

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 4 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kisplyx 4 mg harde capsules

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Kisplyx 4 mg harde capsules

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kisplyx is in combinatie met everolimus geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (NCC) na één eerdere behandeling gericht op de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Kisplyx 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 18 mg (één capsule van 10 mg en twee capsules van 4 mg) éénmaal daags in combinatie met 5 mg everolimus éénmaal daags. De dagelijkse doses lenvatinib en, indien nodig, everolimus moeten 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 innemen, dan moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen.

De behandeling moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel is of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

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

Dosisaanpassing

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

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

Voor toxiciteiten waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met lenvatinib (zie Tabel 1), moet de behandeling na het verdwijnen/verbeteren van een bijwerking tot graad 0-1 of baseline met een verlaagde dosis lenvatinib worden hervat, zoals aangegeven in Tabel 2.

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

Voor toxiciteiten waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met zowel lenvatinib als everolimus, moet lenvatinib worden verlaagd (zie Tabel 2) voordat everolimus wordt verlaagd.

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

Tabel 1 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib noodzakelijk is

Bijwerking	Ernst	Maatregel	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
Hypertensie	Graad 3 (ondanks optimale therapie met antihypertensiva)	Onderbreken	Na afname tot graad 0, 1 of 2. Zie gedetailleerde richtlijn in Tabel 3 in rubriek 4.4.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Proteïnurie	≥ 2 g / 24 uur	Onderbreken	Na afname tot minder dan 2 g / 24 uur.
Nefrotisch syndroom	-----	Stopzetten	Niet hervatten
Nierfunctiestoornis of nierfalen	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten
Hartfunctiestoornis	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
PRES/RPLS	Elke graad	Onderbreken	Overweeg hervatting met verlaagde dosis na afname tot graad 0-1.
Hepatotoxiciteit	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten
Arteriële trombo-embolie	Elke graad	Stopzetten	Niet hervatten
Hemorragie	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1.

Tabel 1 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib noodzakelijk is

Bijwerking	Ernst	Maatregel	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Maag-darmperforatie of fistel	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Verlenging van het QT-interval	> 500 ms	Onderbreken	Na afname tot < 480 ms of baseline
Diarree	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4 (ondanks medische behandeling)	Stopzetten	Niet hervatten

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

Tabel 2 Dosiswijzigingen van de aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib ^a

Dosisniveau	Dagelijkse dosis	Aantal capsules
Aanbevolen dagelijkse dosis	18 mg oraal, éénmaal daags	Eén 10 mg-capsule en twee 4 mg-capsules
Eerste dosisverlaging	14 mg oraal, éénmaal daags	Eén 10 mg-capsule en één 4 mg-capsule
Tweede dosisverlaging	10 mg oraal, éénmaal daags	Eén 10 mg-capsule
Derde dosisverlaging	8 mg oraal, éénmaal daags	Twee 4 mg-capsules

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

Speciale populaties

Voor de meeste speciale populaties zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de combinatie. De volgende informatie is afkomstig van de klinische ervaring met lenvatinib als monotherapie bij patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom (DTC; zie SPC van Lenvima).

Alle patiënten die geen ernstige lever- of nierfunctiestoornis hebben (zie hieronder) moeten de behandeling starten met de aanbevolen dosis van 18 mg lenvatinib en 5 mg everolimus éénmaal daags, 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

Voor patiënten met een leverfunctiestoornis zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de combinatie. De aanvangsdosis van de combinatie hoeft niet te worden aangepast op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis lenvatinib 10 mg éénmaal daags in combinatie met de dosis everolimus die in de SPC van everolimus wordt aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. De combinatie mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis als het verwachte voordeel opweegt tegen het risico. Zie 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 10 mg lenvatinib en 5 mg everolimus éénmaal 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 ≥ 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).

Lichaamsgewicht minder dan 60 kg

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van het lichaamsgewicht. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 60 kg met NCC (zie ook rubriek 4.8, Andere speciale populaties).

Patiënten met een hoge ECOG performance status

Patiënten met een ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status van 2 of hoger werden uitgesloten van het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1). Het voordeel/risico bij deze patiënten is niet beoordeeld.

Wijze van toediening

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

De capsules met lenvatinib kunnen ook zonder breken of fijnmalen worden toegevoegd aan een eetlepel water of appelsap in een klein glas om een suspensie te verkrijgen. De capsules moeten ten minste 10 minuten in de vloeistof blijven en gedurende ten minste 3 minuten worden geroerd om het omhulsel van de capsules op te lossen. De suspensie moet doorgeslikt worden. Na het drinken moet dezelfde hoeveelheid water of appelsap (één eetlepel) in het glas worden toegevoegd en een paar keer worden rondgezwinkt. De extra vloeistof moet doorgeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie

Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, is hypertensie gemeld die doorgaans vroeg tijdens de behandeling optrad (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Vóór de

behandeling met lenvatinib moet de bloeddruk (BD) goed onder controle zijn en als van patiënten bekend is dat zij hypertensie hebben, moeten zij gedurende ten minste 1 week vóór de behandeling met lenvatinib op een stabiele dosis antihypertensieve therapie zijn ingesteld. Het is belangrijk om hypertensie vroegtijdig op te sporen en doeltreffend te behandelen om de noodzaak tot onderbreking van lenvatinib en dosisverlagingen zoveel mogelijk te beperken. Zodra een verhoogde BD wordt bevestigd, moet met een antihypertensivum gestart worden. De BD moet na 1 week behandeling met lenvatinib gecontroleerd worden, vervolgens om de 2 weken gedurende de eerste 2 maanden behandeling en daarna maandelijks. De keuze van antihypertensieve behandeling moet individueel afgestemd worden op de klinische omstandigheden van de patiënt en moet in lijn zijn met de standaard medische praktijk. Wanneer een verhoogde bloeddruk wordt waargenomen bij patiënten die voordien een normale bloeddruk hadden, moet monotherapie met één van de klassen van antihypertensiva worden ingesteld. Bij patiënten die reeds een antihypertensivum innemen, kan de dosis van dat geneesmiddel, indien wenselijk, worden verhoogd of moet(en) één of meer antihypertensiva van een andere klasse aan de behandeling worden toegevoegd. Indien nodig moet hypertensie behandeld worden zoals wordt aanbevolen in Tabel 3.

Tabel 3 Aanbevolen behandeling van hypertensie

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Proteïnurie

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

Nierfalen en nierfunctiestoornis

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 een nierfunctiestoornis of nierfalen te verminderen. Met het oog op een mogelijk hoger risico op acuut nierfalen bij de combinatiebehandeling dient men voorzichtig te zijn bij patiënten die middelen gebruiken die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het kan noodzakelijk zijn de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

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

Hartfunctiestoornis

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn hartfalen (< 1%) en een verminderde ejectiefraction van het 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 (MRI) is noodzakelijk om de diagnose van PRES te bevestigen. Er moeten gepaste maatregelen genomen worden om de bloeddruk onder controle te houden (zie rubriek 4.4, Hypertensie). Bij patiënten met verschijnselen of symptomen van PRES kan het noodzakelijk zijn om de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Levertoxiciteit

Levergerelateerde bijwerkingen die het vaakst gemeld werden bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn onder meer verhogingen in alanineaminotransferase, verhogingen in aspartaataminotransferase en verhogingen in bloedbilirubine. Leverfalen en acute hepatitis (< 1%; zie rubriek 4.8, 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, transiënte ischemische aanval en myocardinfarct) gemeld (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Lenvatinib is niet onderzocht bij patiënten die een arteriële trombo-embolie hadden doorgemaakt in de 6 maanden voorafgaand aan de behandeling en daarom dient het bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er moet een behandelbeslissing worden genomen gebaseerd op een beoordeling van het voordeel/risico voor de individuele patiënt. Lenvatinib moet worden stopgezet na een voorval van arteriële trombose.

Hemorragie

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn ernstige gevallen van hemorragie gemeld (zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Bij sommige patiënten met hersenmetastasen zijn gevallen van fatale intracranieële bloeding 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).

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).

Verlenging van het QT-interval

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, is verlenging van het QT/QTc-interval met een hogere incidentie gemeld dan bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.8, 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. Lenvatinib moet worden onderbroken in geval van verlenging van het QT-interval hoger dan 500 ms. Lenvatinib moet worden hervat bij een verlaagde dosis wanneer verlenging van het QT-interval is verminderd tot < 480 ms of de baselinewaarde.

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

Verminderde suppressie van thyreoïdstimulerend hormoon / schildklierfunctiestoornis

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

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 behandelingsdoel van de patiënt.

