

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LENVIMA 4 mg harde capsules
LENVIMA 10 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

LENVIMA 4 mg harde capsules

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

LENVIMA 10 mg harde capsules

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

LENVIMA 4 mg harde capsules

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

LENVIMA 10 mg harde capsules

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LENVIMA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressief, lokaal gevorderd of gemetastaseerd, gedifferentieerd (papillair/folliculair/Hürthlecel-) schildkliercarcinoom (DTC), refractair voor radioactief jodium (RAI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib is 24 mg (twee capsules van 10 mg en één capsule van 4 mg) eenmaal daags. De dagelijkse dosis moet naar behoefte worden aangepast volgens het behandelplan met betrekking tot dosis/toxiciteit.

Als een patiënt een dosis vergeet en deze dosis niet binnen de 12 uur kan worden ingenomen, dan moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen.

De behandeling moet worden voortgezet zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

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

Dosisaanpassing

De behandeling van bijwerkingen kan een onderbreking, dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling met lenvatinib vereisen (zie rubriek 4.4). Voor bijwerkingen van lichte tot matige ernst (bijv. graad 1 of 2) is doorgaans geen onderbreking van lenvatinib nodig, tenzij deze bijwerkingen, ondanks optimale behandeling, ondraaglijk zijn voor de patiënt. Ernstige (bijv. graad 3) of ondraaglijke bijwerkingen vereisen een onderbreking van lenvatinib totdat de bijwerking verbeterd is tot graad 0 - 1 of baseline.

Voor aan lenvatinib gerelateerde toxiciteiten (zie Tabel 1), moet na het verdwijnen/verbeteren van een bijwerking tot graad 0 – 1 of baseline de behandeling met een verlaagde dosis lenvatinib worden hervat, zoals aangegeven in Tabel 2.

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

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

Tabel 1 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib is vereist

Bijwerking	Ernst	Handeling	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
Hypertensie	Graad 3 (ondanks optimale antihypertensieve therapie)	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0, 1 of 2. Zie gedetailleerde instructies in Tabel 3 in rubriek 4.4.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Proteïnurie	≥ 2 gm/24 uur	Onderbreken	Verbeterd tot minder dan 2 gm/24 uur.
Nefrotisch syndroom	-----	Stopzetten	Niet hervatten.
Nierfunctiestoornis of nierfalen	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten.
Hartfunctiestoornis	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
PRES/RPLS	Elke graad	Onderbreken	Overweeg om te hervatten met een verlaagde dosis indien verbetering tot graad 0-1.
Levertoxiciteit	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten.
Arteriële trombo-embolie	Elke graad	Stopzetten	Niet hervatten.

Tabel 1 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib is vereist

Bijwerking	Ernst	Handeling	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
Hemorragie	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Gastro-intestinale perforatie of fistel	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Niet-gastro-intestinale fistel	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten.
Verlenging van het QT-interval	>500 ms	Onderbreken	Verbeterd tot <480 ms of baseline.
Diarree	Graad 3	Onderbreken	Verbeterd tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4 (ondanks medische behandeling)	Stopzetten	Niet hervatten.

*Graad 4-afwijkingen in laboratoriumtesten die als niet-levensbedreigend worden beschouwd, kunnen als ernstige reacties worden behandeld (bijv. graad 3)

Tabel 2 Dosiswijzigingen van de aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib^a

Dosisniveau	Dagelijkse dosis	Aantal capsules
Aanbevolen dagelijkse dosis	24 mg oraal, eenmaal daags	Twee 10 mg capsules en één 4 mg capsule
Eerste dosisverlaging	20 mg oraal, eenmaal daags	Twee 10 mg capsules
Tweede dosisverlaging	14 mg oraal, eenmaal daags	Eén 10 mg capsule en één 4 mg capsule
Derde dosisverlaging	10 mg oraal, eenmaal daags ^a	Eén 10 mg capsule

^a: Verdere dosisverlagingen moeten overwogen worden op basis van elke patiënt afzonderlijk, aangezien er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over doseringen lager dan 10 mg.

Speciale populaties

Patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar, van het Aziatische ras, met co-morbiditeit (zoals hypertensie en lever- of nierfunctiestoornissen) of met een lichaamsgewicht lager dan 60 kg, lijken een verminderde verdraagbaarheid te hebben voor lenvatinib (zie rubriek 4.8, Andere speciale populaties). Alle patiënten die geen ernstige lever- of nierfunctiestoornis hebben (zie hieronder) moeten de behandeling starten met de aanbevolen dosis van 24 mg, waarna de dosis verder moet worden aangepast op basis van de individuele verdraagbaarheid.

Patiënten met hypertensie

Vóór de behandeling met lenvatinib moet de bloeddruk goed onder controle zijn en tijdens de behandeling moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Zie ook rubriek 4.8, Andere speciale populaties.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 14 mg eenmaal daags. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. Zie ook rubriek 4.8, Andere speciale populaties.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de nierfunctie bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 14 mg eenmaal daags. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. Patiënten met terminale nierziekte zijn niet onderzocht en daarom wordt het gebruik van lenvatinib niet aanbevolen bij deze patiënten. Zie ook rubriek 4.8, Andere speciale populaties.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

Ras

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van het ras (zie rubriek 5.2). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten die een andere etnische afkomst hebben dan blank of Aziatisch (zie ook rubriek 4.8, Andere speciale populaties).

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie

Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, is hypertensie gemeld die doorgaans vroeg in de behandeling optrad (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Vóór de behandeling met lenvatinib moet de bloeddruk goed onder controle zijn en als van patiënten bekend is dat zij hypertensie hebben, moeten zij gedurende ten minste 1 week vóór de behandeling met lenvatinib op een stabiele dosis antihypertensieve therapie zijn ingesteld. Het is belangrijk om hypertensie vroegtijdig op te sporen en doeltreffend te behandelen om de noodzaak tot onderbreking van lenvatinib en dosisverlagingen zoveel mogelijk te beperken. Zodra een verhoogde bloeddruk wordt bevestigd, moet met antihypertensiva gestart worden. De bloeddruk moet na 1 week behandeling met lenvatinib gecontroleerd worden, vervolgens om de 2 weken gedurende de eerste 2 maanden behandeling en daarna maandelijks. De keuze van antihypertensieve behandeling moet

individueel afgestemd worden op de klinische omstandigheden van de patiënt en moet in lijn zijn met de standaard medische praktijk. Wanneer een verhoogde bloeddruk wordt waargenomen bij patiënten die voordien een normale bloeddruk hadden, moet monotherapie met één van de klassen van antihypertensiva worden ingesteld. Bij patiënten die reeds een antihypertensivum innemen, kan de dosis van dat geneesmiddel, indien wenselijk, worden verhoogd of moet(en) één of meerdere antihypertensiva van een andere klasse aan de behandeling worden toegevoegd. Indien nodig moet hypertensie behandeld worden zoals wordt aanbevolen in Tabel 3.

