvatinib-suspensjonen ikke brukes på tilberedningstidspunktet, kan den oppbevares i en tildekket beholder og må oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 24 timer. Etter at suspensjonen er tatt ut av kjøleskapet, skal den ristes i ca. 30 sekunder før bruk. Hvis suspensjonen ikke administreres innen 24 timer, skal den kastes.

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). 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 avbrudd i behandlingen eller dosereduksjon av lenvatinib. Behandling med et antihypertensivt legemiddel 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 pasienter 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. Avbryt lenvatinib 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). Det bør sjekkes regelmessig for proteiner i urin. Ved påvisning av proteinuri \geq 2+ på teststrimmel, kan det være nødvendig med doseringsavbrudd, 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). 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. Doseringsavbrudd, 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 ventrikel ejeksjonsfraksjon er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske symptomer eller tegn på hjertedekompensering, da doseringsavbrudd, 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). PRES er en neurologisk lidelse som kan medføre hodepine, krampeanfallet, letargi, forvirring, endret mental funksjon, blindhet eller andre syns- eller neurologiske forstyrrelser. Mild 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 doseringsavbrudd, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet

De vanligste 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) 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 doseringsavbrudd, 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). 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). Ved overvåking 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 lenvatinib-behandling. 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 doseringsavbrudd, 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 doseringsavbrudd, 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 pneumothorax rapportert med eller uten klare bevis på bronkopleural fistel. Noen av de rapporterte tilfellene om forekomst av fistler og pneumothorax skyldtes tumorregresjon eller nekrose. Tidligere kirurgi og stråling er risikofaktorer som kan bidra til dette. Lungemetastaser kan også øke risikoen for pneumothorax. For å unngå forverring skal lenvatinib-behandling 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 doseringsavbrudd 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). 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 avbrytes 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 lenvatinib-behandling. Lenvatinibdosen bør avbrytes eller justeres etter behov avhengig av alvorlighetsgrad, eventuelle EKG-forandringer og vedvarende hypokalsemi.

Hemming av tyreoidestimulerende hormonsuppresjonsbehandling/ tyreoidadysfunksjon

Hypothyreose er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). Thyreoidfunksjonen 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). 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). 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. Avbrudd i behandlingen med 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 europeisk 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).

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 tilleggstoksicitet. 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 skiller 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 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 er basert på samlede data fra 497 RCC-pasienter behandlet med lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab, inkludert studie 307 (CLEAR); samlede data fra 623 RCC-pasienter behandlet med lenvatinib i kombinasjon med everolimus; 458 DTC-pasienter og 496 HCC-pasienter behandlet med lenvatinib som monoterapi.

Lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab ved RCC

Sikkerhetsprofilen til lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab er basert på data fra 497 RCC-pasienter. De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekommer hos ≥ 30 % av pasientene) var diaré (61,8 %), hypertensjon (51,5 %), fatigue (47,1 %), hypotyreose (45,1 %), nedsatt appetitt (42,1 %), kvalme (39,6 %), stomatitt (36,6 %), proteinuri (33,0 %), dysfoni (32,8 %) og artralgi (32,4 %).

De vanligste alvorlige (grad ≥ 3) bivirkningene (≥ 5 %) var hypertensjon (26,2 %), økt lipase (12,9 %), diaré (9,5 %), proteinuri (8,0 %), økt amylase (7,6 %), vektreduksjon (7,2 %) og fatigue 5,2 %).

Seponering av lenvatinib, pembrolizumab eller begge deler på grunn av en bivirkning forekom blant 33,4 % av pasientene; 23,7 % lenvatinib, og 12,9 % begge legemidler. De vanligste bivirkningene (≥ 1 %) som førte til seponering av lenvatinib, pembrolizumab eller begge deler var hjerteinfarkt (2,4 %), diaré (2,0 %), proteinuri (1,8 %) og utslett (1,4 %). Bivirkninger som oftest førte til seponering av lenvatinib (≥ 1 %) var hjerteinfarkt (2,2 %), proteinuri (1,8%) og diaré (1,0 %).

Doseringsavbrudd for lenvatinib, pembrolizumab eller begge deler på grunn av en bivirkning forekom hos 80,1 % av pasientene; lenvatinib ble avbrutt hos 75,3 %, og begge legemidlene hos 38,6 % av pasientene. Lenvatinib ble doseredusert hos 68,4 % av pasientene. De vanligste bivirkningene (≥ 5 %) som resulterte i dosereduksjon eller doseringsavbrudd for lenvatinib var diaré (25,6 %), hypertensjon

(16,1 %), proteinuri (13,7 %), fatigue (13,1 %), nedsatt appetitt (10,9 %), palmar-plantar erythrodysestesisyndrom (PPE) (10,7 %), kvalme (9,7 %), asteni (6,6 %), stomatitt (6,2 %), økt lipase (5,6 %) og oppkast (5,6 %).

Lenvatinib i kombinasjon med everolimus ved RCC

Sikkerhetsprofilen til lenvatinib i kombinasjon med everolimus er basert på data fra 623 pasienter

De hyppigst rapporterte bivirkningene (som forekom hos ≥ 30 % av pasientene) var diaré (69,0 %), fatigue (41,9 %), hypertensjon (41,7 %), redusert appetitt (41,6 %), stomatitt (40,6 %), kvalme (38,8 %), proteinuri (34,2 %), oppkast (32,7 %) og vekttap (31,3 %).

De vanligste alvorlige (grad ≥ 3) bivirkningene (≥ 5 %) var hypertensjon (19,3 %), diaré (13,8 %), proteinuri (8,8 %), fatigue (7,1 %), redusert appetitt (6,3 %) og vekttap (5,8 %).

Seponering av lenvatinib, everolimus eller begge på grunn av en bivirkning forekom hos 27,0 % av pasientene; 21,7 % lenvatinib, og 18,7 % begge legemidlene. De vanligste bivirkningene (≥ 1 %) som førte til seponering av lenvatinib, everolimus eller begge var proteinuri (2,7 %), diaré (1,0 %) og redusert appetitt (1,0 %). Bivirkningen som oftest førte til seponering av lenvatinib (≥ 1 %) var proteinuri (2,1 %).

Doseringsavbrudd for lenvatinib, everolimus eller begge på grunn av en bivirkning forekom hos 82,2 % av pasientene; hos pasienter der det ble samlet inn data om individuelle legemiddelendringer, ble lenvatinib avbrutt hos 74,3 %, og begge legemidlene hos 71,9 % av pasientene. De vanligste bivirkningene (≥ 5 %) som resulterte i dosereduksjon eller doseringsavbrudd for lenvatinib var diaré (30,4 %), fatigue (15,3 %), proteinuri (14,7 %), redusert appetitt (13,4 %), stomatitt (13,2 %), kvalme (10,9 %), oppkast (10,2 %), hypertensjon (9,2 %), asteni (7,9 %), redusert trombocytall (5,7 %) og vekttap (5,1 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og rapportert fra bruk av lenvatinib etter markedsføring, er oppført i tabell 4. Bivirkninger som er kjent for å oppstå sammen med lenvatinib eller kombinasjonsbehandlingskomponenter gitt som monoterapi, kan forekomme under behandling med disse legemidlene i kombinasjon, selv om disse reaksjonene ikke er rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling.

For ytterligere sikkerhetsinformasjon når lenvatinib administreres i kombinasjon vises det til preparatomtalen for de respektive kombinasjonsbehandlingskomponentene.

Frekvenser er definert som:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib^s

Organklasser (MedDRA-terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombinasjon med everolimus	Kombinasjon med pembrolizumab
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige	Urinveisinfeksjon		
Vanlige		Urinveisinfeksjon	Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige	Perineal abscess	Perineal abscess	Perineal abscess

Organklassesystem (MedDRA-terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombinasjon med everolimus	Kombinasjon med pembrolizumab
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Nøytropeni [‡]	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Nøytropeni [‡]	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Nøytropeni [‡]
Mindre vanlige	Miltinfarkt		
Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	Hypotyreose* Økt blodnivå av tyreoideastimulerende hormon*. [‡]	Hypotyreose* Økt blodnivå av tyreoideastimulerende hormon*. [‡]	Hypotyreose* Økt blodnivå av tyreoideastimulerende hormon*. [‡]
Vanlige			binyreinsuffisiens
Mindre vanlige	binyreinsuffisiens	binyreinsuffisiens	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	Hypokalsemi*. [‡] Hypokalemi [‡] Hypomagnesemi [‡] Hyperkolesterolemi [‡] Vekttap Redusert appetitt	Hypokalsemi [‡] Hypokalemi [‡] Hypomagnesemi [‡] Hyperkolesterolemi*. [‡] Vekttap Redusert appetitt	Hypokalsemi [‡] Hypokalemi [‡] Hypomagnesemi [‡] Hyperkolesterolemi*. [‡] Vekttap Redusert appetitt
Vanlige	Dehydrering	Dehydrering	Dehydrering
Psykiatriske lidelser			
Svært vanlige	Søvnløshet	Søvnløshet	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	Svimmelhet Hodepine Dysgeusi	Hodepine Dysgeusi	Svimmelhet Hodepine Dysgeusi
Vanlige	Cerebrovaskulær hendelse [†]	Svimmelhet	
Mindre vanlige	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom Monoparese Transitorisk iskemisk anfall	Cerebrovaskulær hendelse [†] Transitorisk iskemisk anfall	Cerebrovaskulær hendelse Posterior reversibelt encefalopatisyndrom Transitorisk iskemisk anfall
Hjertesykdommer			
Vanlige	Hjerteinfarkt ^{a,†} Hjertesvikt QT-forlengelse i elektrokardiogram Redusert ejsjonsfraksjon	Hjerteinfarkt ^{a,†} Hjertesvikt [†] QT-forlengelse i elektrokardiogram	Hjerteinfarkt ^a QT-forlengelse i elektrokardiogram
Mindre vanlige		Redusert ejsjonsfraksjon	Hjertesvikt [†] Redusert ejsjonsfraksjon
Karsykdommer			
Svært vanlige	Blødning ^{b,*,†} Hypertensjon ^{c,*} Hypotensjon	Blødning ^{b,*,†} Hypertensjon ^{c,*}	Blødning ^{b,*,†} Hypertensjon ^{c,*}
Vanlige		Hypotensjon	Hypotensjon
Ikke kjent	Aneurismer og arterie-disseksjoner	Aneurismer og arterie-disseksjoner	Aneurismer og arterie-disseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	Dysfoni	Dysfoni	Dysfoni
Vanlige	Lungeemboli [†]	Lungeemboli Pneumothorax	Lungeemboli
Mindre vanlige	Pneumothorax		Pneumothorax