Diarree

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

Speciale populaties

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

CYP3A4-substraten

Er zijn geen gegevens beschikbaar die gebruikt kunnen worden om het risico uit te sluiten dat lenvatinib een inductor van CYP3A4 of P-gp in het maag-darmkanaal kan zijn. Dit zou tot een verminderde blootstelling aan orale CYP3A4/P-gp-substraten kunnen leiden. Hiermee moet rekening worden gehouden bij gelijktijdige toediening van orale CYP3A4/P-gp-substraten waarvoor behoud van de werkzaamheid zeer belangrijk is. CYP3A4-substraten waarvan bekend is dat ze een smalle therapeutische index hebben (bijv. astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden (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/anticonceptie bij vrouwen

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

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van lenvatinib in combinatie met everolimus is gebaseerd op gegevens afkomstig van 62 proefpersonen waarbij uitsluitend vaak voorkomende bijwerkingen bij patiënten met NCC gekarakteriseerd konden worden. De bijwerkingen die in deze rubriek worden besproken, zijn gebaseerd op de gecombineerde veiligheidsgegevens van 62 patiënten met NCC (zie rubriek 5.1) en 458 patiënten met DTC (zie SPC van Lenvima).

De frequentst gemelde bijwerkingen bij de patiëntenpopulaties met NCC en DTC (die bij $\geq 30\%$ van de patiënten voorkwamen) waren diarree (80,6%), hypertensie (70,1%)*, vermoeidheid (59,7%), verminderde eetlust (53,7%), gewichtsverlies (52,6%)*, braken (48,4%), nausea (45,2%), proteïnurie (38,9%)*, stomatitis (36,9%)*, hoofdpijn (35,8%)*, dysfonie (35,6%)*, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPE) (34,1%)*, perifeer oedeem (33,9%) en hypercholesterolemie (30,6%). Hypertensie en proteïnurie treden doorgaans vroeg tijdens de behandeling met lenvatinib op (zie rubrieken 4.4 en 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen; de frequenties aangeduid met een asterisk zijn afkomstig van de patiëntenpopulatie met DTC).

De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren nierfalen en nierfunctiestoornis (11,3%), arteriële trombo-embolie (3,9%)*, hartfalen (1,6%), hersenbloeding (1,6%), intracranieële tumorbloeding (0,7%)*, PRES/RPLS (0,2%)* en leverfalen (0,2%)* (de frequenties aangeduid met een asterisk zijn afkomstig van de patiëntenpopulatie met DTC).

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) waren bijwerkingen bij 67,7% van de patiënten aanleiding voor dosisverlagingen en 18 (29,0%) patiënten stopten met de behandeling. De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$) die tot dosisverlagingen leidden in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus waren diarree (21,0%), trombocytopenie (6,5%) en braken (6,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm voor NCC- en DTC-onderzoeken

In klinische onderzoeken bij NCC en DTC werden vergelijkbare bijwerkingen waargenomen. Bijwerkingen die frequenter voorkomen met combinatietherapie ten opzichte van lenvatinib als monotherapie zijn hypothyreoïdie (waaronder verhoogd thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed), hypercholesterolemie en ernstige diarree.

Tabel 4 toont de frequentie categorieën van de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken voor NCC en DTC.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

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
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie		Perineaal abces
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^a	Lymfopenie ^a	Miltinfarct
Endocriene aandoeningen	Hypothyreoïdie ^{**} Thyreïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd ^{‡**}		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie [‡] Hypercholesterolemie ^{b**} Hypokaliëmie Verminderde eetlust Gewichtsverlies	Dehydratie Hypomagnesiëmie ^b	
Psychische stoornissen	Insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Dysgeusie	Cerebrovasculair accident	Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom Monoparese Transiënte ischemische aanval
Hartaandoeningen		Myocardinfarct ^{c,†} Hartfalen Verlengd QT-interval op electrocardiogram Verminderde ejectiefraction	
Bloedvataandoeningen	Hemorragie ^{d,†,‡} Hypertensie ^{e,‡} Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dysfonie	Longembolie [†]	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree ^{***} Gastro-intestinale en abdominale pijn ^f Braken Nausea Orale ontsteking ^g Orale pijn ^h Constipatie Dyspepsie Droge mond	Anusfistel Flatulentie	
Lever- en galaandoeningen		Aspartaataminotransferase verhoogd [‡] Hypoalbuminemie [‡] Alanineaminotransferase verhoogd [‡] Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd Abnormale leverfunctie Gamma-glutamyltransferase verhoogd ^k Bilirubine in het bloed verhoogd [‡]	Hepatocellulaire schade/hepatitis ⁱ

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie*)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom Palmair erytheem Rash Alopecia	Hyperkeratose	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn Artralgie Myalgie Pijn in de ledematen Skeletspierpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie [‡]	Nierfalen ^{†, ‡} Nierfunctiestoornis [‡] Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Asthenie Perifeer oedeem	Malaise	

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versie 17.1. Voorkeurstermen zijn toegewezen aan de systeem/orgaanklassen die het meest relevant zijn voor het doelorgaan.

** Deze bijwerkingen komen frequenter voor bij combinatietherapie dan bij lenvatinib als monotherapie.

† 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 verhoogd cholesterol in het bloed.
- c Myocardinfarct omvat myocardinfarct en acuut myocardinfarct.
- d Hemorragie omvat epistaxis, hemoptoë, hematurie, kneuzing, hematochezie, bloedend tandvlees, petechiën, longbloeding, rectale bloeding, bloed in de urine, hematoom, vaginale bloeding, conjunctivale bloeding, hemorroïdale bloeding, intracraniale tumorbloeding, laryngeale bloeding, ecchymose, verhoogde neiging tot bloeduitstorting, bloeding na een ingreep, purpura, huidbloeding, aneurysmaruptuur, arteriële bloeding, oogbloeding, maagbloeding, hemorragische gastroduodenitis, maagdarmbloeding, hematemes, hemorragie, hersenbloeding, melena, metrorragie, bloeding van het nagelbed, hemothorax, 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 buikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, onderbuikpijn, bovenbuikpijn, abdominale gevoeligheid, epigastrisch ongemak en gastro-intestinale pijn.
- g Orale ontsteking omvat aften, stomatitis, glossitis, mondzweren en ontsteking van de slijmvliezen.
- h Orale pijn omvat orale pijn, glossodynie en orofaryngeale pijn.
- i Hepatocellulaire schade en hepatitis omvatten door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel, leversteatose en cholestatisch leverletsel.
- j Nierfalen omvat acuut prerenaal falen, nierfalen, acute nierschade en tubulusnecrose.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypertensie (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd hypertensie gemeld bij 41,9% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus (de incidentie van graad 3- of graad 4-hypertensie

was 12,9%) en bij 10,0% van de patiënten in de groep die met everolimus behandeld werd (de incidentie van graad 3- of graad 4-hypertensie was 2,0%). In de groep die met lenvatinib en everolimus behandeld werd, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen van hypertensie 4,9 weken (elke graad) en 6,9 weken (graad 3 of hoger).

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd hypertensie (waaronder hypertensie, hypertensieve crisis, diastolische bloeddruk verhoogd en verhoogde bloeddruk) gemeld bij 72,8% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 16,0% van de patiënten in de met placebo behandelde groep. De mediane tijd tot de eerste symptomen bij de met lenvatinib behandelde patiënten was 16 dagen. Reacties van graad 3 of hoger (inclusief 1 reactie van graad 4) deden zich voor bij 44,4% van de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met 3,8% van de met placebo behandelde patiënten. De meerderheid van de gevallen herstelde of de reactie verdween na dosisonderbreking of -verlaging, wat optrad 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 NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd proteïnurie gemeld bij 30,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus (8,1% was graad 3 of hoger) en bij 14,0% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus (2,0% was graad 3 of hoger). De mediane tijd tot de eerste symptomen van proteïnurie bedroeg 6,1 weken (elke graad) en 20,1 weken (graad 3 of hoger) in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld. Bij 4,8% van de patiënten leidde proteïnurie tot definitieve stopzetting van de behandeling.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd proteïnurie gemeld bij 33,7% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 3,1% van de patiënten in de met placebo behandelde groep. De mediane tijd tot de eerste symptomen was 6-7 weken. Graad 3-reacties traden bij 10,7% van de met lenvatinib behandelde patiënten op en geen reacties bij de met placebo behandelde patiënten. De meerderheid van de gevallen had een resultaat van hersteld of verdwenen reactie na dosisonderbreking of -verlaging, wat optrad bij respectievelijk 16,9% en 10,7% van de patiënten. Proteïnurie leidde tot definitieve stopzetting van de behandeling bij 0,8% van de patiënten.