Tabel 3 Aanbevolen behandeling van hypertensie

Bloeddruk (BD)	Aanbevolen handelingen
Systolische BD ≥ 140 mmHg tot < 160 mmHg of diastolische BD ≥ 90 mmHg tot < 100 mmHg	Ga door met lenvatinib en start antihypertensieve therapie, indien nog niet ingesteld OF Ga door met lenvatinib en verhoog de dosis van de reeds ingestelde antihypertensieve therapie of start aanvullende antihypertensieve therapie
Systolische BD ≥ 160 mmHg of diastolische BD ≥ 100 mmHg ondanks optimale antihypertensieve therapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stel de toediening van lenvatinib uit 2. Wanneer de systolische BD ≤ 150 mmHg is, de diastolische BD ≤ 95 mmHg is en de patiënt minstens 48 uur op een stabiele dosis antihypertensieve therapie is ingesteld, hervat lenvatinib met een verlaagde dosis (zie rubriek 4.2)
Levensbedreigende gevolgen (maligne hypertensie, neurologische uitval of hypertensieve crisis)	Dringende interventie is aangewezen. Stop met lenvatinib en stel een gepaste medische behandeling in.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Proteïnurie

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

Nierfalen en nierfunctiestoornissen

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn nierfunctiestoornissen en nierfalen gemeld (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). De primaire risicofactor die werd vastgesteld was dehydratie en/of hypovolemie veroorzaakt door gastro-intestinale toxiciteit. Gastro-intestinale toxiciteit moet actief behandeld worden om het risico op het ontwikkelen van

nierfunctiestoornissen of nierfalen te verminderen. Het kan noodzakelijk zijn de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

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

Hartfunctiestoornis

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

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

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

Levertoxiciteit

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

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

Arteriële trombo-embolie

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, is arteriële trombo-embolie (cerebrovasculair accident, transient ischaemic attack en myocardinfarct) gemeld (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Lenvatinib is niet onderzocht bij patiënten die een arteriële trombo-embolie hebben doorgemaakt in de 6 maanden voorafgaand aan de behandeling en daarom dient het bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er moet een behandelbeslissing worden genomen, gebaseerd op een beoordeling van het voordeel/risico voor de individuele patiënt. Lenvatinib moet worden stopgezet na een voorval van arteriële trombose.

Hemorragie

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

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

Gastro-intestinale perforatie en fistelvorming

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

Niet-gastro-intestinale fistel

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

Verlenging van het QT-interval

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

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie verhogen het risico op verlenging van het QT-interval en daarom moeten elektrolytafwijkingen bij alle patiënten opgespoord en gecorrigeerd worden vóór aanvang van de behandeling. Tijdens de behandeling moet periodieke monitoring van ECG en elektrolyten (magnesium, kalium en calcium) worden overwogen. Tijdens de

behandeling met lenvatinib moet de calciumspiegel in het bloed ten minste maandelijks worden gecontroleerd en moet calcium, zo nodig, worden aangevuld. Indien nodig, moet de toediening van lenvatinib worden onderbroken of de dosis worden verlaagd, afhankelijk van de ernst, de aanwezigheid van ECG-veranderingen en het aanhoudende karakter van hypocalciëmie.

Verminderde suppressie van thyreoïdstimulerend hormoon/schildklierfunctiestoornis

Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, is hypothyreoïdie gemeld (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Vóór het instellen van en regelmatig tijdens de behandeling met lenvatinib moet de schildklierfunctie worden gecontroleerd. Hypothyreoïdie moet volgens de standaard medische praktijk worden behandeld om de euthyroïde status te behouden.

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

Diarree

Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld is diarree vaak gemeld, doorgaans vroeg in de behandeling (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Medische behandeling van diarree moet tijdig worden ingesteld om dehydratie te voorkomen. Lenvatinib moet worden stopgezet wanneer diarree van graad 4, ondanks medische behandeling, blijft aanhouden.

Speciale populaties

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op lenvatinib

Chemotherapeutica

Gelijktijdige toediening van lenvatinib, carboplatine en paclitaxel heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van elk van deze 3 stoffen.

Effect van lenvatinib op andere geneesmiddelen

Er zijn geen gegevens beschikbaar die gebruikt kunnen worden om de kans dat lenvatinib een inductor van CYP3A4 of Pgp in het maag-darmkanaal zou kunnen zijn, uit te sluiten. Dit zou tot een verminderde blootstelling aan orale CYP3A4/Pgp-substraten kunnen leiden. Hiermee moet rekening worden gehouden bij gelijktijdige toediening van orale CYP3A4/Pgp-substraten waarvoor een standvastige werkzaamheid zeer belangrijk is. CYP3A4-substraten waarvan bekend is dat ze een smalle therapeutische index hebben (bijv. astemizol, terfenadine, cisapride, pimoziide, kinidine, bepridil of ergot-alkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine)) moeten daarom met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die met lenvatinib behandeld worden.

Orale anticonceptiva

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of lenvatinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Lenvatinib en zijn metabolieten worden in de melk van ratten uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen of zuigelingen kan niet worden uitgesloten en daarom is lenvatinib gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen (die bij $\geq 30\%$ van de patiënten voorkwamen) zijn hypertensie (68,6%), diarree (62,8%), verminderde eetlust (51,5%), gewichtsverlies (49,1%), vermoeidheid (45,8%), nausea (44,5%), proteïnurie (36,9%), stomatitis (35,8%), braken (34,5%), dysfonie (34,1%), hoofdpijn (34,1%) en palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPE) (32,7%). Hypertensie en proteïnurie treden doorgaans vroeg in de behandeling met lenvatinib op (zie rubriek 4.4 en 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). De meeste bijwerkingen van graad 3 tot 4 traden op tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, behalve diarree, wat tijdens de hele behandeling optrad, en gewichtsverlies, wat doorgaans cumulatief was in de tijd.

De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren nierfalen en nierfunctiestoornis (2,4%), arteriële tromboembolie (3,9%), hartfalen (0,7%), intracraniele tumorbloeding (0,7%), PRES/RPLS (0,2%), leverfalen

(0,2%), en arteriële trombo-embolie (cerebrovasculair accident (1,1%), transient ischaemic attack (0,7%) en myocardinfarct (0,9%)).