Organklassesystem (MedDRA-terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombinasjon med everolimus	Kombinasjon med pembrolizumab
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	Diaré* Gastrointestinale smerter og abdominalsmerter ^d Oppkast Kvalme Oral inflammasjon ^e Orale smerter ^f Forstoppelse Dyspepsi Munntørrhet Økt lipase [‡] Økt amylase [‡]	Diaré* Gastrointestinale smerter og abdominalsmerter ^d Oppkast Kvalme Oral inflammasjon ^e Orale smerter ^f Forstoppelse Dyspepsi Økt lipase [‡] Økt amylase [‡]	Diaré* Gastrointestinale smerter og abdominalsmerter ^d Oppkast Kvalme Oral inflammasjon ^e Orale smerter ^f Forstoppelse Dyspepsi Munntørrhet Økt lipase [‡] Økt amylase [‡]
Vanlige	Analfistel Flatulens Gastrointestinal perforasjon	Munntørrhet Flatulens Gastrointestinal perforasjon	Pankreatitt ^g Kolitt Flatulens Gastrointestinal perforasjon
Mindre vanlige	Pankreatitt ^g Kolitt	Pankreatitt ^g Analfistel Kolitt	Analfistel
Sykdommer i lever og galleveier			
Svært vanlige	Økt bilirubin i blodet ^{*, ‡} Hypoalbuminemi ^{*, ‡} Økt alaninaminotransferase ^{*, ‡} Økt aspartataminotransferase ^{*, ‡} Økt alkalisk fosfatase i blodet [‡] Økt gamma-glutamyltransferase [‡]	Hypoalbuminemi ^{*, ‡} Økt alaninaminotransferase [‡] Økt aspartataminotransferase [‡] Økt alkalisk fosfatase i blodet [‡]	Økt bilirubin i blodet [‡] Hypoalbuminemi [‡] Økt alaninaminotransferase [‡] Økt aspartataminotransferase [‡] Økt alkalisk fosfatase i blodet [‡]
Vanlige	Leversvikt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ^{i, †} Kolecystitt Unormal leverfunksjon	Kolecystitt Unormal leverfunksjon Økt gamma-glutamyltransferase Økt bilirubin i blodet ^{*, ‡}	Kolecystitt Unormal leverfunksjon Økt gamma-glutamyltransferase
Mindre vanlige	Levercelleskade/hepatitt ^j	Leversvikt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ⁱ	Leversvikt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ⁱ Levercelleskade/hepatitt ^j
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom Utslett Alopesi	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom Utslett	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom Utslett
Vanlige	Hyperkeratose	Alopesi	Hyperkeratose Alopesi
Mindre vanlige		Hyperkeratose	

Organklassesystem (MedDRA-terminologi)	Monoterapi med lenvatinib	Kombinasjon med everolimus	Kombinasjon med pembrolizumab
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	Ryggsmerter Artralgi Myalgi Smerter i ekstremiteter Muskel- og skjelettsmerter	Ryggsmerter Artralgi	Ryggsmerter Artralgi Myalgi Smerter i ekstremiteter Muskel- og skjelettsmerter
Vanlige		Myalgi Smerter i ekstremiteter Muskel- og skjelettsmerter	
Mindre vanlige	Osteonekrose i kjeven	Osteonekrose i kjeven	
Sykdommer i nyre og urinveier			
Svært vanlige	Proteinuri* Økt kreatinin i blodet‡	Proteinuri* Økt kreatinin i blodet‡	Proteinuri* Økt kreatinin i blodet‡
Vanlige	Nyresvikt ^{k, *, †} Nedsatt nyrefunksjon* Økt urea i blodet	Nyresvikt ^{k, *, †} Nedsatt nyrefunksjon* Økt urea i blodet	Nyresvikt ^{k, *} Økt urea i blodet
Mindre vanlige	Nefrotisk syndrom		Nefrotisk syndrom Nedsatt nyrefunksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	Fatigue Asteni Perifert ødem	Fatigue Asteni Perifert ødem	Fatigue Asteni Perifert ødem
Vanlige	Sykdomsfølelse	Sykdomsfølelse	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Nedsatt sårheling	Nedsatt sårheling Ikke-gastro-intestinale fistler ^l	Nedsatt sårheling Ikke-gastro-intestinale fistler ^l
Ikke kjent	Ikke-gastro-intestinale fistler ^l		

§: Bivirkningsfrekvensene i tabell 4 kan ikke fullt ut tilskrives lenvatinib alene, men kan inneholde bidrag fra den underliggende sykdommen eller fra andre legemidler som brukes i en kombinasjon.

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

†: Inkluderer tilfeller med fatalt utfall.

‡: Frekvens basert på laboratoriedata.

Følgende betegnelser har blitt slått sammen:

a: Hjerteinfarkt omfatter hjerteinfarkt og akutt hjerteinfarkt.

b: Omfatter alle blødningstilstander:

Blødningstilstander som forekom hos 5 eller flere pasienter med RCC ved lenvatinib pluss pembrolizumab var: epistakse, hematuri, kontusjon, gingivalblødning, rektalblødning, hemoptyse, ekkymose og hematochezi.

c: Hypertensjon omfatter: hypertensjon, hypertensiv krise, økt diastolisk blodtrykk, ortostatisk hypertensjon og økt blodtrykk.

d: Gastrointestinale og abdominalsmerter omfatter: abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, abdominal ømhet, ubehag i epigastriet og gastrointestinale smerter.

e: Oral inflammasjon omfatter: aftøs stomatitt, aftøse sår, gingival erosjon, gingivale sår, blemmer i munnslimhinnen, stomatitt, glossitt, munnsår og slimhinneinflammasjon.

f: Orale smerter omfatter: orale smerter, glossodyn, gingivale smerter, orofaryngealt ubehag, orofaryngealsmerter og ubehag i tungen.

g: Pankreatitt omfatter: pankreatitt og akutt pankreatitt.

h: Leversvikt omfatter: leversvikt, akutt leversvikt og kronisk leversvikt.

i: Leverencefalopati omfatter: leverencefalopati, leverkoma, metabolsk encefalopati og encefalopati.

j: Celleskade og hepatitt omfatter: legemiddelindusert leverskade, leversteatose og kolestatisk leverskade.

k: Nyresvikt omfatter: akutt prenyresvikt, nyresvikt, akutt nyreskade og nyretubulinekrose.

l: 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 CLEAR (se pkt. 5.1) ble det rapportert om hypertensjon hos 56,3 % av pasientene i gruppen som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 42,6 % av pasientene i gruppen som ble behandlet med sunitinib. Den eksponeringsjusterte frekvensen av hypertensjon var 0,65 episoder per pasientår i gruppen som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 0,73 episoder per pasientår i gruppen som ble behandlet med sunitinib. Median tid til forekomst for pasienter behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab var 0,7 måneder. Reaksjoner av grad 3- eller høyere forekom hos 28,7 % av gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab sammenlignet med 19,4 % i gruppen som ble behandlet med sunitinib. 16,8 % av pasienter med hypertensjon hadde endringer i dosering av lenvatinib (9,1 % doseringsavbrudd og 11,9 % dosereduksjon). Hos 0,9 % av pasienter førte hypertensjon til permanent seponering av behandlingen med lenvatinib.

I den samlede RCC-populasjonen som ble behandlet med lenvatinib og everolimus, ble hypertensjon rapportert hos 42,5 % av pasientene (forekomsten av hypertensjon av grad 3 eller grad 4 var 19,7 %). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 9,8 % av pasientene med hypertensjon endringer i dosering av lenvatinib (5,3 % dosereduksjon og 6,2 % doseringsavbrudd), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 0,9 % av pasientene. Median tid til forekomst av hypertensjonshendelser hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 0,5 måneder.

Proteinuri (se pkt. 4.4)

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus ble proteinuri rapportert hos 34,8 % av pasientene (9,0 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 15,1 % av pasientene med proteinuri endringer i dosering av lenvatinib (9,6 % reduksjon og 9,8 % avbrudd), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 2,1 % av pasientene. Median tid til forekomst av proteinuri hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 1,4 måneder.

Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4)

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus utviklet 1,3 % av pasientene nyresvikt (0,6 % var av grad ≥ 3) og 5,3 % utviklet akutt nyreskade (2,7 % var av grad ≥ 3). Nyrehendelser ble rapportert hos 17,2 % av pasientene (4,3 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 5,5 % av pasientene med nyrehendelser endringer i dosering av lenvatinib (2,3 % reduksjon og 4,0 % avbrudd), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 1,9 % av pasientene. Median tid til forekomst av nyrehendelser hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 3,5 måneder.

Nedsatt hjertefunksjon (se pkt. 4.4)

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus, ble tilfeller av nedsatt hjertefunksjon rapportert hos 3,5 % av pasientene (1,8 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 0,9 % av pasientene med tilfeller av nedsatt hjertefunksjon endringer i dosering av lenvatinib (0,4 % reduksjon og 0,8 % avbrudd), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 0,6 % av pasientene. Median tid til forekomst av tilfeller av nedsatt hjertefunksjon hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 3,6 måneder.

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

I den samlede RCC-populasjonen som ble behandlet med lenvatinib og everolimus, ble det rapportert 1 hendelse av PRES (grad 2), som oppstod etter 1,3 måneders behandling. Ingen endring i doseringer eller seponering var nødvendig.

Levertoksisitet (se pkt. 4.4)

I CLEAR (se pkt. 5.1) var de hyppigst rapporterte leverrelaterte bivirkningene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab forhøyelser av leverenzymnivåer, inkludert økning i alaninaminotransferase (11,9 %), aspartataminotransferase (11,1 %) og blodbilirubin (4,0 %). Lignende hendelser forekom i gruppen som ble behandlet med sunitinib med frekvenser på henholdsvis 10,3 %, 10,9 % og 4,4 %. Median tid til forekomst av leverhendelser var 3,0 måneder (uavhengig av grad) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 0,7 måneder i gruppen behandlet med sunitinib. Den eksponeringsjusterte frekvensen av hepatoksisitetshendelser var 0,39 episoder per pasientår i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 0,46 episoder per pasientår i gruppen behandlet med sunitinib. Leverrelaterte reaksjoner av grad 3 forekom hos 9,9 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 5,3 % av sunitinibbehandlede pasienter. Leverrelaterte reaksjoner førte til doseringsavbrudd og reduksjon av lenvatinib hos henholdsvis 8,5 % og 4,3 % av pasientene og til permanent seponering av lenvatinib hos 1,1 % av pasientene.

I den samlede RCC-populasjonen som ble behandlet med lenvatinib og everolimus, var de hyppigst rapporterte leverrelaterte bivirkningene økning i leverenzymnivåer, inkludert økning i alaninaminotransferase (11,9 %), aspartataminotransferase (11,4 %) og økt gamma-glutamyltransferase (2,7 %). Leverrelaterte reaksjoner av grad 3 forekom hos 6,1 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 6,0 % av pasientene med levertoksisitetshendelser endringer i dosering av lenvatinib (2,8 % reduksjon og 4,2 % avbrudd), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 0,9 % av pasientene. Median tid til forekomst av leverrelaterte reaksjoner var 1,8 måneder hos gruppen av pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus.

Arteriell tromboembolisme (se pkt. 4.4)

I CLEAR (se pkt. 5.1) rapporterte 5,4 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab om arterielle tromboemboliske hendelser (hvorav 3,7 % var av grad ≥ 3) sammenlignet med 2,1 % av pasientene i gruppen behandlet med sunitinib (hvorav 0,6 % var av grad ≥ 3). Ingen hendelser var fatale. Den eksponeringsjusterte frekvensen av arterielle tromboemboliske hendelsesepisoder var 0,04 episoder per pasientår i gruppen som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 0,02 episoder per pasientår i gruppen som ble behandlet med sunitinib. Den hyppigst rapporterte arterielle tromboemboliske hendelsen i gruppen med lenvatinib pluss pembrolizumab var hjerteinfarkt (3,4 %). Én hendelse med hjerteinfarkt (0,3%) inntraff i gruppen som ble behandlet med sunitinib. Median tid til forekomst av arterielle tromboemboliske hendelser var 10,4 måneder i gruppen som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab.

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus, ble arterielle tromboemboliske hendelser rapportert hos 2,7 % av pasientene (2,2 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 0,6 % av pasientene med arterielle tromboemboliske hendelser endringer i dosering av lenvatinib (0,6 % avbrudd), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 1,5 % av pasientene. Den hyppigst rapporterte arterielle tromboemboliske hendelsen i gruppen med lenvatinib pluss everolimus var hjerteinfarkt (1,3 %). Median tid til forekomst av arterielle tromboemboliske hendelser hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 6,8 måneder.

Blødninger (se pkt. 4.4)

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus, ble blødninger rapportert hos 28,6 % av pasientene (3,2 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 4,9 % av pasientene med blødninger endringer i dosering av lenvatinib (4,2 % avbrudd og 0,8 % reduksjon), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 0,6 % av pasientene. De hyppigst rapporterte blødningshendelsene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus var epistakse (19,4 %) og hematuri (4,2 %). Median tid til

forekomst av blødningshendelser hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 1,9 måneder.

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

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus ble hypokalsemi rapportert hos 4,8 % av pasientene (1,1 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 0,8 % av pasientene med hypokalsemi endringer i dosering av lenvatinib (0,6 % doseringsavbrudd og 0,4 % dosereduksjon). Ingen pasienter ble permanent seponert fra behandlingen. Median tid til forekomst av hypokalsemi hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 2,9 måneder.

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus ble tilfeller av gastrointestinal perforasjon rapportert hos 3,7 % av pasientene (2,9 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 2,1 % av pasientene med gastrointestinal perforasjon endringer i dosering av lenvatinib (1,5 % avbrudd og 0,6 % reduksjon), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 1,1 % av pasientene. Median tid til forekomst av tilfeller av gastrointestinal perforasjon hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 3,6 måneder.

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus ble tilfeller av fisteldannelse rapportert hos 1,0 % av pasientene (0,5 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 0,8 % av pasientene med GI-perforasjoner endringer i dosering av lenvatinib (0,8 % avbrudd), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 0,4 % av pasientene. Median tid til utbruddet av fisteldannelse hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 3,7 måneder.

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 den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus ble forlengelse av QTcF-tid på mer enn 60 ms rapportert hos 9,8 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Forekomsten av QTc-tid lengre enn 500 ms var 3,3 % i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Median tid til forekomst av QT-forlengelse hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 3,0 måneder.

Økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon / hypothyreose (se pkt. 4.4)

I CLEAR (se pkt. 5.1) forekom hypothyreose hos 47,2 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 26,5 % av pasientene i gruppen behandlet med sunitinib. Den eksponeringsjusterte frekvensen av hypothyreose var 0,39 episoder per pasientår i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 0,33 episoder per pasientår i gruppen behandlet med sunitinib. Generelt var flertallet av hypothyreosehendelser i lenvatinib pluss pembrolizumab-gruppen av grad 1 eller 2. Hypothyreose av grad 3 ble rapportert hos 1,4 % av pasientene i lenvatinib pluss pembrolizumab-gruppen, mot ingen i gruppen som ble behandlet med sunitinib. Ved baseline hadde 90,0 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab og 93,1 % av pasientene i gruppen behandlet med sunitinib TSH-nivåer ved baseline \leq øvre grense av normale verdier. Forhøyelser av TSH $>$ øvre grense for normale verdier ble observert etter baseline hos 85,0 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, mot 65,6 % hos pasienter behandlet med sunitinib. Hos pasienter som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, resulterte

hypothyreose i doseringsjustering av lenvatinib (dosereduksjon eller doseringsavbrudd) hos 2,6 % av pasientene og seponering av lenvatinib hos 1 pasient.

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus, forekom hypothyreose hos 24,1 % av pasientene. Generelt var de fleste tilfeller av hypothyreose av grad 1 eller 2. Hypothyreose av grad 3 ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Median tid til forekomst av hypothyreosehendelser hos pasienter behandlet med lenvatinib pluss everolimus var 2,7 måneder. Ved baseline var 83,0 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib pluss everolimus TSH-nivåer \leq øvre grense av normale verdier. Økning av TSH $>$ øvre grense for normale verdier ble observert etter baseline hos 71,3 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss everolimus. Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, resulterte tilfeller av hypothyreose i endring i dosering av lenvatinib (0,4 % dosereduksjon eller 0,9 % doseringsavbrudd) hos 1,3 % av pasientene. Ingen seponeringer ble rapportert.

Diaré (se pkt. 4.4)

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus ble diaré rapportert hos 69,0 % av pasientene (13,8 % var av grad ≥ 3). Hos pasienter der data om individuelle legemiddelendringer ble samlet inn, hadde 30,4 % av pasientene endringer i dosering av lenvatinib (17,7 % avbrudd og 19,6 % reduksjoner), og det førte til permanent seponering av behandlingen hos 0,6 % av pasientene.

Pediatrik populasjon

I de pediatriske studiene 216 og 231 (se pkt. 5.1) var den generelle sikkerhetsprofilen for lenvatinib som enkeltmiddel eller i kombinasjon med everolimus i samsvar med den som ble observert hos voksne behandlet med lenvatinib.