Nierfalen en nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) ontstond bij 8,1% van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld nierfalen en bij 3,2% ontstond een nierfunctiestoornis (9,7% van de patiënten had een voorval van nierfalen of nierfunctiestoornis van graad 3). In de groep met everolimus als monotherapie ontstond bij 2,0% van de patiënten nierfalen (2,0% was graad 3).

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) ontwikkelde 5,0% van de patiënten nierfalen en ontwikkelde 1,9% nierfunctiestoornis (3,1% van de patiënten had een incident van nierfalen of -functiestoornis van graad 3 of hoger). In de placebogroep ontwikkelde 0,8% van de patiënten nierfalen of -functiestoornis (0,8% was graad 3 of hoger).

Hartfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd verminderde ejectiefractie/hartfalen gemeld bij 4,8% van de patiënten (3,2% was graad 3 of hoger) in de behandelingsgroep met lenvatinib plus everolimus en 4,0% in de everolimusgroep (2,0% was graad 3 of hoger). De mediane tijd tot de eerste symptomen van verminderde ejectiefractie en hartfalen bedroeg 15,7 weken (elke graad) en 32,8 weken (graad 3 of hoger) in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd verminderde ejectiefractie/hartfalen gemeld bij 6,5% van de patiënten (1,5% was graad 3 of hoger) in de met lenvatinib behandelde groep en 2,3% in de placebogroep (geen enkele was graad 3 of hoger).

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

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) was er 1 voorval van PRES (graad 3) in de behandelingsgroep met lenvatinib; het voorval deed zich voor na een behandeling van 18,4 weken. Er waren geen

meldingen in de groep van lenvatinib plus everolimus en evenmin in de groep met everolimus als monotherapie.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) was er 1 voorval van PRES (graad 2) in de met lenvatinib behandelde groep en waren er geen meldingen in de placebogroep.

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 4 gevallen (0,3%) van PRES (0,3% was graad 3 of 4), die allemaal herstelden na onderbreking van de behandeling en/of dosis, of na definitieve stopzetting.

Hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) waren de vaakst gemelde levergerelateerde bijwerkingen in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus verhogingen van leverenzymen, waaronder verhogingen van alanineaminotransferase (9,7%), aspartaataminotransferase (4,8%), alkalische fosfatase (4,8%) en bloedbilirubine (3,2%). In de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld, was de mediane tijd tot de eerste symptomen van een leverprobleem 6,7 weken (elke graad) en 14,2 weken (graad 3 of hoger). Levergerelateerde graad 3-reacties traden op bij 3,2% van de patiënten die met lenvatinib en everolimus werden behandeld. Bij respectievelijk 1,6% en 1,6% van de patiënten leidden levergerelateerde reacties tot onderbreking en verlaging van de dosis en bij 3,2% van de patiënten tot definitieve stopzetting van de behandeling.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) waren de vaakst gemelde levergerelateerde reacties hypoalbuminemie (9,6% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en verhogingen van leverenzymspiegels, inclusief verhogingen van alanineaminotransferase (7,7% lenvatinib vs. 0 placebo), aspartaataminotransferase (6,9% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en bloedbilirubine (1,9% lenvatinib vs. 0 placebo). De mediane tijd tot de eerste symptomen van leverreacties bij de met lenvatinib behandelde patiënten was 12,1 weken. Levergerelateerde reacties van graad 3 of hoger (inclusief 1 geval van graad 5-leverfalen) deden zich voor bij 5,4% van de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met 0,8% van de met placebo behandelde patiënten. Levergerelateerde reacties leidden tot dosisonderbrekingen en -verlagingen bij respectievelijk 4,6% en 2,7% van de patiënten en tot definitieve stopzetting bij 0,4%.

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 3 gevallen (0,3%) van leverfalen, alle 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 NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) meldde 1,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus arteriële trombo-embolische incidenten. De tijd tot de eerste symptomen bedroeg 69,6 weken. In de everolimusgroep meldde 6,0% van de patiënten een arteriële trombo-embolie (4,0% was graad 3 of hoger). In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werden arteriële trombo-embolische incidenten gemeld bij 5,4% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 2,3% van de patiënten in de placebogroep.

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib werden behandeld, waren er 4 gevallen (0,3%) van arteriële trombo-embolie (2 gevallen van myocardinfarct en 2 gevallen van cerebrovasculair accident) met fatale afloop.

Hemorragie (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd hemorragie gemeld bij 38,7% (8,1% was graad 3 of hoger) van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus behandeld werd. Reacties die met een incidentie van $\geq 2,0\%$ optraden, waren epistaxis (22,6%), hematurie (4,8%), hematoom (3,2%) en maagbloeding (3,2%). De mediane tijd tot het ontstaan van de eerste symptomen bedroeg 10,2 weken (elke graad) en 7,6 weken (graad 3 of hoger) in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld. De incidentie van ernstige hemorragie bedroeg 4,8% (hersensbloeding, maagbloeding en gewrichtsbloeding). Bij 3,2% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus werd de behandeling stopgezet wegens hemorragie. Er was één geval van fatale

hersensbloeding in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld en één geval van fatale intracraniale bloeding in de groep die met lenvatinib werd behandeld.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd hemorragie gemeld bij 34,9% van de met lenvatinib behandelde patiënten versus 18,3% van de met placebo behandelde patiënten. Reacties die optraden met een incidentie die $\geq 0,75\%$ hoger was dan met placebo waren epistaxis (11,9%), hematurie (6,5%), kneuzing (4,6%), tandvleesbloeding (2,3%), hematochezie (2,3%), rectale bloeding (1,5%), hematoom (1,1%), hemorroïdale bloeding (1,1%), laryngeale bloeding (1,1%), petechiën (1,1%) en intracraniale tumorbloeding (0,8%). Na aanpassing om de 4 maal langere duur van blootstelling in de lenvatinib versus de placeboarm te compenseren, traden de volgende reacties minder frequent op bij lenvatinib dan bij placebo: hemoptyse (0,05 episodes/patiëntjaar bij lenvatinib vs. 0,21 episodes/patiëntjaar bij placebo) en longbloeding (0,02 episodes/patiëntjaar bij lenvatinib vs. 0,09 episodes/patiëntjaar bij placebo).

De mediane tijd tot eerste symptomen bij met lenvatinib behandelde patiënten was 10,1 weken. Er werden geen verschillen tussen met lenvatinib en met placebo behandelde patiënten waargenomen in de incidenties van ernstige reacties (3,4% vs. 3,8%), reacties die leidden tot prematuur stoppen (1,1% vs. 1,5%) of reacties die leidden tot dosisonderbreking (3,4% vs. 3,8%) of -verlaging (0,4% vs. 0).

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, kregen 3 patiënten (0,3%) een bloeding van graad 4, en 5 patiënten (0,4%) een reactie van graad 5, waaronder arteriële bloeding, hersensbloeding, intracraniale tumorbloeding, hemoptoë en tumorbloeding.

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

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd hypocalciëmie gemeld bij 8,1% van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus behandeld werd (3,2% was graad 3 of hoger) en bij 4,0% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus (geen met graad 3 of hoger). In de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld, bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van de eerste symptomen van hypocalciëmie 28,3 weken (elke graad) en 45,9 weken (graad 3 of hoger). Er was één bijwerking als gevolg van de behandeling van graad 4. Geen enkel voorval van hypocalciëmie vereiste een dosisverlaging of -onderbreking, en geen enkele patiënt stopte met de behandeling wegens hypocalciëmie.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima), werd hypocalciëmie gerapporteerd bij 12,6% van de met lenvatinib behandelde patiënten vs. geen gevallen in de placeboarm. De mediane tijd tot eerste symptomen bij met lenvatinib behandelde patiënten was 11,1 weken. Reacties met een ernst van graad 3 of 4 traden bij 5,0% van de met lenvatinib behandelde vs. 0 van de met placebo behandelde patiënten op. De meeste reacties verdwenen na ondersteunende behandeling, zonder dosisonderbreking of -verlaging, wat zich voordeed bij respectievelijk 1,5% en 1,1% van de patiënten; 1 patiënt met graad 4-hypocalciëmie stopte definitief met de behandeling.

Maag-darmperforatie en fistelvorming (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) kwam 1,6% van de gevallen van geperforeerde appendicitis (van graad 3) voor in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus; er waren geen meldingen in de lenvatinibgroep en evenmin in de everolimusgroep.