Van de 452 patiënten met voor RAI refractair DTC werd bij 63,1% de dosis verlaagd omwille van een bijwerking terwijl bij 19,5% de behandeling werd stopgezet omwille van een bijwerking. De bijwerkingen die het vaakst tot een dosisverlaging leidden (bij $\geq 5\%$ van de patiënten), waren hypertensie, proteïnurie, diarree, vermoeidheid, PPE, gewichtsverlies en verminderde eetlust. De bijwerkingen die het vaakst tot stopzetting van lenvatinib leidden, waren proteïnurie, asthenie, hypertensie, cerebrovasculair accident, diarree en longembolie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 toont de frequentie categorieën van de bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

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

Binnen iedere frequentie categorie worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4 Bijwerkingen gemeld bij patiënten in klinisch onderzoek

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie*)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urinegeweginfectie		Perineaal abces	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^a	Lymfopenie ^a	Miltinfarct	
Endocriene aandoeningen		Hypothyreoïdie Thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd [‡]		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie [‡] Hypokaliëmie Gewichtsverlies Verminderde eetlust	Dehydratie Hypomagnesiëmie ^b Hypercholesterolemie ^b		
Psychische stoornissen	Insomnia			
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Dysgeusie	Cerebrovasculair accident	Posterieur reversibel encefalopathie syndroom Monoparese Transient ischaemic attack	
Hartaandoeningen		Myocardinfarct ^{e,f} Hartfalen Verlengd QT-interval op electrocardiogram Verminderde ejectionfracctie		

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie*)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hemorragie ^{d,†,‡} Hypertensie ^{e,‡} Hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dysfonie	Longembolie [†]		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree Gastro-intestinale en abdominale pijn ^f Braken Nausea Orale ontsteking ^g Orale pijn ^h Constipatie Dyspepsie Droge mond	Anusfistel Flatulentie Lipase verhoogd Amylase verhoogd	Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen		Aspartaataminotransferase verhoogd [‡] Hypoalbuminemie [‡] Alanineaminotransferase verhoogd [‡] Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd Abnormale leverfunctie Gammaglutamyltransferase verhoogd Bilirubine in het bloed verhoogd [‡] Cholecystitis	Hepatocellulaire schade/hepatitis ⁱ	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom Rash Alopecia	Hyperkeratose		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn Artralgie Myalgie Pijn in de ledematen Skeletspierpijn			
Nier- en urine-wegaandoeningen	Proteïnurie [‡]	Gevallen van nierfalen ^{i,†} Nierfunctiestoornis Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Asthenie Perifeer oedeem	Malaise		Niet-gastro-intestinale fistel ^k

*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versie 16.1. Voorkeurstermen zijn toegewezen aan de systeem/orgaanklasse die het meest relevant is voor het doelorgaan.

†: Omvat ook gevallen met een fatale afloop.

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

De volgende termen zijn gecombineerd:

- a: Trombocytopenie omvat trombocytopenie en verminderd aantal bloedplaatjes. Lymfopenie omvat lymfopenie en verminderd aantal lymfocyten.
- b: Hypomagnesiëmie omvat hypomagnesiëmie en verlaagd magnesium in het bloed. Hypercholesterolemie omvat hypercholesterolemie en verlaagde cholesterol in het bloed.
- c: Myocardinfarct omvat myocardinfarct en acuut myocardinfarct.
- d: Hemorragie omvat: epistaxis, hemoptoë, hematurie, kneuzing, hematochezie, bloeding van het tandvlees, petechiae, longbloeding, rectale bloeding, bloed in de urine, hematoom, vaginale bloeding, conjunctivale bloeding, hemorroïdenbloeding, intracranieële tumorbloeding, laryngeale bloeding, ecchymose, verhoogde neiging tot bloeduitstortingen, bloeding na een ingreep, purpura, huidbloeding, aneurysmaruptuur, arteriële bloeding, oogbloeding, maagbloeding, hemorragische gastroduodenitis, maagdarmbloeding, hematemes, hemorragie, hersenbloeding, melaena, metrorragie, bloeding van het nagelbed, pleurale bloeding, postmenopauzale bloeding, hemorragische proctitis, renaal hematoom, miltbloeding, splinterbloedingen, subarachnoïdale bloeding, tracheabloeding, tumorbloeding.
- e: Hypertensie omvat: hypertensie, hypertensieve crisis, verhoogde diastolische bloeddruk en verhoogde bloeddruk.
- f: Gastro-intestinale en abdominale pijn omvat: abdominaal ongemak, abdominale pijn, onderbuikpijn, bovenbuikpijn, abdominale gevoeligheid, epigastrisch ongemak en gastro-intestinale pijn.
- g: Orale ontsteking omvat: stomatitis aphthosa, stomatitis, glossitis, mondzweren en ontsteking van de slijmvliezen.
- h: Orale pijn omvat: orale pijn, glossodynie en orofaryngeale pijn.
- i: Hepatocellulaire schade en hepatitis omvat: door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel, leversteatose en cholestatisch leverletsel.
- j: Gevallen van nierfalen omvat: acuut prerenaal falen, nierfalen, acuut nierfalen en tubulusnecrose.
- k: Niet-gastro-intestinale fistel omvat gevallen van fistels die buiten maag en darmen optreden, zoals tracheale, tracheo-oesofageale of oesofageale fistel of fistel in de vrouwelijke geslachtsorganen en cutane fistel.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypertensie (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werd hypertensie (waaronder hypertensie, hypertensieve crisis, diastolische bloeddruk verhoogd en bloeddruk verhoogd) gemeld bij 72,8% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 16,0% van de patiënten in de placebogroep. Bij de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen van hypertensie 16 dagen. Reacties van graad 3 of hoger (waaronder één reactie van graad 4) traden op bij 44,4% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 3,8% van de patiënten in de placebogroep. De meeste gevallen herstelden of verdwenen na een onderbreking of verlaging van de dosis, hetgeen gebeurde bij respectievelijk 13,0% en 13,4% van de patiënten. Bij 1,1% van de patiënten leidde hypertensie tot definitieve stopzetting van de behandeling.

Proteïnurie (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werd proteïnurie gemeld bij 33,7% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 3,1% van de patiënten in de placebogroep. De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 6,7 weken. Reacties van graad 3 traden op bij 10,7% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij geen enkele patiënt in de placebogroep. De meeste gevallen herstelden of verdwenen na een onderbreking of verlaging van de dosis, hetgeen gebeurde bij respectievelijk 16,9% en 10,7% van de patiënten. Bij 0,8% van de patiënten leidde proteïnurie tot definitieve stopzetting van de behandeling.