I studie 216 ble pneumothorax rapportert hos 3 pasienter (4,7 %) med Ewing-sarkom, rabdomyosarkom (RMS) og Wilms-svulst. Alle de 3 pasientene hadde lungemetastaser ved baseline. I studie 231 ble pneumothorax rapportert hos 7 pasienter (5,5 %) med spindelcellesarkom, udifferensiert sarkom, RMS, ondartet perifer nerveskjedetumor, synovialt sarkom, spindelcellekarsinom og malign fibromykosoid ossifiserende tumor. Alle de 7 pasientene hadde lungemetastaser eller primær sykdom i brystveggen eller pleurahulen ved baseline. For studiene 216 og 231 avbrøt ingen pasienter studiebehandlingen på grunn av pneumothorax (for ytterligere informasjon om pediatrik populasjon se også preparatomtalen for Lenvima, pkt. 4.8).

I fase 1 (kombinasjonsdosefinnende kohort) av studie 216 var de hyppigst (≥ 40 %) rapporterte bivirkningene hypertensjon, hypothyreose, hypertriglyseridemi, magesmerter og diaré, og i fase 2 (kombinasjonsutvidelseskohort) var de hyppigst rapporterte (≥ 35 %) bivirkningene hypertriglyseridemi, proteinuri, diaré, redusert antall lymfocytter, redusert antall hvite blodlegemer, økt kolesterol i blodet, fatigue og redusert antall blodplater.

I studie 231 var de hyppigst rapporterte (≥ 15 %) bivirkningene hypothyreose, hypertensjon, proteinuri, nedsatt appetitt, diaré og redusert antall blodplater.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

I CLEAR hadde eldre pasienter (≥ 75 år) en høyere (≥ 10 % forskjell) forekomst av proteinuri enn yngre pasienter (< 65 år).

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus, hadde eldre pasienter (≥ 75 år) en høyere (≥ 10 % forskjell) forekomst av redusert trombocytall, vekttap, proteinuri og hypertensjon enn yngre pasienter (< 65 år).

Kjønn

I CLEAR hadde menn en høyere forekomst (≥ 10 % forskjell) av diaré enn kvinner.

I den samlede RCC-populasjonen som ble behandlet med lenvatinib og everolimus, hadde kvinner en høyere (≥ 10 % forskjell) forekomst enn menn av kvalme, oppkast, asteni og hypertensjon.

Etnisk opphav

I CLEAR hadde asiatiske pasienter en høyere forekomst (≥ 10 % forskjell) enn kaukasiske pasienter med palmar-plantar erytrodyssestesisyndrom, proteinuri og hypotyreose (inkludert økt blodnivå av tyreoidhormon) mens kaukasiske pasienter hadde høyere forekomst av fatigue, kvalme, artralgi, oppkast og asteni.

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus hadde asiatiske pasienter en høyere (≥ 10 % forskjell) forekomst enn kaukasiske pasienter av hypotyreose, stomatitt, redusert antall blodplater, proteinuri, dysfoni, PPE og hypertensjon, mens kaukasiske pasienter hadde en høyere forekomst av kvalme, asteni, fatigue og hyperkolesterolemi.

Hypertensjon ved baseline

I CLEAR hadde pasienter med hypertensjon ved baseline høyere forekomst av proteinuri enn pasienter uten hypertensjon ved baseline.

Diabetes ved baseline

I den samlede RCC-populasjonen behandlet med lenvatinib og everolimus, hadde pasienter med diabetes ved baseline en høyere forekomst (≥ 10 % forskjell) av proteinuri enn pasienter uten diabetes ved baseline.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved RCC.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos RCC-pasienter behandlet med lenvatinib og everolimus, hadde pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline høyere forekomst av trombocytopeni eller redusert trombocytall sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Pasienter med kroppsvekt < 60 kg

Hos RCC-pasienter behandlet med lenvatinib og everolimus, hadde pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg) en høyere forekomst (≥ 10 % forskjell) av redusert trombocytall og hypertensjon.

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 rapportert om overdosering med

lenvatinib som omfattet enkelt doser 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 avbrytes og egnet symptomatisk behandling gis ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX08

Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til vaskulær endotelvektfaktor (VEGF)-reseptor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4), i tillegg til andre RTKs forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvektfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFR α , KIT og RET. I syngeniske musetumormodeller reduserte lenvatinib tumorassosierte makrofager, økte aktiverte cytotoksiske T-celler og viste større antitumoraktivitet i kombinasjon med et monoklonalt anti-PD-1-antistoff sammenlignet med begge behandlingene alene.

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 av lenvatinib og everolimus, og denne er ikke helt klarlagt.

Selv om det ikke er utført direkte undersøkelser, er virkningsmekanismen for forverring av diare i kombinasjonen av lenvatinib og everolimus postulert å være mediert ved svekket tarmfunksjon relatert 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

Førstelinjebehandling av pasienter med RCC (i kombinasjon med pembrolizumab)

Effekten av lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab ble undersøkt i studie 307 (CLEAR), en åpen, randomisert multisenterstudie med 1069 pasienter med avansert RCC med klarcellet komponent i tillegg til andre histologiske trekk som sarkomatoid og papillær, i førstelinjebehandling. Pasientene ble inkludert i studien uavhengig av PD-L1-tumorstatus. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon, var ikke kvalifisert til deltakelse. Randomisering ble stratifisert etter geografisk region (Nord-Amerika og Vest-Europa kontra "resten av verden") samt prognosegrupper i henhold til Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (lav, middels og høy risiko).

Pasientene ble randomisert til lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig i kombinasjon med pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke (n = 355), eller lenvatinib 18 mg oralt én gang daglig i kombinasjon med everolimus 5 mg oralt én gang daglig (n = 357), eller sunitinib 50 mg oralt én gang daglig i 4 uker og deretter avbrudd i behandlingen i 2 uker (n = 357). Alle pasienter i lenvatinib pluss pembrolizumab-armen startet med lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig. Median tid til første dosereduksjon for lenvatinib var 1,9 måneder. Median gjennomsnittlig døgndose for lenvatinib var 14 mg. Behandlingen fortsatte frem til uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, bestemt av utprøver og bekreftet av uavhengig radiologisk granskningskomité (IRC) ved bruk av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1). Administrering av lenvatinib med pembrolizumab var tillatt utover den RECIST-definerte sykdomsprogresjonen dersom pasienten var klinisk stabil og vurdert av utprøver til å ha klinisk nytte av det. Pembrolizumab ble gitt i maksimalt 24 måneder, mens behandlingen med lenvatinib kunne fortsette utover 24 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline og deretter hver 8. uke.

Karakteristikk ved studiepopulasjonen (355 pasienter i lenvatinib pluss pembrolizumab-armen og 357 i sunitinib-armen) var: medianalder 62 år (intervall: 29 til 88 år); 41 % 65 år eller eldre, 74 % menn; 75 % hvite, 21 % asiatiske, 1 % svarte og 2 % annet etnisk opphav; 17 % og 83 % av pasientene hadde en baseline KPS på henholdsvis 70 til 80 og 90 til 100; pasientfordelingen etter risikokategorier i henhold til IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) var 33 % lav, 56 % middels og 10 % høy, og prognosegrupper i henhold til MSKCC var 27 % lav, 64 % middels og 9 % høy. Metastatisk sykdom var til stede hos 99 % av pasientene, og lokalt avansert sykdom var til stede hos 1 %. Vanlige metastaser hos pasientene var lunge (69 %), lymfeknute (46 %) og skjelett (26 %).

Det primære effektmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på RECIST 1.1 i henhold til IRC. Viktige mål for sekundært effektresultat omfattet totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR). Lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab viste statistisk signifikante forbedringer i PFS, OS og ORR sammenlignet med sunitinib ved den forhåndsspesifiserte interimanalysen (endelig analyse for PFS). Median PFS for lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab var 23,9 måneder (95 % KI: 20,8, 27,7) sammenlignet med 9,2 måneder (95 % KI: 6,0, 11,0) for sunitinib, med HR 0,39 (95 % KI: 0,32, 0,49; *p*-verdi <0,0001). For OS var HR 0,66 (95 % KI: 0,49, 0,88; *p*-verdi 0,0049) med en median OS-oppfølgingstid på 26,5 måneder og en median behandlingsvarighet for lenvatinib pluss pembrolizumab på 17,0 måneder. ORR for lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab var 71 % (95 % KI: 66, 76) mot 36 % (95 % KI: 31, 41) *p*-verdi <0,0001 for sunitinib. Effekresultater for PFS, OS og ORR ved den protokollspesifiserte sluttanalysen (median oppfølgingstid på 49,4 måneder) er oppsummert i tabell 5, figur 1 og figur 2. PFS-resultatene var konsistente på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper, MSKCC-prognosegrupper og PD-L1- tumorstatus. Effekresultater etter MSKCC-prognosegruppe er oppsummert i tabell 6.