In het DTC-onderzoek werden voorvallen van maag-darmperforatie of fistels gemeld bij 1,9% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 0,8% van de patiënten in de placebogroep.

Verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werden stijgingen van het QTc-interval met meer dan 60 ms gemeld bij 11% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus. De incidentie van een QTc-interval langer dan 500 ms bedroeg 6% in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus. Er waren geen meldingen van een verlenging van het QTc-interval tot langer dan 500 ms noch van stijgingen met meer dan 60 ms in de behandelingsgroep met everolimus.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd verlenging van het QT/QTc-interval gerapporteerd bij 8,8% van de met lenvatinib behandelde patiënten en bij 1,5% van de patiënten in de

placebogroep. De incidentie van verlenging van het QT-interval tot langer dan 500 ms was 2% bij de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met geen meldingen in de placebogroep.

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

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) trad hypothyreoïdie op bij 24% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus en bij 2% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus. Alle voorvallen van hypothyreoïdie in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus waren van graad 1 of 2. Bij de patiënten met een normale TSH-waarde bij baseline werd nadien een TSH-verhoging waargenomen bij 60,5% van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld, vergeleken met geen enkele patiënt bij degenen die alleen everolimus kregen.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) had 88% van alle patiënten een baseline TSH-spiegel van minder dan of gelijk aan 0,5 mE/l. Bij de patiënten met een normale TSH-waarde bij baseline, werd na baseline een verhoging van de TSH-spiegel tot hoger dan 0,5 mE/l waargenomen bij 57% van de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met 14% van de met placebo behandelde patiënten.

Diarree (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd diarree gemeld bij 80,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus (21,0% was graad 3 of hoger) en bij 34,0% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus (2,0% was graad 3 of hoger). De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 4,1 weken (elke graad) en 8,1 weken (graad 3 of hoger) in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus. Diarree was de vaakst voorkomende oorzaak voor onderbreking/verlaging van de dosis en kwam opnieuw op ondanks een dosisverlaging. Diarree leidde tot stopzetting bij één patiënt.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd diarree gemeld bij 67,4% van de patiënten in de met lenvatinib behandelde groep (9,2% was graad 3 of hoger) en bij 16,8% van de patiënten in de placebogroep (geen enkele was graad 3 of hoger).

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Andere speciale populaties

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens over patiënten ≥ 75 jaar met NCC. Bij DTC hadden patiënten ≥ 75 jaar echter meer kans op graad 3- of 4-hypertensie, proteïnurie, verminderde eetlust en dehydratie.

Geslacht

Bij patiënten met DTC hadden vrouwen een hogere incidentie van hypertensie (waaronder graad 3- of 4-hypertensie), proteïnurie en PPE, terwijl mannen een hogere incidentie hadden van een verminderde ejectiefraction en maag-darmperforatie en fistelvorming.

Etnische afkomst

Er zijn beperkte gegevens over Aziatische patiënten met NCC. Vergeleken met blanke patiënten hadden Aziatische patiënten met DTC echter een hogere incidentie van perifeer oedeem, hypertensie, vermoeidheid, PPE, proteïnurie, trombocytopenie en een verhoogde concentratie thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed.

Hypertensie bij baseline

DTC-patiënten met hypertensie bij 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, atriumfibrillatie en gastro-intestinale symptomen

(buikpijn, diarree, braken). NCC-patiënten met hypertensie bij baseline hadden een hogere incidentie van graad 3- of 4-dehydratie, vermoeidheid en hypertensie.

Diabetes bij baseline

NCC-patiënten met diabetes bij baseline hadden een hogere incidentie van graad 3- of 4-hypertensie, hypertriglyceridemie en acuut nierfalen.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een leverfunctiestoornis met NCC. DTC-patiënten met een leverfunctiestoornis bij baseline hadden echter 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

DTC-patiënten met een nierfunctiestoornis bij 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. NCC-patiënten met een nierfunctiestoornis bij baseline hadden een hogere incidentie van graad 3-vermoeidheid.

Patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een lichaamsgewicht van < 60 kg met NCC. DTC-patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 60 kg) hadden echter een hogere incidentie van PPE, proteïnurie, graad 3- of 4-hypocalciëmie en -hyponatriëmie en een trend naar een hogere incidentie van verminderde eetlust graad 3 of 4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Lenvatinib is een remmer van receptortyrosinekinase (RTK) die een selectief remmend effect heeft op de kinasewerking van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-receptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) en VEGFR3 (FLT4), naast andere aan proangiogene en oncogene metabolisme-gerelateerde RTK's waaronder de fibroblastgroeifactor (FGF)-receptoren FGFR1, 2, 3 en 4 en de receptoren voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF) PDGFR α , KIT en RET. De combinatie lenvatinib met everolimus toonde een verhoogde antiangiogene en antitumoractiviteit zoals blijkt uit de verminderde proliferatie van humane endotheelcellen, buisvorming en VEGF-signalering *in vitro* en een groter tumorvolume in xenograft-modellen van humane niercelkanker bij muizen dan elk geneesmiddel afzonderlijk.

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

Het werkingsmechanisme voor hypothyreoïdie is niet helemaal duidelijk.

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

Van de 153 patiënten die werden gerandomiseerd, waren er 73% mannen, was de mediane leeftijd 61 jaar, was 37% 65 jaar of ouder, was 7% 75 jaar of ouder en was 97% blank. Bij 95% van de patiënten waren er metastasen aanwezig en bij 5% was er sprake van niet-reseceerbare, gevorderde ziekte. Alle patiënten hadden bij baseline een ECOG PS van ofwel 0 (55%) ofwel 1 (45%) met een gelijkaardige spreiding over de 3 behandelingsgroepen. Een ongunstig risico volgens het *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* werd waargenomen bij 39% van de patiënten in de groep

met lenvatinib en everolimus, bij 44% in de groep die lenvatinib kreeg, en bij 38% in de groep die everolimus kreeg. Een ongunstig risico volgens het *International mRCC Database Consortium* (IMDC) werd waargenomen bij 20% van de patiënten in de groep met lenvatinib en everolimus, 23% in de groep met lenvatinib en 24% in de groep met everolimus. De mediane tijd van diagnose tot de eerste dosis bedroeg 32 maanden in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus, 33 maanden in de groep met lenvatinib en 26 maanden in de groep met everolimus. Alle patiënten waren behandeld met 1 eerdere VEGF-remmer; 65% met sunitinib, 23% met pazopanib, 4% met tivozanib, 3% met bevacizumab en 2% elk met sorafenib of axitinib.

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

De groep met lenvatinib en everolimus vertoonde een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering in PFS vergeleken met de groep die everolimus kreeg (zie Tabel 5 en Figuur 1). Op basis van de resultaten van een verkennende post-hocanalyse bij een beperkt aantal patiënten per subgroep, was het positieve effect op PFS zichtbaar ongeacht welke eerdere VEGF-gerichte behandeling werd gebruikt: sunitinib (hazard-ratio [HR] = 0,356 [95%-BI: 0,188; 0,674] of andere behandelingen (HR = 0,350 [95%-BI: 0,148; 0,828]). De groep met lenvatinib vertoonde ook een verbetering in PFS vergeleken met de groep die everolimus kreeg. De totale overleving was langer in de groep met lenvatinib en everolimus (zie Tabel 5 en Figuur 2). Het onderzoek was niet gepowerd voor de OS-analyse.