Nierfalen en nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1), ontstond bij 5,0% van de patiënten nierfalen en bij 1,9% een nierfunctiestoornis (3,1% van de patiënten had nierfalen of een nierfunctiestoornis van graad ≥ 3). In de placebogroep ontstond bij 0,8% van de patiënten nierfalen of een nierfunctiestoornis (0,8% was graad ≥ 3).

Hartfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werd een verminderde ejectiefraction/hartfalen gemeld bij 6,5% van de patiënten (1,5% was graad ≥ 3) in de groep die met lenvatinib werd behandeld, en bij 2,3% in de placebogroep (geen enkele was graad ≥ 3).

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

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) was er 1 voorval van PRES (graad 2) in de groep die met lenvatinib werd behandeld en geen enkele melding in de placebogroep.

Van de 1.166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 4 gevallen (0,3%) van PRES (0,3% was graad 3 of 4), en elk van deze gevallen klaarde op nadat de behandeling of toediening werd onderbroken of definitief stopgezet.

Levertoxiciteit (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) waren de vaakst gemelde levergerelateerde bijwerkingen hypoalbuminemie (9,6% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en verhogingen van leverenzymen, waaronder verhogingen in alanineaminotransferase (7,7% lenvatinib vs. 0 placebo), aspartaataminotransferase (6,9% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en bloeds bilirubine (1,9% lenvatinib vs. 0 placebo). Bij de patiënten die lenvatinib kregen, was de mediane tijd tot de eerste symptomen van een leverreactie 12,1 weken. Levergerelateerde reacties van graad 3 of hoger (waaronder één geval van graad 5 leverfalen) traden op bij 5,4% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 0,8% in de placebogroep. Bij respectievelijk 4,6% en 2,7% leidden levergerelateerde reacties tot onderbreking en verlaging van de dosis en bij 0,4% tot definitieve stopzetting van de behandeling.

Van de 1.166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 3 gevallen (0,3%) van leverfalen, elk met een fatale afloop. Eén geval trad op bij een patiënt die geen levermetastasen had. Er was ook een geval van acute hepatitis bij een patiënt zonder levermetastasen.

Arteriële trombo-embolie (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werden voorvallen van arteriële trombo-embolie gemeld bij 5,4% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 2,3% van de patiënten in de placebogroep.

Van de 1.166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 5 gevallen (0,4%) van arteriële trombo-embolie (3 gevallen van myocardinfarct en 2 gevallen van cerebrovasculair accident) met een fatale afloop.

Hemorragie (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werd hemorragie gemeld bij 34,9% (1,9% was graad ≥ 3) van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, vergeleken met 18,3% (3,1% was graad ≥ 3) van de patiënten in de placebogroep. Reacties die met een incidentie van $\geq 0,75%$ hoger dan placebo optraden, waren: epistaxis (11,9%), hematurie (6,5%), kneuzing (4,6%), bloeding van het tandvlees (2,3%), hematochezie (2,3%), rectale bloeding (1,5%), hematoom (1,1%), hemorroïdenbloeding (1,1%), laryngeale bloeding (1,1%), petechiae (1,1%) en intracraniale tumorbloeding (0,8%). In dit onderzoek was er 1 geval van fatale intracraniale bloeding bij de 16 patiënten die lenvatinib kregen en die metastasen in het centrale zenuwstelsel hadden bij baseline.

Bij de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen 10,1 weken. Er werden geen verschillen tussen de patiënten in de lenvatinib- en de placebogroep waargenomen met betrekking tot de incidentie van ernstige reacties (3,4% vs. 3,8%),

reacties die tot vroegtijdige stopzetting leidden (1,1% vs. 1,5%) of reacties die tot een onderbreking van de toediening (3,4% vs. 3,8%) of dosisverlaging (0,4% vs. 0) leidden.

Van de 1.166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, werd bij 2% van de patiënten een bloeding van graad 3 of meer gemeld, kregen 3 patiënten (0,3%) een bloeding van graad 4 en 5 patiënten (0,4%) een reactie van graad 5, waaronder arteriële bloeding, hersenbloeding, intracraniele tumorbloeding, hemoptoë en tumorbloeding.

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

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werd hypocalciëmie gemeld bij 12,6% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, terwijl er geen gevallen gemeld werden in de placebogroep. Bij de patiënten die lenvatinib kregen, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen 11,1 weken. Reacties met een ernst van graad 3 of 4 traden op bij 5,0% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 0 patiënten in de placebogroep. De meeste reacties verdwenen na een ondersteunende behandeling zonder een onderbreking of verlaging van de dosis, hetgeen gebeurde bij respectievelijk 1,5% en 1,1% van de patiënten. Bij 1 patiënt met graad 4 hypocalciëmie werd de behandeling definitief stopgezet.

Gastro-intestinale perforatie en fistelvorming (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werden voorvallen van gastro-intestinale perforatie of fistels gemeld bij 1,9% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 0,8% van de patiënten in de placebogroep.

Niet-gastro-intestinale fistels (zie rubriek 4.4)

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

Verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werd verlenging van het QT/QTc-interval gemeld bij 8,8% van de patiënten die met lenvatinib behandeld werden en bij 1,5% van de patiënten in de placebogroep. De incidentie van verlenging van het QT-interval van meer dan 500 ms bedroeg 2% bij de patiënten die met lenvatinib behandeld werden, vergeleken met geen enkele melding in de placebogroep.

Verhoogde concentratie thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed (zie rubriek 4.4, Verminderde suppressie van thyreoïdstimulerend hormoon/schildklierfunctiestoornis)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) had 88% van alle patiënten op baseline een TSH-waarde die lager of gelijk was aan 0,5 mE/l. Van de patiënten met een normale TSH-waarde op baseline werd nadien een TSH-verhoging van meer dan 0,5 mE/l waargenomen bij 57% van de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met 14% in de placebogroep.

Diarree (zie rubriek 4.4)

In het fase III-hoofdonderzoek SELECT (zie rubriek 5.1) werd diarree gemeld bij 67,4% van de patiënten in de groep die met lenvatinib werd behandeld (9,2% was graad ≥ 3) en bij 16,8% van de patiënten in de placebogroep (geen enkele was graad ≥ 3).

Pediatrische patiënten

Voor deze populatie zijn er nog geen klinische gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2).

Andere speciale populaties

Ouderen

Patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar hadden meer kans op graad 3 of 4 hypertensie, proteïnurie, verminderde eetlust en dehydratie.

Geslacht

Vrouwen hadden een hogere incidentie van hypertensie (waaronder graad 3 of 4 hypertensie), proteïnurie en PPE, terwijl mannen een hogere incidentie hadden van een verminderde ejection fraction en maag-darmperforatie en fistelvorming.