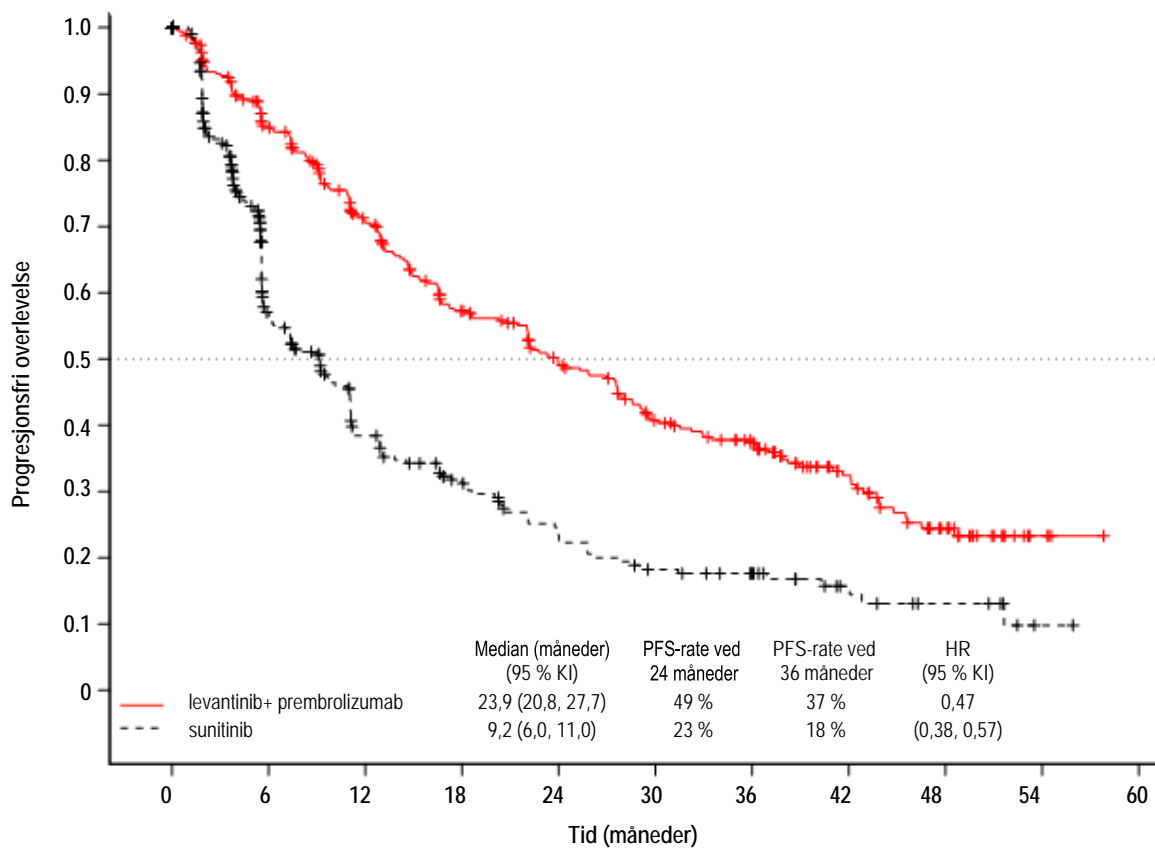
Den endelige OS-analysen ble ikke justert for å ta hensyn til etterfølgende behandlinger. 195/357 (54,6 %) pasienter i sunitinib-armen og 56/355 (15,8 %) pasienter i lenvatinib- pluss pembrolizumab-armen fikk etterfølgende anti-PD-1/PD-L1-behandling.

Tabell 5 Effekresultater for nyrecellekarsinom etter IRC i CLEAR

	Lenvatinib 20 mg med pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Progresjonsfri overlevelse (PFS)*		
Antall hendelser, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Median PFS i måneder (95% KI) ^a	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Hasardratio (95 % KI) ^{b, c}	0,47 (0,38, 0,57)	
<i>p</i> -verdi ^c	< 0,0001	

	Lenvatinib 20 mg med pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Totaloverlevelse (OS)		
Antall dødsfall, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
Median totaloverlevelse i måneder (95 % KI)	53,7 (,48,7, NE)	54,3 (40,9, NE)
Hasardratio (95 % KI) ^{b, c}	0,79 (0,63, 0,99)	
<i>p</i> -verdi ^c	0,0424	
Objektiv responsrate (bekreftet)		
Objektiv responsrate, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95 % KI)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Antall komplette responser (CR), n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Antall partielle responser (PR), n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
<i>p</i> -verdi ^d	< 0,0001	
Responsvarighet^a		
Median i måneder (intervall)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
<p>Tumorvurderinger var basert på RECIST 1.1; kun bekreftede responser er tatt med for ORR. Databasestenging (DCO) = 31. juli 2022 KI = konfidensintervall; NE = kan ikke anslås</p> <p>* Den primære analysen av PFS omfattet sensurering for ny behandling mot kreft. Resultatene for PFS med og uten sensurering for ny behandling mot kreft var konsistente.</p> <p>a Kvartiler er estimert etter Kaplan-Meier-metoden.</p> <p>b Hasardratio er basert på en Cox Proportional Hazards-modell, inkludert behandlingsgruppe som faktor; Efron-metoden ble brukt til like verdier (ties).</p> <p>c Stratifisert etter geografisk region (region 1: Vest-Europa og Nord-Amerika, region 2: resten av verden) og MSKCC-prognosegrupper (lav, middels og høy risiko) i IxRS. Nominell tosidig <i>p</i>-verdi basert på stratifisert log-rank-test.</p> <p>d Nominell tosidig <i>p</i>-verdi basert på den stratifiserte Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-testen. Ved den tidligere forhåndsspesifiserte endelige analysen av ORR (median oppfølgingstid på 17,3 måneder), ble det oppnådd statistisk signifikant overlegenhet for ORR ved sammenligning av lenvatinib pluss pembrolizumab med sunitinib, (oddsratio: 3,84 (95 % KI: 2,81, 5,26), <i>p</i>-verdi < 0,0001).</p>		

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



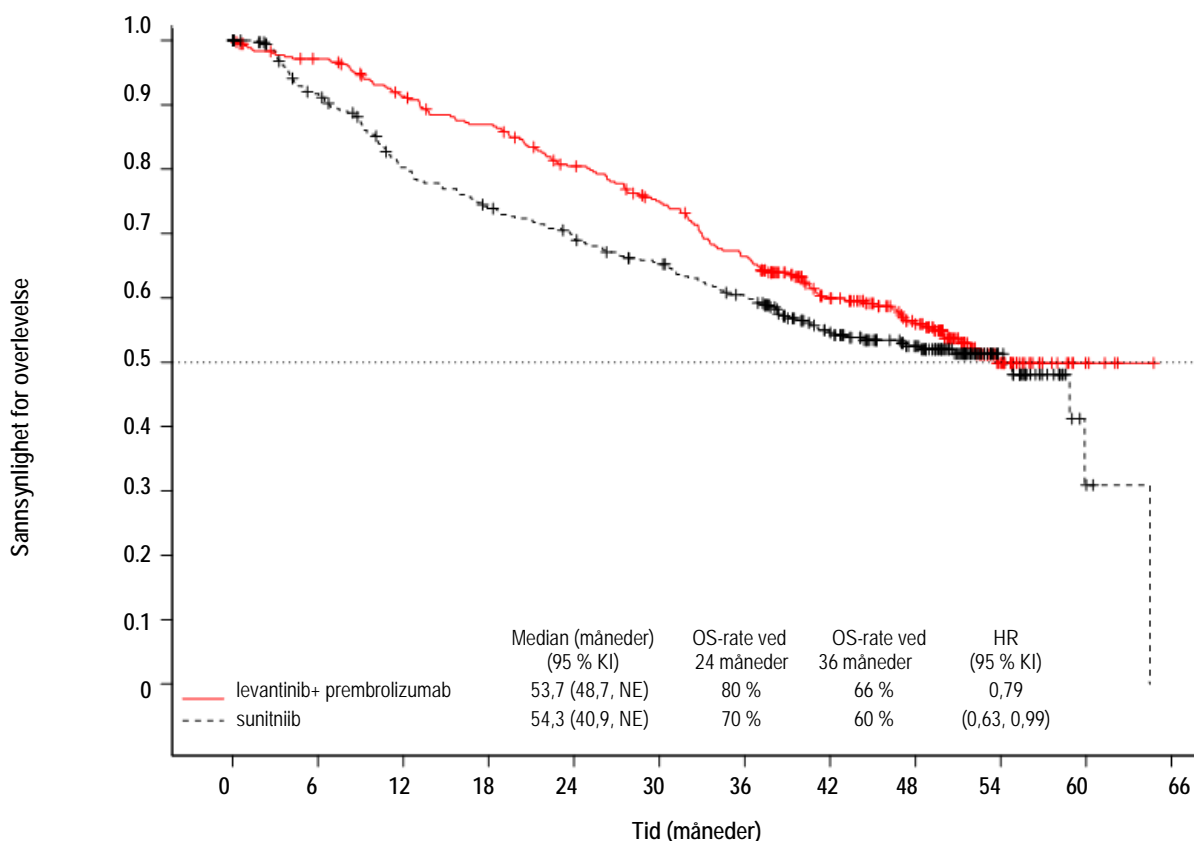
Antall forsøkspersoner med risiko:

levantinib+ pembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

DCO: 31. juli 2022

* Basert på oppdatert PFS-analyse utført på tidspunktet for den protokollspesifiserte endelige OS-analysen.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse i CLEAR*



Antall forsøkspersoner med risiko:

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

NE = kan ikke anslås.

DCO: 31. juli 2022

*Basert på protokollspesifisert endelig OS-analyse

CLEAR-studien ble ikke utført for å evaluere effekten av individuelle undergrupper. Tabell 6 oppsummerer effektverdiene etter MSKCC-prognosegruppe basert på den endelige OS-analysen og en median oppfølgingstid på 49,4 måneder.