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

Tabel 5 Resultaten voor werkzaamheid bij niercelcarcinoom

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Progressievrije overleving (PFS)^a volgens beoordeling door de onderzoeker			
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Hazard ratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -waarde lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,0005	-	-
Progressievrije overleving (PFS)^a volgens retrospectieve onafhankelijke post-hocbeoordeling			
Mediane PFS-tijd in maanden (95%-BI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Hazard ratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> -waarde lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,003	-	-

Tabel 5 Resultaten voor werkzaamheid bij niercelcarcinoom

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Totale overleving^c			
Aantal gevallen van overlijden, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediane OS in maanden (95%-BI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Hazard ratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Objectief responspercentage n (%) volgens beoordeling door de onderzoeker			
Complete respons	1 (2)	0	0
Partiële respons	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objectief responspercentage	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabiele ziekte	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Duur van de respons, maanden, mediaan (95%-BI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

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

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

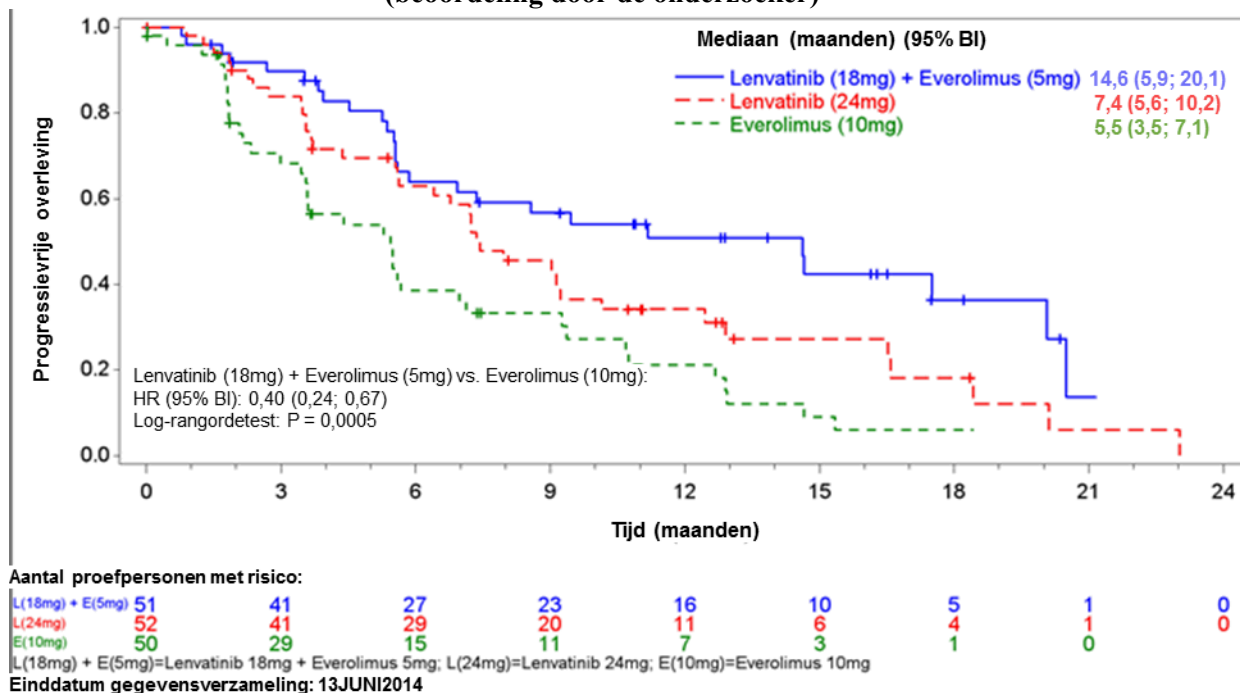
BI = betrouwbaarheidsinterval, NE = niet in te schatten

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

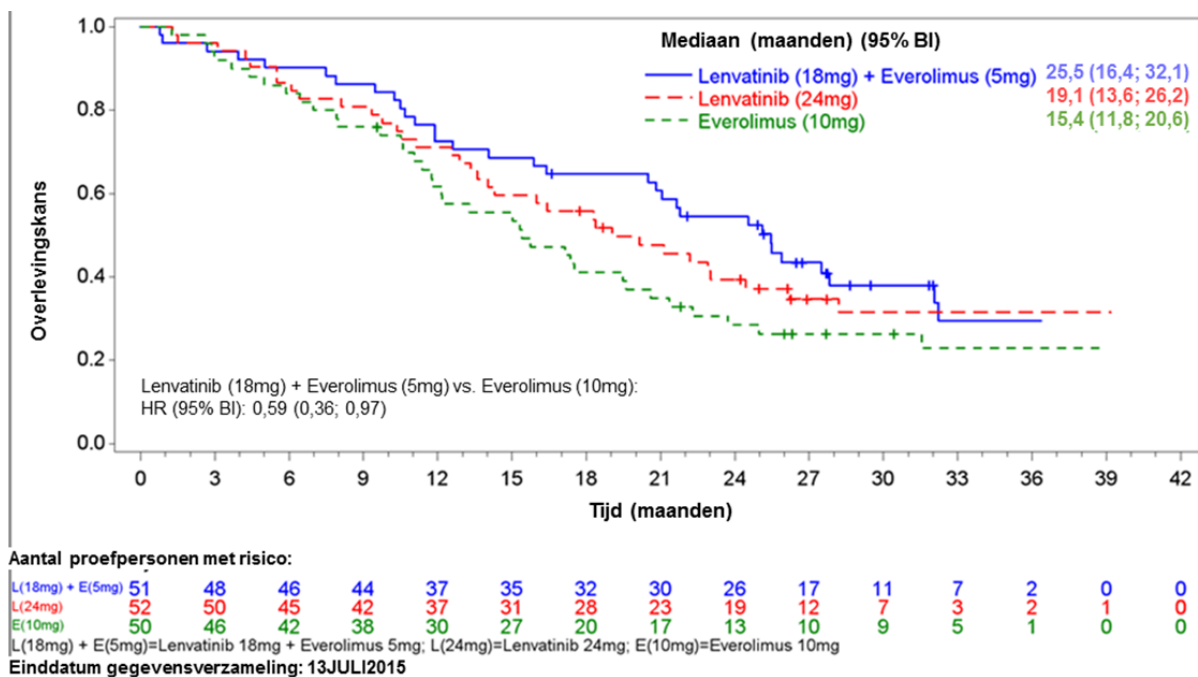
^bGestratificeerde hazard ratio is gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel met behandeling als een covariaat en hemoglobine en gecorrigeerd serumcalcium als strata. De Efron-methode werd gebruikt voor correctie voor voorvallen die samenhangen.

^cEinddatum gegevensverzameling = 31 juli 2015

Figuur 1: Kaplan-Meier-grafiek van progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker)



Figuur 2: Kaplan-Meier-grafiek van totale overleving



Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lenvatinib in alle subgroepen van pediatriese patiënten met niercelcarcinoom (NCC).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

De binding van lenvatinib aan humane plasma-eiwitten *in vitro* is hoog en varieerde van 98% tot 99% (0,3-30 µg/ml, mesilaat). Lenvatinib bond hoofdzakelijk aan albumine en in geringe mate aan α 1-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).

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

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

Biotransformatie

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

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

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

Gegevens afkomstig van een massabalans/excretieonderzoek bij mensen geven aan dat lenvatinib in grote mate wordt gemetaboliseerd bij de mens. De belangrijkste metabole routes die bij de mens werden vastgesteld, zijn oxidatie door aldehyde-oxidase, demethylering via CYP3A4, glutathionconjugatie met eliminatie van de O-arylgroep (chloorbenzyldeel) 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 cysteïne-glycine- en cysteïneconjugaten met daaropvolgende dimerisatie). Deze metabole routes *in vivo* komen overeen met de gegevens die afkomstig zijn van *in-vitro*-onderzoeken met humaan biomateriaal.

In-vitro-onderzoek naar transporters

Zie de rubriek distributie.

Eliminatie

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

Dosisproportionaliteit en -accumulatie

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

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

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

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

Op basis van de voor de dosis aangepaste AUC_{0-t} - en AUC_{0-inf} -gegevens was de blootstelling aan lenvatinib respectievelijk 119%, 107% en 180% van de normaalwaarde voor proefpersonen met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. 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 éénmaal daags maximaal 24 mg lenvatinib toegediend kregen, hadden leeftijd, geslacht, gewicht en ras (Japans vs. anders, blank vs. anders) geen significante invloed op de klaring (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd met pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Genotoxiciteit

Lenvatinib was niet genotoxisch.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd met lenvatinib.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

Toediening van lenvatinib tijdens de organogenese resulteerde in embryoletaliteit en teratogeniciteit bij ratten (uitwendige en skeletgerelateerde afwijkingen bij de foetus) bij blootstellingen die lager waren dan de klinische blootstelling (op basis van AUC) bij de maximaal verdraagbare humane dosis, en bij konijnen (uitwendige, viscerale of skeletgerelateerde afwijkingen bij de foetus) op basis van de lichaamsoppervlakte; mg/m² bij de maximaal verdraagbare humane dosis. Deze bevindingen tonen aan dat lenvatinib een teratogeen potentieel heeft dat waarschijnlijk gerelateerd is aan de farmacologische werking van lenvatinib als antiangiogeen middel.

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

Onderzoeken naar toxiciteit bij jonge dieren

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

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

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

Eisai 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/1/16/1128/0001

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

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>.