Etnische afkomst

Vergeleken met blanke patiënten hadden Aziatische patiënten een hogere incidentie van perifeer oedeem, hypertensie, vermoeidheid, PPE, proteïnurie, trombocytopenie en een verhoogde concentratie thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed.

Hypertensie op baseline

Patiënten met hypertensie op baseline hadden een hogere incidentie van graad 3 of 4 hypertensie, proteïnurie, diarree en dehydratie, en kregen ernstigere gevallen van dehydratie, hypotensie, longembolie, maligne pleurale effusie, atriumfibrilleren en gastro-intestinale symptomen (abdominale pijn, diarree, braken).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een leverfunctiestoornis op baseline hadden een hogere incidentie van hypertensie en PPE en een hogere incidentie van graad 3 of 4 hypertensie, asthenie, vermoeidheid en hypocalciëmie vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie.

Nierfunctiestoornis

Patiënten met een nierfunctiestoornis op baseline hadden een hogere incidentie van graad 3 of 4 hypertensie, proteïnurie, vermoeidheid, stomatitis, perifeer oedeem, trombocytopenie, dehydratie, verlengd QT-interval op het electrocardiogram, hypothyreoïdie, hyponatriëmie, verhoogde concentratie thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed en pneumonie vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze patiënten hadden ook een hogere incidentie van nierreacties en een trend naar een hogere incidentie van leverreacties.

Patiënten met een lichaamsgewicht <60 kg

Patiënten met een laag lichaamsgewicht (<60 kg) hadden een hogere incidentie van PPE, proteïnurie, graad 3 of 4 hypocalciëmie en hyponatriëmie en een trend naar een hogere incidentie van graad 3 of 4 verminderde eetlust.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen en behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met lenvatinib. Wanneer overdosering wordt vermoed, moet de toediening van lenvatinib worden uitgesteld en moeten gepaste ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE29

Lenvatinib is een multikinaseremmer die *in vitro* en *in vivo* voornamelijk anti-angiogenetische eigenschappen heeft vertoond. In *in-vitro*-modellen is ook directe remming van tumorgroei waargenomen.

Werkingsmechanisme

Lenvatinib is een remmer van receptortyrosinekinase (RTK) die een selectief remmend effect heeft op de kinasewerking van de *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-receptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) en VEGFR3 (FLT4), naast andere pro-angiogenetische en oncogene metabolisme-gerelateerde RTK's waaronder de *fibroblast growth factor* (FGF)-receptoren FGFR1, 2, 3 en 4 en de *platelet-derived growth factor* (PDGF)-receptoren PDGFR α , KIT en RET.

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

Het werkingsmechanisme voor hypothyreoïdie is niet helemaal duidelijk.

Klinische werkzaamheid

Voor radioactief jodium refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Het SELECT-onderzoek was een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat uitgevoerd werd bij 392 patiënten met voor radioactief jodium refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom met onafhankelijk, centraal beoordeeld, radiografisch bewijs van ziekteprogressie in de 12 maanden (venster van +1 maand) voorafgaand aan deelname. 'Voor radioactief jodium refractair' werd gedefinieerd als één of meer meetbare laesies die geen jodium opnamen of die ondanks behandeling met radioactief jodium (RAI) progressie vertoonden of die een cumulatieve RAI-activiteit vertoonden van >600 mCi of 22 GBq bij de laatste dosis minstens 6 maanden vóór deelname aan het onderzoek. De randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Europa, Noord-Amerika en Andere), eerdere VEGF/VEGFR-targeted therapie (patiënten hadden mogelijk 0 of 1 eerdere VEGF/VEGFR-targeted therapie ontvangen) en leeftijd (≤ 65 jaar of >65 jaar). De belangrijkste uitkomstmaat voor werkzaamheid was progressievrije overleving (PFS) bepaald op basis van geblindeerde, onafhankelijke, radiologische beoordeling aan de hand van de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.1. Secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren het totale responspercentage en de totale overleving (OS). Patiënten in de placebogroep konden ervoor kiezen om alsnog met lenvatinib te worden behandeld wanneer er sprake was van een bevestigde ziekteprogressie.

Patiënten die in aanmerking kwamen met meetbare ziekte op basis van RECIST 1.1 werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar ofwel lenvatinib 24 mg eenmaal daags (n=261) ofwel placebo (n=131). De demografische eigenschappen en ziektekenmerken op baseline waren evenwichtig verdeeld over beide behandelingsgroepen. Van de 392 patiënten die gerandomiseerd

werden, had 76,3% nog geen eerdere VEGF/VEGFR-targeted therapie ontvangen, was 49,0% een vrouw, was 49,7% een Europeaan en bedroeg de mediane leeftijd 63 jaar. Vanuit histologisch oogpunt had 66,1% een bevestigde diagnose van papillair schildkliercarcinoom en had 33,9% folliculair schildkliercarcinoom, waaronder 14,8% Hürthlecel- en 3,8% clearcell-carcinoom. Bij 99% van de patiënten waren er metastasen aanwezig: bij 89,3% in de longen, bij 51,5% in de lymfeklieren, bij 38,8% in het bot, bij 18,1% in de lever, bij 16,3% in de pleura en bij 4,1% in de hersenen. De meeste patiënten hadden een ECOG-performance status van 0; 42,1% had een status van 1 en 3,9% had een status hoger dan 1. De mediane cumulatieve RAI-activiteit die vóór deelname aan het onderzoek was toegediend, bedroeg 350 mCi (12,95 GBq).

Er werd een statistisch significante verlenging in progressievrije overleving aangetoond bij de patiënten die lenvatinib kregen, vergeleken met de placebogroep ($p < 0,0001$) (zie figuur 1). Het positieve effect op de progressievrije overleving werd vastgesteld in alle subgroepen op basis van leeftijd (ouder of jonger dan 65 jaar), geslacht, ras, histologisch subtype, geografische regio en bij de patiënten die 0 of 1 eerdere VEGF/VEGFR-targeted therapie hadden ontvangen. Op het moment van de primaire werkzaamheidsanalyse werden, na bevestiging van ziekteprogressie door onafhankelijke beoordeling, 109 (83,2%) van de patiënten in de placebogroep overgeschakeld op open-label lenvatinib.

Het objectieve responspercentage (complete respons [CR] plus partiële respons [PR]) op basis van onafhankelijke radiologische beoordeling was significant ($p < 0,0001$) hoger in de lenvatinib-groep (64,8%) dan in de placebogroep (1,5%). Vier (1,5%) proefpersonen die met lenvatinib behandeld werden, bereikten een complete respons en 165 proefpersonen (63,2%) een partiële respons, terwijl geen enkele proefpersoon die met placebo behandeld werd een complete respons bereikte en 2 (1,5%) proefpersonen een partiële respons bereikten.