Tabell 6 Effekteresultater i CLEAR etter MSKCC-prognosegruppe

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib
	Antall pasienter	Antall hendelser	Antall pasienter	Antall hendelser	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til IRC^a					PFS HR (95% KI)
Lav	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Middels	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Høy	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
Totaloverlevelse (OS)^a					OS HR (95% KI)
Lav	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Middels	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Høy	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

^a Median oppfølging 49,4 måneder (DCO - 31. juli 2022)

Åpen, enkeltarmet fase 2-studie

Ytterligere data er tilgjengelig fra den åpne, enkeltarmede fase 2-studien KEYNOTE-B61 av lenvatinib (20 mg OD) i kombinasjon med pembrolizumab (400 mg hver 6. uke) for førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk RCC med ikke-klarcellet histologi (n = 158), inkludert 59 % papillær, 18 % kromofobe, 4 % translokasjon, 1 % medullær, 13 % uklassifisert og 6 % annet. ORR var 50,6 % (95 % KI (42,6, 58,7)), og median varighet av respons var 19,5 måneder (95 % KI 15,3, NR).

Andrelinjebehandling av pasienter med RCC (i kombinasjon med everolimus)

Studie 205, en randomisert, åpen multisenterstudie ble gjennomført for å fastslå sikkerhet og effekt av lenvatinib gitt alene eller i kombinasjon med everolimus til pasienter 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, 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 pasient 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 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 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 7 og figur 3). 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 7 og figur 4). 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 pasienter hadde en objektiv respons i everolimusgruppen ($p < 0,0001$) i favør av lenvatinib pluss everolimusgruppen.

Tabell 7 Effekresultater etter en tidligere VEGF-rettet behandling i RCC-studie 205

	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 pasienter i fullt analysesett i den aktuelle behandlingsgruppen.

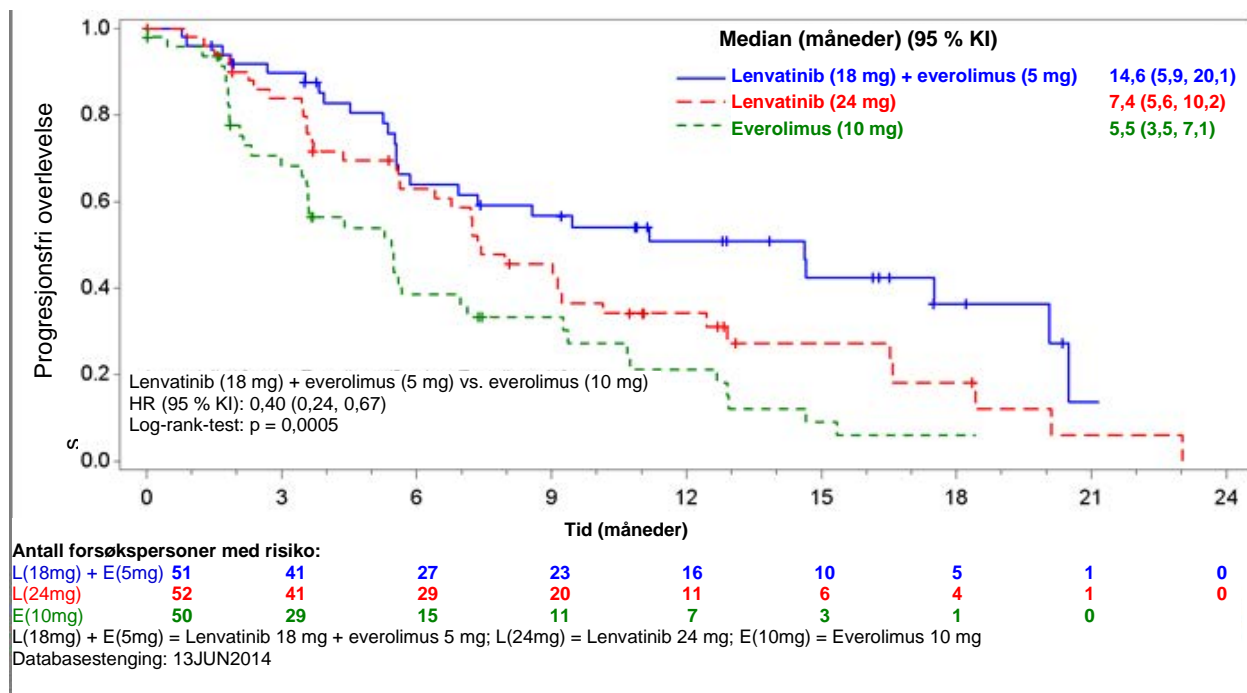
KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås

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

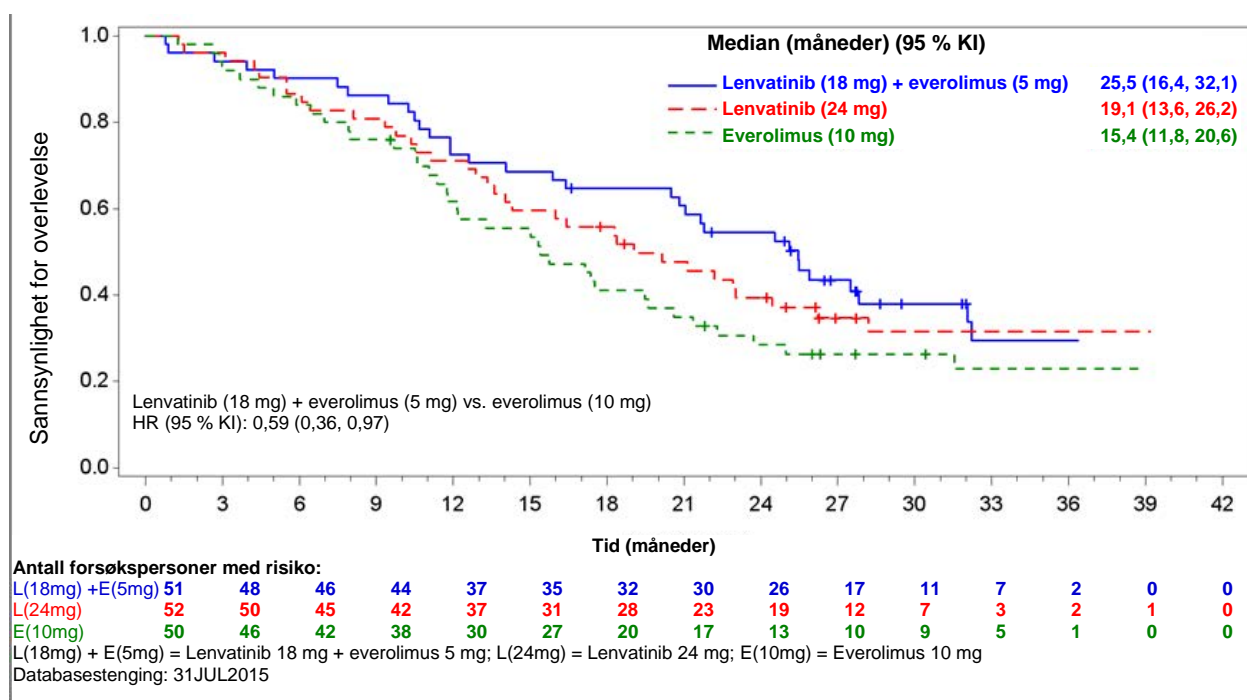
^bStratifisert hasardratio er basert på en stratifisert Cox-regresjonsmodell med behandling som en kovariatfaktor og hemoglobin og korrigert serumkalsium som strata. Efron-metoden ble brukt til korrigering for hendelser med lik verdi (tied events).

^cDatabasestenging = 31. juli 2015

Figur 3: Kaplan-Meier-plott av progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering)



Figur 4: 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 én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av nyrecellekarsinom (RCC) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Pediatrike studier

Effekten til lenvatinib ble vurdert, men ikke fastslått i to åpne studier (for ytterligere informasjon om pediatrik populasjon se også preparatomtalen for Lenvima, pkt. 5.1):

Studie 216 var en åpen, enkeltarmet, fase 1/2- multisenterstudie for å bestemme sikkerheten, tolerabiliteten og antitumoraktiviteten til lenvatinib administrert i kombinasjon med everolimus hos pediatrike pasienter (og unge voksne i alderen ≤ 21 år) med residive eller refraktære solide maligniteter, inkludert tumorer i sentralnervesystemet. Totalt 64 pasienter ble inkludert og behandlet. I fase 1 (kombinasjonsdosefinnende) ble 23 pasienter inkludert og behandlet: 5 ved dosenivå -1 (lenvatinib 8 mg/m^2 og everolimus 3 mg/m^2) og 18 ved dosenivå 1 (lenvatinib 11 mg/m^2)² og everolimus 3 mg/m^2 . Den anbefalte dosen (RD) av kombinasjonen var lenvatinib 11 mg/m^2 og everolimus 3 mg/m^2 , tatt én gang daglig. I fase 2 (kombinasjonsutvidelse) ble 41 pasienter inkludert og behandlet ved RD i følgende kohorter: Ewing-sarkom (EWS, $n = 10$), rabdomyosarkom (RMS, $n = 20$) og høygradig gliom (HGG, $n = 11$). Det primære effektmålet var objektiv responsrate (ORR) ved uke 16 hos evaluerbare pasienter basert på vurdering av utprøver ved bruk av RECIST v1.1 eller RANO (for pasienter med HGG). Det ble ikke observert noen objektive responser hos EWS- og HGG-kohortene; 2 delvise responser (PR) ble observert i RMS-kohorten med en ORR ved uke 16 på 10 % (95 % KI: 1,2; 31,7).