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 10 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kisplyx 10 mg harde capsules

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Kisplyx 10 mg harde capsules

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kisplyx is in combinatie met everolimus geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (NCC) na één eerdere behandeling gericht op de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Kisplyx 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 18 mg (één capsule van 10 mg en twee capsules van 4 mg) éénmaal daags in combinatie met 5 mg everolimus éénmaal daags. De dagelijkse doses lenvatinib en, indien nodig, everolimus moeten 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 innemen, dan moet deze worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen.

De behandeling moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel is of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

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

Dosisaanpassing

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

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

Voor toxiciteiten waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met lenvatinib (zie Tabel 1), moet de behandeling na het verdwijnen/verbeteren van een bijwerking tot graad 0-1 of baseline met een verlaagde dosis lenvatinib worden hervat, zoals aangegeven in Tabel 2.

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

Voor toxiciteiten waarvan wordt gedacht dat ze verband houden met zowel lenvatinib als everolimus, moet lenvatinib worden verlaagd (zie Tabel 2) voordat everolimus wordt verlaagd.

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

Tabel 1 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib noodzakelijk is

Bijwerking	Ernst	Maatregel	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
Hypertensie	Graad 3 (ondanks optimale therapie met antihypertensiva)	Onderbreken	Na afname tot graad 0, 1 of 2. Zie gedetailleerde richtlijn in Tabel 3 in rubriek 4.4.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Proteïnurie	≥ 2 g / 24 uur	Onderbreken	Na afname tot minder dan 2 g / 24 uur.
Nefrotisch syndroom	-----	Stopzetten	Niet hervatten
Nierfunctiestoornis of nierfalen	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten
Hartfunctiestoornis	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
PRES/RPLS	Elke graad	Onderbreken	Overweeg hervatting met verlaagde dosis na afname tot graad 0-1.
Hepatotoxiciteit	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4*	Stopzetten	Niet hervatten
Arteriële trombo-embolie	Elke graad	Stopzetten	Niet hervatten
Hemorragie	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1.

Tabel 1 Bijwerkingen waarvoor een dosisaanpassing van lenvatinib noodzakelijk is

Bijwerking	Ernst	Maatregel	Dosis verlagen en lenvatinib hervatten
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Maag-darmperforatie of fistel	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline.
	Graad 4	Stopzetten	Niet hervatten
Verlenging van het QT-interval	> 500 ms	Onderbreken	Na afname tot < 480 ms of baseline
Diarree	Graad 3	Onderbreken	Na afname tot graad 0-1 of baseline
	Graad 4 (ondanks medische behandeling)	Stopzetten	Niet hervatten

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

Tabel 2 Dosiswijzigingen van de aanbevolen dagelijkse dosis lenvatinib ^a

Dosisniveau	Dagelijkse dosis	Aantal capsules
Aanbevolen dagelijkse dosis	18 mg oraal, éénmaal daags	Eén 10 mg-capsule en twee 4 mg capsules
Eerste dosisverlaging	14 mg oraal, éénmaal daags	Eén 10 mg-capsule en één 4 mg capsule
Tweede dosisverlaging	10 mg oraal, éénmaal daags	Eén 10 mg-capsule
Derde dosisverlaging	8 mg oraal, éénmaal daags	Twee 4 mg-capsules

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

Speciale populaties

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

Alle patiënten die geen ernstige lever- of nierfunctiestoornis hebben (zie hieronder) moeten de behandeling starten met de aanbevolen dosis van 18 mg lenvatinib en 5 mg everolimus éénmaal daags, 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

Voor patiënten met een leverfunctiestoornis zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de combinatie. De aanvangsdosis van de combinatie hoeft niet te worden aangepast op basis van de leverfunctie bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis lenvatinib 10 mg éénmaal daags in combinatie met de dosis everolimus die in de SPC van everolimus wordt aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de individuele verdraagbaarheid. De combinatie mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis als het verwachte voordeel opweegt tegen het risico. Zie 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 10 mg lenvatinib en 5 mg everolimus éénmaal 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 ≥ 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).

Lichaamsgewicht minder dan 60 kg

De aanvangsdosis hoeft niet te worden aangepast op basis van het lichaamsgewicht. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 60 kg met NCC (zie ook rubriek 4.8, Andere speciale populaties).

Patiënten met een hoge ECOG performance status

Patiënten met een ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status van 2 of hoger werden uitgesloten van het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1). Het voordeel/risico bij deze patiënten is niet beoordeeld.

Wijze van toediening

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

De capsules met lenvatinib kunnen ook zonder breken of fijnmalen worden toegevoegd aan een eetlepel water of appelsap in een klein glas om een suspensie te verkrijgen. De capsules moeten ten minste 10 minuten in de vloeistof blijven en gedurende ten minste 3 minuten worden geroerd om het omhulsel van de capsules op te lossen. De suspensie moet doorgeslikt worden. Na het drinken moet dezelfde hoeveelheid water of appelsap (één eetlepel) in het glas worden toegevoegd en een paar keer worden rondgezwinkt. De extra vloeistof moet doorgeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie

Bij patiënten die met lenvatinib werden behandeld, is hypertensie gemeld die doorgaans vroeg tijdens de behandeling optrad (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Vóór de

behandeling met lenvatinib moet de bloeddruk (BD) goed onder controle zijn en als van patiënten bekend is dat zij hypertensie hebben, moeten zij gedurende ten minste 1 week vóór de behandeling met lenvatinib op een stabiele dosis antihypertensieve therapie zijn ingesteld. Het is belangrijk om hypertensie vroegtijdig op te sporen en doeltreffend te behandelen om de noodzaak tot onderbreking van lenvatinib en dosisverlagingen zoveel mogelijk te beperken. Zodra een verhoogde BD wordt bevestigd, moet met een antihypertensivum gestart worden. De BD moet na 1 week behandeling met lenvatinib gecontroleerd worden, vervolgens om de 2 weken gedurende de eerste 2 maanden behandeling en daarna maandelijks. De keuze van antihypertensieve behandeling moet individueel afgestemd worden op de klinische omstandigheden van de patiënt en moet in lijn zijn met de standaard medische praktijk. Wanneer een verhoogde bloeddruk wordt waargenomen bij patiënten die voordien een normale bloeddruk hadden, moet monotherapie met één van de klassen van antihypertensiva worden ingesteld. Bij patiënten die reeds een antihypertensivum innemen, kan de dosis van dat geneesmiddel, indien wenselijk, worden verhoogd of moet(en) één of meer antihypertensiva van een andere klasse aan de behandeling worden toegevoegd. Indien nodig moet hypertensie behandeld worden zoals wordt aanbevolen in Tabel 3.

Tabel 3 Aanbevolen behandeling van hypertensie

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Proteïnurie

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

Nierfalen en nierfunctiestoornis

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 een nierfunctiestoornis of nierfalen te verminderen. Met het oog op een mogelijk hoger risico op acuut nierfalen bij de combinatiebehandeling dient men voorzichtig te zijn bij patiënten die middelen gebruiken die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het kan noodzakelijk zijn de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

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

Hartfunctiestoornis

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn hartfalen ($\leq 1\%$) en een verminderde ejectiefractie van het 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 (MRI) is noodzakelijk om de diagnose van PRES te bevestigen. Er moeten gepaste maatregelen genomen worden om de bloeddruk onder controle te houden (zie rubriek 4.4, Hypertensie). Bij patiënten met verschijnselen of symptomen van PRES kan het noodzakelijk zijn om de toediening te onderbreken, de dosis aan te passen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Levertoxiciteit

Levergerelateerde bijwerkingen die het vaakst gemeld werden bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn onder meer verhogingen in alanineaminotransferase, verhogingen in aspartaataminotransferase en verhogingen in bloedbilirubine. Leverfalen en acute hepatitis ($< 1\%$; zie rubriek 4.8, 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, transiënte ischemische aanval en myocardinfarct) gemeld (zie rubriek 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Lenvatinib is niet onderzocht bij patiënten die een arteriële trombo-embolie hadden doorgemaakt in de 6 maanden voorafgaand aan de behandeling en daarom dient het bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er moet een behandelbeslissing worden genomen gebaseerd op een beoordeling van het voordeel/risico voor de individuele patiënt. Lenvatinib moet worden stopgezet na een voorval van arteriële trombose.

Hemorragie

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, zijn ernstige gevallen van hemorragie gemeld (zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). Bij sommige patiënten met hersenmetastasen zijn gevallen van fatale intracranieële bloeding 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).

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).