De mediane tijd tot de eerste dosisverlaging bedroeg 2,8 maanden. De mediane tijd tot een objectieve respons bedroeg 2,0 (95% BI: 1,9; 3,5) maanden. Van de patiënten die een complete of partiële respons op lenvatinib bereikten, werd de respons echter bij 70,4% waargenomen in de eerste 30 dagen van de behandeling met 24 mg.

Een analyse van de totale overleving werd bemoeilijkt door het feit dat patiënten met bevestigde ziekteprogressie in de placebogroep de optie hadden om over te schakelen op open-label lenvatinib. Op het moment van de primaire werkzaamheidsanalyse was er geen statistisch significant verschil in totale overleving tussen de behandelingsgroepen (HR=0,73; 95% BI: 0,50; 1,07; $p=0,1032$). De mediane totale overleving werd noch voor de lenvatinib-groep noch voor de placebo cross-overgroep bereikt.

Tabel 5 Resultaten voor werkzaamheid

	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Progressievrije overleving (PFS)^a		
Aantal gevallen van progressie of overlijden (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediane PFS in maanden (95% BI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Hazard ratio (99% BI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-waarde ^b	<0,0001	
Patiënten die 0 eerdere VEGF/VEGFR-targeted therapie (%) hadden ontvangen		
Aantal gevallen van progressie of overlijden	195 (74,7)	104 (79,4)
Mediane PFS in maanden (95% BI)	76	88
Hazard ratio (95% BI) ^{b,c}	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
	0,20 (0,14; 0,27)	
Patiënten die 1 eerdere VEGF/VEGFR-targeted therapie hadden ontvangen (%)		
Aantal gevallen van progressie of overlijden	66 (25,3)	27 (20,6)
Mediane PFS in maanden (95% BI)	31	25
Hazard ratio (95% BI) ^{b,c}	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
	0,22 (0,12; 0,41)	

Objectief responspercentage^a		
Aantal objectieve responders (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% BI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P-waarde ^b	<0,0001	
Aantal complete responsen	4	0
Aantal partiële responsen	165	2
Mediane tijd tot objectieve respons, ^d maanden (95% BI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Duur van de respons, ^d maanden, mediaan (95% BI)	NE (16,8; NE)	NE (NE, NE)
Totale overleving^e		
Aantal gevallen van overlijden (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediane totale overleving in maanden (95% BI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Hazard ratio (95% BI) ^{b, e}	0,73 (0,50; 1,07)	
P-waarde ^{b, e}	0,1032	

BI, betrouwbaarheidsinterval; NE, niet in te schatten; OS, totale overleving; PFS, progressievrije overleving; RPSFT, *rank preserving structural failure time*-model; VEGF/VEGFR, *vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor*.

a: Onafhankelijke, radiologische beoordeling.

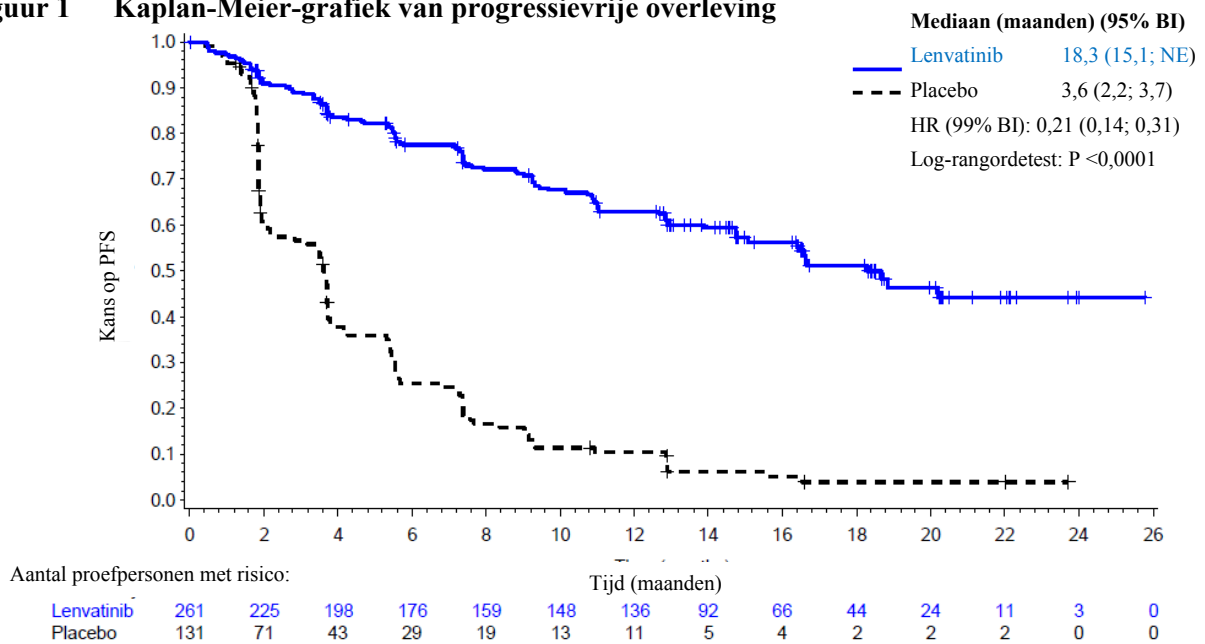
b: Gestratificeerd naar regio (Europa vs. Noord-Amerika vs. Andere), leeftijdsgroep (≤ 65 jaar vs. >65 jaar) en eerdere VEGF/VEGFR-targeted therapie (0 vs. 1).

c: Bepaald met behulp van het *Cox proportional hazard*-model.

d: Bepaald met behulp van de Kaplan-Meier-methode; het 95% BI werd bepaald op basis van een gegeneraliseerde Brookmeyer-Crowley-methode bij patiënten met als beste totale respons van complete respons of partiële respons.

e: Niet omgerekend voor het cross-overeffect.

Figuur 1 Kaplan-Meier-grafiek van progressievrije overleving



BI, betrouwbaarheidsinterval; NE, niet in te schatten.