Studie 231 er en åpen fase 2 multisenter-kurvstudie for å evaluere antitumoraktiviteten og sikkerheten til lenvatinib hos barn, ungdom og unge voksne fra 2 til ≤ 21 år med residiverende eller refraktære solide maligniteter, inkludert EWS, RMS og HGG. Totalt 127 pasienter ble inkludert og behandlet ved lenvatinib-RD (14 mg/m^2) i følgende kohorter: EWS ($n = 9$), RMS ($n = 17$), HGG ($n = 8$) og andre solide tumorer ($n = 9$ hver for diffust midtlinjegliom, medulloblastom og ependymom; alle andre solide tumorer $n = 66$). Det primære effektmålet var ORR ved uke 16 hos evaluerbare pasienter basert på vurdering av utprøver ved bruk av RECIST v1.1 eller RANO (for pasienter med HGG). Det ble ikke observert objektive responser hos pasienter med HGG, diffust midtlinjegliom, medulloblastom eller ependymom. Det ble observert to PR hos både EWS- og RMS-kohortene med en ORR ved uke 16 på 22,2 % (95 % KI: 2,8, 60,0) og 11,8 % (95 % KI: henholdsvis 1,5; 36,4). Det ble observert fem PR (hos pasienter med synovialt sarkom [$n = 2$], kaposiformt hemangioendoteliom [$n = 1$], Wilms tumornefroblastom [$n = 1$] og klarcellet karsinom [$n = 1$]) blant alle andre solide tumorer med en ORR ved uke 16 på 7,7 % (95 % KI: 2,5; 17,0).

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 alfa1-glykoprotein og gamma-globulin. En lignende plasmaproteinbinding (97 % til 99 %) uavhengig av lenvatinibkonsentrasjoner (0,2 til 1,2 mikrog/ml) ble observert i plasma fra pasienter med nedsatt leverfunksjon, nedsatt nyrefunksjon og tilsvarende friske personer.

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 ($V_{z/Fss}$) 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 metabolisering av lenvatinib *in vitro*, men *in vivo*-data indikerte at metabolismeveier som ikke var P450-medierte bidro til en signifikant andel av samlet metabolisering 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 demetylerte 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 metabolisering av lenvatinib hos mennesker. Viktigste metabolismeveier hos mennesker er vist å være oksidasjon via aldehydoksidas, demetylering via CYP3A4, glutationkonjugering med eliminasjon 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, etnisk opphav

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

Pediatrik populasjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pediatriske pasienter i alderen 2 til 12 år, som inkluderte data fra 3 pediatriske pasienter i alderen 2 til < 3 år, 28 pediatriske pasienter i alderen ≥ 3 til < 6 år og 89 pediatriske pasienter i alderen 6 til ≤ 12 år på tvers av det pediatriske lenvatinib-programmet, var oral clearance (CL/F) av lenvatinib påvirket av kroppsvekt, men ikke alder. Predikerte eksponeringsnivåer i form av areal under kurven ved steady-state (AUC_{ss}) hos pediatriske pasienter som får 14 mg/m², var sammenlignbare med nivåene hos voksne pasienter som får en fast dose på 24 mg. I disse studiene var det ingen tilsynelatende forskjeller i farmakokinetikken til virkestoffet lenvatinib blant barn (2–12 år), ungdom og unge voksne pasienter med studerte svulsttyper, men dataene hos barn er relativt begrenset for å trekke definitive konklusjoner (se pkt. 4.2).

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 gentoksisk.

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 (follikkelatresi) 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 Hjelpemidler

Kapselinhold

Kalsiumkarbonat
Mannitol
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert
Talkum

Kapselskall

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

Trykkfarge

Skjellakk
Jernoksid, svart (E 172)
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.

Tilberedning og administrasjon av suspensjon:

- Suspensjonen kan tilberedes med vann, eplejuice eller melk. Ved administrering via sonde skal suspensjonen tilberedes med vann.
- Legg kapselen/kapslene tilsvarende den foreskrevne dosen (opptil 5 kapsler) i en liten beholder (ca. 20 ml (4 ts)) eller peroral sprøyte (20 ml); ikke brekk eller knus kapslene.

- Tilsett 3 ml væske i beholderen eller den perorale sprøyten Vent 10 minutter til kapselskallet (ytre overflate) går i oppløsning, og rør eller rist deretter blandingen i 3 minutter til kapslene er fullstendig oppløst.
 - Hvis du bruker en peroral sprøyte, må du sette hetten på sprøyten, ta ut stempelet og bruke en annen sprøyte eller kalibrert dråpeteller for å tilsette væsken i den første sprøyten og deretter sette stempelet tilbake før blanding.
- Administrer hele innholdet i beholderen eller den perorale sprøyten. Suspensjonen kan administreres fra beholderen direkte i munnen, eller fra den perorale sprøyten direkte i munnen eller via sonde.
- Tilsett deretter ytterligere 2 ml væske i beholderen, eller bruk en annen sprøyte eller dråpeteller, virvle eller rist og administrer. Gjenta dette trinnet minst to ganger og til det ikke er noen synlige rester, for å sikre at alt legemidlet er inntatt.

Merk: Forlikelighet er bekreftet for polypropylenssprøyter og for matesonder med minst 5 ch diameter (polyvinylklorid- eller polyuretanslange), minst 6 ch diameter (silikonslange) og opptil 16 ch diameter for polyvinylklorid-, polyuretan- eller silikonslanger.

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
 Dato for siste fornyelse: 17. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

{MM.ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

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 SPESIELLE 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 KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

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

Kispplx 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

Kisplyx 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

Kispplx 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

Kisplyx 4 mg harde kapsler Kisplyx 10 mg harde kapsler

lenvatinib

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

1. Hva Kisplyx er og hva det brukes mot

Hva Kisplyx er

Kisplyx er et legemiddel som inneholder virkestoffet lenvatinib. Det brukes i kombinasjon med pembrolizumab som den første behandlingen for voksne med fremskreden nyrekreft (fremskreden nyrecellekarsinom). Den brukes også i kombinasjon med everolimus til å behandle pasienter med fremskreden nyrekreft når annen behandling (såkalt "VEGF-rettet behandling") ikke har bidratt til å stanse sykdommen.

Hvordan Kisplyx virker

Kisplyx 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 Kisplyx 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 Kisplyx

Bruk ikke Kisplyx 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 Kisplyx 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 operasjon eller strålebehandling

- trenger å gjennomgå en operasjon. Legen din kan vurdere å stoppe Kisplyx hvis du skal gjennomgå en større operasjon, 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 europeisk eller asiatisk
- veier mindre 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 ta 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, ta en lavere dose av Kisplyx eller 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 på nåværende tidspunkt ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

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 sikker 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 føre til alvorlig skade hos barnet.
- 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 daglige dosen av Kisplyx er 20 mg én gang daglig (to 10 mg kapsler) sammen med pembrolizumab, enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, gitt som en intravenøs infusjon over 30 minutter.
- 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 daglige dosen av Kisplyx 10 mg én gang daglig (1 kapsel på 10 mg) sammen med én tablett med 5 mg everolimus én gang daglig. Hvis du får lenvatinib sammen med pembrolizumab, vil legen eller apoteket kontrollere hvor mye pembrolizumab du skal få.
- Legen kan redusere dosen hvis du opplever bivirkninger.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- Du kan ta kapslene med eller uten mat.
- Ikke åpne kapslene. Da unngår du eksponering for innholdet i kapselen.
- Svelg kapslene hele med vann. Hvis du ikke kan svelge kapslene hele, kan en væskeblanding tilberedes med vann, eplejuice eller melk. Væskeblandingen kan gis gjennom munnen eller gjennom en sonde. Hvis den gis gjennom en sonde, skal væskeblandingen tilberedes med vann. Hvis væskeblandingen ikke brukes på tidspunktet den tilberedes, kan den oppbevares i en tildekket beholder og må oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 24 timer. Rist væskeblandingen i 30 sekunder etter at den er tatt ut av kjøleskapet. Hvis væskeblandingen ikke brukes innen 24 timer etter tilberedning, skal den kastes.
Tilberedning og administrering av væskeblandingen:
 - Legg hele kapsler, tilsvarende den foreskrevne dosen (opptil 5 kapsler), i en liten beholder (som rommer ca. 20 ml (4 ts)) eller en sprøyte til bruk via munnen (20 ml); ikke knus eller brekk kapslene.
 - Tilsett 3 ml væske i beholderen eller sprøyten. Vent 10 minutter til kapselskallet (den ytre overflaten) er oppløst, og rør eller rist deretter blandingen i 3 minutter til kapslene er helt oppløst.
 - Hvis væskeblandingen tilberedes i en sprøyte til bruk via munnen, må du sette hetten på sprøyten, ta ut stempelet og bruke en annen sprøyte eller dråpeteller til å tilsette væsken i den første sprøyten, og deretter sette stempelet tilbake før blanding.
 - Drikk væskeblandingen fra beholderen eller bruk sprøyte til bruk via munnen til å innta væskeblandingen direkte i munnen eller gjennom en matesonde.
 - Tilsett deretter ytterligere 2 ml væske i beholderen, eller bruk en annen sprøyte til bruk via munnen eller dråpeteller, virvle eller rist og innta væskeblandingen. Gjenta dette trinnet minst to ganger og til det ikke er igjen synlige tegn på blandingen, for å sikre at alt legemidlet er tatt.
- Ta kapslene til omtrent samme tid hver dag.

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.

Informér 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, ekstrem 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).

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av bivirkningene nedenfor.

Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet når det gis alene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt nivå av blodplater i blodet som kan føre til blåmerker og problemer med sårheling
- reduksjon i antall hvite blodceller
- underaktiv skjoldbruskkjertel (tretthet, vektøkning, forstoppelse, frysninger, tørr hud) og endringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (høyt)
- endringer i blodprøveresultater for kaliumnivå (lavt) og kalsiumnivå (lavt)
- endringer i blodprøveresultater for magnesium (lavt) og kolesterol (høyt)
- nedsatt matlyst eller vekttap
- søvnvansker
- svimmelhet
- hodepine
- blødninger (vanligvis neseblødning, men også andre typer blødninger, som blod i urinen, blåmerker, blødning fra tannkjøttet eller tarmveggen)
- høyt eller lavt blodtrykk
- hes stemme
- kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré, mage(buk)smerter, fordøyelsesproblemer
- tørr, sår eller betent munn, smaksforstyrrelser
- økning i lipase og amylase (enzym involvert i fordøyelsen)
- endringer i blodprøveresultater for leverfunksjon
- rødhet, sårhet og hevelser i huden på hender og føtter (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)

- utslett
- håravfall
- ryggsmarter
- smerter i ledd eller muskler
- endringer proteinnivå i urinprøver (høyt) og urinveisinfeksjoner (økt hyppighet av vannlating og smerter ved vannlating)
- endringer i blodprøveresultater for nyrefunksjon og nyresvikt
- ekstrem tretthet eller svakhet
- hevelse i bena

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- tap av kroppsvæske (dehydrering)
- tegn på hjerneslag, inkludert nummenhet eller svakhet på den ene siden av kroppen, kraftig hodepine, anfall, forvirring, problemer med å snakke, synsforandringer eller svimmelhet
- hjertebank
- hjerteproblemer eller blodpropp i lungene (pustevansker, brystsmarter) eller andre organer som kan omfatte smerter eller trykk i brystet, smerter i armer, rygg, nakke eller kjeve, kortpustethet, rask eller uregelmessig hjerterefrekvens, hoste, blåaktig farge på lepper eller fingre, og følelse av å være utmattet
- fistel i endetarmsåpningen (en liten kanal som dannes mellom endetarmsåpningen og huden rundt)
- følelse av å være oppblåst eller ha mye tarmgass
- leversvikt
- døsigheit, forvirring, dårlig konsentrasjon, tap av bevissthet som kan være tegn på leversvikt
- betennelse i galleblæren
- tørr hud, tykkere og kløende hud
- uvelhet
- hull (perforasjon) i magen eller tarmene

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- smertefull infeksjon eller irritasjon ved endetarmsåpningen
- sterke smerter i øvre, venstre side av magen (bukhulen) som kan være forbundet med feber, frysninger, kvalme og oppkast (miltinfarkt)
- hjernedrypp
- alvorlige pustevansker og brystsmarter, forårsaket av lekkasje av luft fra lungen inn i brystet slik at lungen ikke kan blåse seg opp
- betennelse i bukspyttkjertelen
- tykktarmsbetennelse (kolitt)
- leverskade
- beinskade i kjeven (osteonekrose)
- problemer med sårheling
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres i binyrene

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

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

Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet når det gis i kombinasjon med everolimus:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt nivå av blodplater i blodet som kan føre til blåmerker og problemer med sårheling
- reduksjon i antall hvite blodceller
- underaktiv skjoldbruskkjertel (tretthet, vektøkning, forstoppelse, frysninger, tørr hud) og endringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (høyt)
- endringer i blodprøveresultater for kaliumnivå (lavt) og kalsiumnivå (lavt)
- endringer i blodprøveresultater for magnesium (lavt) og kolesterol (høyt)
- nedsatt matlyst eller vekttap
- søvnevansker
- hodepine
- blødninger (vanligvis neseblødning, men også andre typer blødninger, som blod i urinen, blåmerker, blødning fra tannkjøttet eller tarmveggen)
- høyt blodtrykk
- hes stemme
- kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré, mage(buk)smerter, fordøyelsesproblemer
- sår eller betent munn, smaksforstyrrelser
- økning i lipase og amylase (enzym involvert i fordøyelsen)
- endringer i blodprøveresultater for leverfunksjon
rødhet, sårhet og hevelser i huden på hender og føtter (palmar-plantar erytrodysstesisyndrom)
- utslett
- rygg smerter
- smerter i ledd eller muskler
- endringer i proteinnivå i urinprøver (høyt)
- endringer i blodprøveresultater for nyrefunksjon og nyresvikt
- ekstrem tretthet eller svakhet
- hevelse i bena

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjoner (økt hyppighet av vannlating og smerter ved vannlating)
- tap av kroppsvæske (dehydrering)
- svimmelhet
- hjertebank
- hjerteproblemer eller blodpropp i lungene (pustevansker, brystmerter) eller andre organer som kan omfatte smerter eller trykk i brystet, smerter i armer, rygg, nakke eller kjeve, kortpustethet, rask eller uregelmessig hjerterefrekvens, hoste, blåaktig farge på lepper eller fingre, og følelse av å være utmattet
- lavt blodtrykk
- alvorlige pustevansker og brystmerter, forårsaket av lekkasje av luft fra lungene inn i brystet slik at lungene ikke kan blåse seg opp
- munntørrhet
- følelse av å være oppblåst eller ha mye tarmgass
- betennelse i galleblæren
- håravfall
- uvelhet
- hull (perforasjon) i magen eller tarmene

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- smertefull infeksjon eller irritasjon ved endetarmsåpningen
- tegn på hjerneslag, inkludert nummenhet eller svakhet på den ene siden av kroppen, kraftig hodepine, anfall, forvirring, problemer med å snakke, synsforandringer eller svimmelhet
- hjernedrypp
- betennelse i bukspyttkjertelen

- fistel i endetarmsåpningen (en liten kanal som dannes mellom endetarmsåpningen og huden rundt)
- tykktarmsbetennelse (kolitt)
- leversvikt eller tegn på leverskade, inkludert gul hud eller gulfarging av det hvite i øynene (gulst) eller døsighet, forvirring, dårlig konsentrasjon
- beinskade i kjeven (osteonekrose)
- tørr hud, tykkere og kløende hud
- problemer med sårheling
- andre typer fistler (en unormal forbindelse mellom forskjellige organer i kroppen eller mellom huden og en underliggende struktur som svelg og luftrør). Symptomer avhenger av hvor fistelen befinner seg. Snakk med legen dersom du merker nye eller uvanlige symptomer som hoste ved svelging.
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres i binyrene

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

- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner).

Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet når det gis i kombinasjon med pembrolizumab:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt nivå av blodplater i blodet som kan føre til blåmerker og problemer med sårheling
- reduksjon i antall hvite blodceller
- underaktiv skjoldbruskkjertel (tretthet, vektøkning, forstoppelse, frysninger, tørr hud) og endringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (høyt)
- endringer i blodprøveresultater for kaliumnivå (lavt) og kalsiumnivå (lavt)
- endringer i blodprøveresultater for magnesium (lavt) og kolesterol (høyt)
- nedsatt matlyst eller vekttap
- søvnvansker
- svimmelhet
- hodepine
- blødninger (vanligvis neseblødning, men også andre typer blødninger, som blod i urinen, blåmerker, blødning fra tannkjøttet eller tarmveggen)
- høyt blodtrykk
- hes stemme
- kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré, mage(buk)smerter, fordøyelsesproblemer
- tørr, sår eller betent munn, smaksforstyrrelser
- økning i lipase og amylase (enzym involvert i fordøyelsen)
- endringer i blodprøveresultater for leverfunksjon
- rødhet, sårhet og hevelser i huden på hender og føtter (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)
- utslett
- ryggsmarter
- smerter i ledd eller muskler
- endringer i proteinnivå i urinprøver (høyt)
- endringer i blodprøveresultater for nyrefunksjon og nyresvikt
- ekstrem tretthet eller svakhet
- hevelse i bena

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjoner (økt hyppighet av vannlating og smerter ved vannlating)
- tap av kroppsvæske (dehydrering)
- hjertebank

- hjerteproblemer eller blodpropp i lungene (pustevansker, brystmerter) eller andre organer som kan omfatte smerter eller trykk i brystet, smerter i armer, rygg, nakke eller kjeve, kortpustethet, rask eller uregelmessig hjerterefrekvens, hoste, blåaktig farge på lepper eller fingre, og følelse av å være utmattet
- lavt blodtrykk
- betennelse i bukspyttkjertelen
- tykktarmsbetennelse (kolitt)
- følelse av å være oppblåst eller ha mye tarmgass
- betennelse i galleblæren
- tørr hud, tykkere og kløende hud
- håravfall
- uvelhet
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres i binyrene
- hull (perforasjon) i magen eller tarmene

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- smertefull infeksjon eller irritasjon ved endetarmsåpningen
- tegn på hjerneslag, inkludert nummenhet eller svakhet på den ene siden av kroppen, kraftig hodepine, anfall, forvirring, problemer med å snakke, synsforandringer eller svimmelhet
- hjernedrypp
- alvorlige pustevansker og brystmerter, forårsaket av lekkasje av luft fra lungene inn i brystet slik at lungene ikke kan blåse seg opp
- fistel i endetarmsåpningen (en liten kanal som dannes mellom endetarmsåpningen og huden rundt)
- leversvikt eller tegn på leverskade, inkludert gul hud eller gulfarging av det hvite i øynene (gulst) eller døsighet, forvirring, dårlig konsentrasjon
- problemer med sårheling
- 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. Snakk med legen dersom du merker nye eller uvanlige symptomer som hoste ved svelging.

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

- 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 (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172). Trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid (E 172), 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 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

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444
(Vokietija)

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

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 (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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.