Verlenging van het QT-interval

Bij patiënten die met lenvatinib behandeld werden, is verlenging van het QT/QTc-interval met een hogere incidentie gemeld dan bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.8, 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. Lenvatinib moet worden onderbroken in geval van verlenging van het QT-interval hoger dan 500 ms. Lenvatinib moet worden hervat bij een verlaagde dosis wanneer verlenging van het QT-interval is verminderd tot < 480 ms of de baselinewaarde.

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

Verminderde suppressie van thyreoïdstimulerend hormoon / schildklierfunctiestoornis

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

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

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

Speciale populaties

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

CYP3A4-substraten

Er zijn geen gegevens beschikbaar die gebruikt kunnen worden om het risico uit te sluiten dat lenvatinib een inductor van CYP3A4 of P-gp in het maag-darmkanaal kan zijn. Dit zou tot een verminderde blootstelling aan orale CYP3A4/P-gp-substraten kunnen leiden. Hiermee moet rekening worden gehouden bij gelijktijdige toediening van orale CYP3A4/P-gp-substraten waarvoor behoud van de werkzaamheid zeer belangrijk is. CYP3A4-substraten waarvan bekend is dat ze een smalle therapeutische index hebben (bijv. astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden (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/anticonceptie bij vrouwen

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

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van lenvatinib in combinatie met everolimus is gebaseerd op gegevens afkomstig van 62 proefpersonen waarbij uitsluitend vaak voorkomende bijwerkingen bij patiënten met NCC gekarakteriseerd konden worden. De bijwerkingen die in deze rubriek worden besproken, zijn gebaseerd op de gecombineerde veiligheidsgegevens van 62 patiënten met NCC (zie rubriek 5.1) en 458 patiënten met DTC (zie SPC van Lenvima).

De frequentst gemelde bijwerkingen bij de patiëntenpopulaties met NCC en DTC (die bij $\geq 30\%$ van de patiënten voorkwamen) waren diarree (80,6%), hypertensie (70,1%)*, vermoeidheid (59,7%), verminderde eetlust (53,7%), gewichtsverlies (52,6%)*, braken (48,4%), nausea (45,2%), proteïnurie (38,9%)*, stomatitis (36,9%)*, hoofdpijn (35,8%)*, dysfonie (35,6%)*, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPE) (34,1%)*, perifeer oedeem (33,9%) en hypercholesterolemie (30,6%). Hypertensie en proteïnurie treden doorgaans vroeg tijdens de behandeling met lenvatinib op (zie rubrieken 4.4 en 4.8, Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen; de frequenties aangeduid met een asterisk zijn afkomstig van de patiëntenpopulatie met DTC).

De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren nierfalen en nierfunctiestoornis (11,3%), arteriële trombo-embolie (3,9%)*, hartfalen (1,6%), hersenbloeding (1,6%), intracraniele tumorbloeding (0,7%)*, PRES/RPLS (0,2%)* en leverfalen (0,2%)* (de frequenties aangeduid met een asterisk zijn afkomstig van de patiëntenpopulatie met DTC).

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) waren bijwerkingen bij 67,7% van de patiënten aanleiding voor dosisverlagingen en 18 (29,0%) patiënten stopten met de behandeling. De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$) die tot dosisverlagingen leidden in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus waren diarree (21,0%), trombocytopenie (6,5%) en braken (6,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm voor NCC- en DTC-onderzoeken

In klinische onderzoeken bij NCC en DTC werden vergelijkbare bijwerkingen waargenomen. Bijwerkingen die frequenter voorkomen met combinatietherapie ten opzichte van lenvatinib als monotherapie zijn hypothyreoïdie (waaronder verhoogd thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed), hypercholesterolemie en ernstige diarree.

Tabel 4 toont de frequentie categorieën van de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken voor NCC en DTC.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

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
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urinerweginfectie		Perineaal abces
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^a	Lymfopenie ^a	Miltinfarct
Endocriene aandoeningen	Hypothyroïdie ^{**} Thyreïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd ^{‡**}		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie [‡] Hypercholesterolemie ^{b**} Hypokaliëmie Verminderde eetlust Gewichtsverlies	Dehydratie Hypomagnesiëmie ^b	
Psychische stoornissen	Insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Dysgeusie	Cerebrovasculair accident	Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom Monoparese Transiënte ischemische aanval
Hartaandoeningen		Myocardinfarct ^{c,†} Hartfalen Verlengd QT-interval op electrocardiogram Verminderde ejectiefraction	
Bloedvataandoeningen	Hemorragie ^{d,†,‡} Hypertensie ^{e,‡} Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dysfonie	Longembolie [†]	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree ^{***} Gastro-intestinale en abdominale pijn ^f Braken Nausea Orale ontsteking ^g Orale pijn ^h Constipatie Dyspepsie Droge mond	Anusfistel Flatulentie	
Lever- en galaandoeningen		Aspartaataminotransferase verhoogd [‡] Hypoalbuminemie [‡] Alanineaminotransferase verhoogd [‡] Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd Abnormale leverfunctie Gamma-glutamyltransferase verhoogd ^k Bilirubine in het bloed verhoogd [‡]	Hepatocellulaire schade/hepatitis ⁱ

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie*)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom Palmair erytheem Rash Alopecia	Hyperkeratose	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn Artralgie Myalgie Pijn in de ledematen Skeletspierpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie [‡]	Nierfalen ^{†, ‡} Nierfunctiestoornis [‡] Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verhoogd	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Asthenie Perifeer oedeem	Malaise	

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versie 17.1. Voorkeurstermen zijn toegewezen aan de systeem/orgaanklassen die het meest relevant zijn voor het doelorgaan.

** Deze bijwerkingen komen frequenter voor bij combinatietherapie dan bij lenvatinib als monotherapie.

† 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 verhoogd cholesterol in het bloed.
- c Myocardinfarct omvat myocardinfarct en acuut myocardinfarct.
- d Hemorragie omvat epistaxis, hemoptoë, hematurie, kneuzing, hematochezie, bloedend tandvlees, petechiën, longbloeding, rectale bloeding, bloed in de urine, hematoom, vaginale bloeding, conjunctivale bloeding, hemorroïdale bloeding, intracraniale tumorbloeding, laryngeale bloeding, ecchymose, verhoogde neiging tot bloeduitstorting, bloeding na een ingreep, purpura, huidbloeding, aneurysmaruptuur, arteriële bloeding, oogbloeding, maagbloeding, hemorragische gastroduodenitis, maagdarmbloeding, hematemes, hemorragie, hersenbloeding, melena, metrorragie, bloeding van het nagelbed, hemothorax, 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 buikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, onderbuikpijn, bovenbuikpijn, abdominale gevoeligheid, epigastrisch ongemak en gastro-intestinale pijn.
- g Orale ontsteking omvat afters, stomatitis, glossitis, mondzweren en ontsteking van de slijmvliezen.
- h Orale pijn omvat orale pijn, glossodynie en orofaryngeale pijn.
- i Hepatocellulaire schade en hepatitis omvatten door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel, leversteatose en cholestatisch leverletsel.
- j Nierfalen omvat acuut prerenaal falen, nierfalen, acute nierschade en tubulusnecrose.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypertensie (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd hypertensie gemeld bij 41,9% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus (de incidentie van graad 3- of graad 4-hypertensie

was 12,9%) en bij 10,0% van de patiënten in de groep die met everolimus behandeld werd (de incidentie van graad 3- of graad 4-hypertensie was 2,0%). In de groep die met lenvatinib en everolimus behandeld werd, bedroeg de mediane tijd tot de eerste symptomen van hypertensie 4,9 weken (elke graad) en 6,9 weken (graad 3 of hoger).

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd hypertensie (waaronder hypertensie, hypertensieve crisis, diastolische bloeddruk verhoogd en verhoogde bloeddruk) gemeld bij 72,8% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 16,0% van de patiënten in de met placebo behandelde groep. De mediane tijd tot de eerste symptomen bij de met lenvatinib behandelde patiënten was 16 dagen. Reacties van graad 3 of hoger (inclusief 1 reactie van graad 4) deden zich voor bij 44,4% van de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met 3,8% van de met placebo behandelde patiënten. De meerderheid van de gevallen herstelde of de reactie verdween na dosisonderbreking of -verlaging, wat optrad 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 NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd proteïnurie gemeld bij 30,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus (8,1% was graad 3 of hoger) en bij 14,0% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus (2,0% was graad 3 of hoger). De mediane tijd tot de eerste symptomen van proteïnurie bedroeg 6,1 weken (elke graad) en 20,1 weken (graad 3 of hoger) in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld. Bij 4,8% van de patiënten leidde proteïnurie tot definitieve stopzetting van de behandeling.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd proteïnurie gemeld bij 33,7% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 3,1% van de patiënten in de met placebo behandelde groep. De mediane tijd tot de eerste symptomen was 6-7 weken. Graad 3-reacties traden bij 10,7% van de met lenvatinib behandelde patiënten op en geen reacties bij de met placebo behandelde patiënten. De meerderheid van de gevallen had een resultaat van hersteld of verdwenen reactie na dosisonderbreking of -verlaging, wat optrad bij respectievelijk 16,9% en 10,7% van de patiënten. Proteïnurie leidde tot definitieve stopzetting van de behandeling bij 0,8% van de patiënten.