Verlenging van het QT-interval

Op basis van de resultaten van een grondig QT-onderzoek bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte een enkele dosis lenvatinib van 32 mg geen verlenging van het QT/QTc-interval. Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, werd er echter wel een hogere incidentie van verlenging van het QT/QTc-interval gemeld dan bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lenvatinib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van voor radioactief jodium refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Na orale toediening wordt lenvatinib snel geabsorbeerd, waarbij de t_{max} doorgaans 1 tot 4 uur na toediening wordt waargenomen. Voedsel heeft geen invloed op de mate van absorptie, maar vertraagt wel de snelheid ervan. Wanneer lenvatinib samen met voedsel wordt toegediend aan gezonde proefpersonen worden de piekplasmaconcentraties met 2 uur vertraagd. De absolute biologische beschikbaarheid is niet bepaald bij de mens, maar gegevens afkomstig van een massa-balansonderzoek suggereren dat ze in de orde van 85% ligt. Lenvatinib vertoonde een goede orale biologische beschikbaarheid bij honden (70,4%) en bij apen (78,4%).

Distributie

De binding van lenvatinib aan humane plasma-eiwitten *in vitro* is hoog en varieert van 98% tot 99% (0,3 - 30 µg/ml, mesilaat). Lenvatinib bond zich hoofdzakelijk aan albumine en in geringe mate aan α1-zuur glycoproteïne en γ-globuline.

De bloed-plasmaratio van lenvatinib *in vitro* varieerde van 0,589 tot 0,608 (0,1 – 10 µg/ml, mesilaat).

Lenvatinib is een substraat voor P-gp en BCRP. Lenvatinib is geen substraat voor OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 of BSEP.

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

Biotransformatie

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

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

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

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

In-vitro-onderzoek naar transporters

Voor de volgende transporters werd een klinisch relevante remming uitgesloten op basis van een cut-offwaarde van $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{ungebonden}}$.

Lenvatinib toonde geringe of geen remmende werking op door P-gp gemedieerde en BCRP gemedieerde transportactiviteiten. Er werd tevens geen inductie van P-gp-mRNA-expressie waargenomen.

Lenvatinib toonde geringe of geen remmende werking op OATP1B3. In humaan levercytosol remde lenvatinib de werking van aldehyde-oxidase niet.

Eliminatie

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

Dosisproportionaliteit en -accumulatie

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

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

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

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

Op basis van de voor de dosis aangepaste AUC_{0-t} - en AUC_{0-inf} -gegevens was de blootstelling aan lenvatinib respectievelijk 119%, 107% en 180% van de normaalwaarde voor proefpersonen met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. Het is niet bekend of er een verandering in de plasma-eiwitbinding optreedt bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Zie rubriek 4.2 voor doseringsadvies.

Nierfunctiestoornis

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

Op basis van de AUC_{0-inf} -gegevens was de blootstelling aan lenvatinib respectievelijk 101%, 90% en 122% van de normaalwaarde bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Het is niet bekend of er een verandering in de plasma-eiwitbinding optreedt bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Zie rubriek 4.2 voor doseringsadvies.

Leeftijd, geslacht, gewicht en ras

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

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd met pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Genotoxiciteit

Lenvatinib was niet genotoxisch.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd met lenvatinib.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

Toediening van lenvatinib tijdens de organogenese resulteerde in embryoletaliteit en teratogeniciteit bij ratten (uitwendige en skeletgerelateerde afwijkingen bij de foetus) bij blootstellingen die lager waren dan de klinische blootstelling (op basis van AUC) bij de maximaal verdraagbare humane dosis, en bij konijnen (uitwendige, viscerale of skeletgerelateerde afwijkingen bij de foetus) bij blootstellingen die lager waren dan de klinische blootstelling (op basis van de lichaamsoppervlakte; mg/m^2) bij de maximaal verdraagbare humane dosis. Deze bevindingen tonen aan dat lenvatinib teratogeen potentieel heeft dat waarschijnlijk gerelateerd is aan de farmacologische werking van lenvatinib als anti-angiogenetisch middel.

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

Onderzoeken naar toxiciteit bij jonge dieren

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Calciumcarbonaat
Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Talk

Omhulsel van de capsule

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

Drukinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen uit polyamide/aluminium/PVC/aluminium die 10 capsules bevatten. Elke doos bevat 30 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

Eisai Europe Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield

Herts AL10 9SN
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/15/1002/001
EU/1/15/1002/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Verenigd Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LENVIMA 4 mg harde capsules
lenvatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

Eisai Europe Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts AL10 9SN
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/15/1002/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

LENVIMA 4 mg

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

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LENVIMA 4 mg harde capsules
lenvatinib

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

Eisai Europe Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LENVIMA 10 mg harde capsules
lenvatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

Eisai Europe Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts AL10 9SN
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/15/1002/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

LENVIMA 10 mg

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

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LENVIMA 10 mg harde capsules
lenvatinib

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

Eisai Europe Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

LENVIMA 4 mg harde capsules

LENVIMA 10 mg harde capsules

lenvatinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is LENVIMA?

LENVIMA is een geneesmiddel dat de werkzame stof lenvatinib bevat. Het wordt gebruikt om progressieve of gevorderde schildklierkanker bij volwassenen te behandelen wanneer behandeling met radioactief jodium niet geholpen heeft om de ziekte te stoppen.

Hoe werkt LENVIMA?

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- hoge bloeddruk heeft

- een vrouw bent en zwanger kunt worden (zie de rubriek hieronder over voorbehoedsmiddelen, zwangerschap en borstvoeding)
- eerder hartproblemen of beroertes heeft gehad
- lever- of nierproblemen heeft
- recent een operatie of radiotherapie heeft gehad
- ouder bent dan 75 jaar
- tot een andere etnische groep behoort dan het blanke of Aziatische ras
- minder dan 60 kg weegt.
- een voorgeschiedenis heeft van abnormale doorgangen (bekend als een fistel) tussen verschillende organen in het lichaam of van een orgaan naar de huid

Voordat u dit middel inneemt, kan uw arts bepaalde bloedtesten uitvoeren, om bijvoorbeeld uw bloeddruk en uw lever- of nierfunctie te controleren en om na te gaan of u een lage concentratie zout en een hoge concentratie thyreoïdstimulerend hormoon in uw bloed heeft. Uw arts zal de resultaten van deze testen met u bespreken en beslissen of u LENVIMA toegediend kunt krijgen. Het kan zijn dat u bijkomende behandeling met andere geneesmiddelen nodig heeft, of dat u een lagere dosis LENVIMA moet innemen of dat u extra voorzichtig moet zijn vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen.

Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast LENVIMA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidenbereidingen en geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Voorbehoedsmiddelen, zwangerschap en borstvoeding

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

- Gebruik een zeer doeltreffend voorbehoedsmiddel tijdens en gedurende minstens één maand na uw behandeling als u zwanger kunt worden. Het is namelijk niet bekend of LENVIMA het effect van de orale anticonceptiepil kan verminderen. Als u doorgaans de pil als voorbehoedsmiddel gebruikt, moet u ervoor zorgen dat u daarnaast ook nog een barrièremethode toepast, zoals een kapje of condoom, als u tijdens uw behandeling met LENVIMA geslachtsgemeenschap heeft.
- Neem dit middel niet in als u wenst zwanger te worden tijdens uw behandeling. Dit middel kan namelijk ernstige schade toebrengen aan uw baby.
- Als u tijdens uw behandeling met dit middel zwanger wordt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. Uw arts zal u helpen beslissen of de behandeling moet worden voortgezet.
- Geef geen borstvoeding als u dit middel inneemt. Dit middel komt namelijk in de moedermelk terecht en kan ernstige schade toebrengen aan uw zogende baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

LENVIMA kan bijwerkingen veroorzaken die invloed kunnen hebben op uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Vermijd om voertuigen te besturen of machines te gebruiken als u zich duizelig of vermoeid voelt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dosis LENVIMA is doorgaans 24 mg eenmaal daags (2 capsules van 10 mg en 1 capsule van 4 mg).
- Als u ernstige lever- of nierproblemen heeft, is de aanbevolen dosis 14 mg eenmaal daags (1 capsule van 10 mg en 1 capsule van 4 mg).
- Uw arts kan uw dosis verlagen als u problemen heeft met bijwerkingen.

Hoe neemt u dit middel in?

- U kunt de capsules met of zonder voedsel innemen.
- Slik de capsules in hun geheel door met water.
- Neem de capsules iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.
- Zorgverleners mogen de capsules niet openen om blootstelling aan de inhoud van de capsule te vermijden.

Hoe lang moet u dit middel innemen?

U zult dit geneesmiddel doorgaans blijven innemen zolang er voor u een voordeel is.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

- verdoofd of zwak gevoel aan één kant van uw lichaam, ernstige hoofdpijn, (epileptische) aanval, verwardheid, problemen met praten, veranderingen in uw gezichtsvermogen of gevoel van duizeligheid – dit kunnen tekenen van een beroerte, een bloeding in uw hersenen of het effect van een ernstige bloeddrukverhoging op uw hersenen zijn.
- pijn of druk op de borst, pijn in uw armen, rug, nek of kaak, kortademigheid, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwachtige verkleuring van uw lippen of vingers, gevoel van ernstige vermoeidheid – dit kunnen tekenen van een hartprobleem of een bloedstolsel in uw long zijn.
- ernstige pijn in uw buik – dit kan veroorzaakt worden door een gat in de wand van uw darmen of een fistel (een holte in uw darmen die via een buisvormige verbinding naar een ander deel van uw lichaam of huid leidt).

- zwarte, teerachtige of bloederige stoelgang of het ophoesten van bloed – dit kunnen tekenen van een inwendige bloeding in uw lichaam zijn.
- diarree, misselijkheid en braken – dit zijn bijwerkingen die zeer vaak voorkomen en die ernstig kunnen worden als ze uitdroging veroorzaken, wat tot nierfalen kan leiden. Uw arts kan u een geneesmiddel geven om deze bijwerkingen te verminderen.

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

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- hoge of lage bloeddruk
- verminderde eetlust of gewichtsverlies
- misselijkheid en braken, verstopping, diarree, buikpijn, stoornis in de spijsvertering
- gevoel van ernstige vermoeidheid of zwakte
- hese stem
- zwelling van de benen
- huiduitslag
- droge, pijnlijke of ontstoken mond, vreemde gewaarwording van smaak
- gewrichts- of spierpijn
- duizeligheid
- haarverlies
- bloedingen (meestal neusbloedingen, maar ook andere soorten bloedingen, zoals bloed in de urine, blauwe plekken, bloeding van het tandvlees of van de darmwand)
- slaapproblemen
- veranderingen in urinetesten voor eiwitten (hoog) en urineweginfecties (vaker moeten plassen en pijn bij het plassen)
- hoofdpijn en rugpijn
- roodheid, pijn en zwelling van de huid op handen en voeten (hand-voetsyndroom)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor kalium (laag) en calcium (laag)
- laag aantal bloedplaatjes in het bloed, wat tot blauwe plekken en moeilijke wondgenezing kan leiden

Vaak (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen)

- verlies van lichaamsvocht (dehydratie)
- hartkloppingen
- droge huid, verdikking van de huid en jeukende huid
- opgeblazen gevoel of aanwezigheid van lucht in de darmen
- onderactieve schildklier (vermoeidheid, gewichtstoename, verstopping, het koud hebben, droge huid)
- hartproblemen of bloedstolsels in de longen (problemen met ademen, pijn op de borst) of in andere organen
- gevoel van onwelzijn
- ontsteking van de galblaas
- beroerte
- anusfistel (vorming van een kanaaltje tussen de anus en de omringende huid)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor de lever, nieren, witte bloedcellen (laag), natrium- en magnesiumgehalte (laag), cholesterol (hoog) en de concentratie schildklierstimulerend hormoon (hoog) in het bloed
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor de nierfunctie en nierfalen
- verhoging van lipase en amylase (enzymen die betrokken zijn bij de spijsvertering)

Soms (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen)

- pijnlijke infectie of irritatie rondom de anus
- miniberoerte

- leverschade
- ernstige pijn in de linker bovenzijde van de buik die gepaard kan gaan met koorts, koude rillingen, misselijkheid en braken
- ontsteking van de alvleesklier

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

- De capsule van 4 mg heeft een geelrode romp en geelrood kapje, is ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met “C” op het kapje en “LENV 4 mg” op de romp in zwarte inkt.
- De capsule van 10 mg heeft een gele romp en geelrood kapje, is ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met “C” op het kapje en “LENV 10 mg” op de romp in zwarte inkt.
- De capsules zijn verkrijgbaar in doordrukstrips van polyamide/aluminium/PVC afgesloten met een aluminium doordrukfolie verpakt in dozen met 30 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN,
Verenigd Koninkrijk
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

Fabrikant

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Verenigd Koninkrijk.

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Eisai Europe Ltd.
Тел.: +44 (0)20 8600 1400
(Обединено кралство)

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Eisai Europe Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
(Egyesült Királyság)

Danmark

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

Malta

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0) 20 8600 1400
(United Kingdom)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

Eisai Europe Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Eisai Europe Ltd.
Τηλ: +44 (0) 20 8600 1400
(Ηνωμένο Βασίλειο)

Latvija

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0) 20 8600 1400
(Anglija)

România

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0) 20 8600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Europe Ltd.
Tel: +44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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