Nierfalen en nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) ontstond bij 8,1% van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld nierfalen en bij 3,2% ontstond een nierfunctiestoornis (9,7% van de patiënten had een voorval van nierfalen of nierfunctiestoornis van graad 3). In de groep met everolimus als monotherapie ontstond bij 2,0% van de patiënten nierfalen (2,0% was graad 3).

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) ontwikkelde 5,0% van de patiënten nierfalen en ontwikkelde 1,9% nierfunctiestoornis (3,1% van de patiënten had een incident van nierfalen of -functiestoornis van graad 3 of hoger). In de placebogroep ontwikkelde 0,8% van de patiënten nierfalen of -functiestoornis (0,8% was graad 3 of hoger).

Hartfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd verminderde ejectionfractie/hartfalen gemeld bij 4,8% van de patiënten (3,2% was graad 3 of hoger) in de behandelingsgroep met lenvatinib plus everolimus en 4,0% in de everolimusgroep (2,0% was graad 3 of hoger). De mediane tijd tot de eerste symptomen van verminderde ejectionfractie en hartfalen bedroeg 15,7 weken (elke graad) en 32,8 weken (graad 3 of hoger) in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd verminderde ejectionfractie/hartfalen gemeld bij 6,5% van de patiënten (1,5% was graad 3 of hoger) in de met lenvatinib behandelde groep en 2,3% in de placebogroep (geen enkele was graad 3 of hoger).

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

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) was er 1 voorval van PRES (graad 3) in de behandelingsgroep met lenvatinib; het voorval deed zich voor na een behandeling van 18,4 weken. Er waren geen

meldingen in de groep van lenvatinib plus everolimus en evenmin in de groep met everolimus als monotherapie.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) was er 1 voorval van PRES (graad 2) in de met lenvatinib behandelde groep en waren er geen meldingen in de placebogroep.

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 4 gevallen (0,3%) van PRES (0,3% was graad 3 of 4), die allemaal herstelden na onderbreking van de behandeling en/of dosis, of na definitieve stopzetting.

Hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) waren de vaakst gemelde levergerelateerde bijwerkingen in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus verhogingen van leverenzymen, waaronder verhogingen van alanineaminotransferase (9,7%), aspartaataminotransferase (4,8%), alkalische fosfatase (4,8%) en bloedbilirubine (3,2%). In de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld, was de mediane tijd tot de eerste symptomen van een leverprobleem 6,7 weken (elke graad) en 14,2 weken (graad 3 of hoger). Levergerelateerde graad 3-reacties traden op bij 3,2% van de patiënten die met lenvatinib en everolimus werden behandeld. Bij respectievelijk 1,6% en 1,6% van de patiënten leidden levergerelateerde reacties tot onderbreking en verlaging van de dosis en bij 3,2% van de patiënten tot definitieve stopzetting van de behandeling.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) waren de vaakst gemelde levergerelateerde reacties hypoalbuminemie (9,6% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en verhogingen van leverenzymspiegels, inclusief verhogingen van alanineaminotransferase (7,7% lenvatinib vs. 0 placebo), aspartaataminotransferase (6,9% lenvatinib vs. 1,5% placebo) en bloedbilirubine (1,9% lenvatinib vs. 0 placebo). De mediane tijd tot de eerste symptomen van leverreacties bij de met lenvatinib behandelde patiënten was 12,1 weken. Levergerelateerde reacties van graad 3 of hoger (inclusief 1 geval van graad 5-leverfalen) deden zich voor bij 5,4% van de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met 0,8% van de met placebo behandelde patiënten. Levergerelateerde reacties leidden tot dosisonderbrekingen en -verlagingen bij respectievelijk 4,6% en 2,7% van de patiënten en tot definitieve stopzetting bij 0,4%.

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, waren er 3 gevallen (0,3%) van leverfalen, alle 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 NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) meldde 1,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus arteriële trombo-embolische incidenten. De tijd tot de eerste symptomen bedroeg 69,6 weken. In de everolimusgroep meldde 6,0% van de patiënten een arteriële trombo-embolie (4,0% was graad 3 of hoger). In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werden arteriële trombo-embolische incidenten gemeld bij 5,4% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 2,3% van de patiënten in de placebogroep.

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib werden behandeld, waren er 4 gevallen (0,3%) van arteriële trombo-embolie (2 gevallen van myocardinfarct en 2 gevallen van cerebrovasculair accident) met fatale afloop.

Hemorragie (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd hemorragie gemeld bij 38,7% (8,1% was graad 3 of hoger) van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus behandeld werd. Reacties die met een incidentie van $\geq 2,0\%$ optraden, waren epistaxis (22,6%), hematurie (4,8%), hematoom (3,2%) en maagbloeding (3,2%). De mediane tijd tot het ontstaan van de eerste symptomen bedroeg 10,2 weken (elke graad) en 7,6 weken (graad 3 of hoger) in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld. De incidentie van ernstige hemorragie bedroeg 4,8% (hersenvloeding, maagbloeding en gewrichtsbloeding). Bij 3,2% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus werd de behandeling stopgezet wegens hemorragie. Er was één geval van fatale

hersensbloeding in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld en één geval van fatale intracraniale bloeding in de groep die met lenvatinib werd behandeld.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd hemorragie gemeld bij 34,9% van de met lenvatinib behandelde patiënten versus 18,3% van de met placebo behandelde patiënten. Reacties die optraden met een incidentie die $\geq 0,75\%$ hoger was dan met placebo waren epistaxis (11,9%), hematurie (6,5%), kneuzing (4,6%), tandvleesbloeding (2,3%), hematochezie (2,3%), rectale bloeding (1,5%), hematoom (1,1%), hemorroïdale bloeding (1,1%), laryngeale bloeding (1,1%), petechiën (1,1%) en intracraniale tumorbloeding (0,8%). Na aanpassing om de 4 maal langere duur van blootstelling in de lenvatinib versus de placeboarm te compenseren, traden de volgende reacties minder frequent op bij lenvatinib dan bij placebo: hemoptyse (0,05 episodes/patiëntjaar bij lenvatinib vs. 0,21 episodes/patiëntjaar bij placebo) en longbloeding (0,02 episodes/patiëntjaar bij lenvatinib vs. 0,09 episodes/patiëntjaar bij placebo).

De mediane tijd tot eerste symptomen bij met lenvatinib behandelde patiënten was 10,1 weken. Er werden geen verschillen tussen met lenvatinib en met placebo behandelde patiënten waargenomen in de incidenties van ernstige reacties (3,4% vs. 3,8%), reacties die leidden tot prematuur stoppen (1,1% vs. 1,5%) of reacties die leidden tot dosisonderbreking (3,4% vs. 3,8%) of -verlaging (0,4% vs. 0).

Van de 1166 patiënten die met lenvatinib behandeld werden, kregen 3 patiënten (0,3%) een bloeding van graad 4, en 5 patiënten (0,4%) een reactie van graad 5, waaronder arteriële bloeding, hersensbloeding, intracraniale tumorbloeding, hemoptoë en tumorbloeding.

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

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd hypocalciëmie gemeld bij 8,1% van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus behandeld werd (3,2% was graad 3 of hoger) en bij 4,0% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus (geen met graad 3 of hoger). In de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld, bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van de eerste symptomen van hypocalciëmie 28,3 weken (elke graad) en 45,9 weken (graad 3 of hoger). Er was één bijwerking als gevolg van de behandeling van graad 4. Geen enkel voorval van hypocalciëmie vereiste een dosisverlaging of -onderbreking, en geen enkele patiënt stopte met de behandeling wegens hypocalciëmie.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima), werd hypocalciëmie gerapporteerd bij 12,6% van de met lenvatinib behandelde patiënten vs. geen gevallen in de placebo-arm. De mediane tijd tot eerste symptomen bij met lenvatinib behandelde patiënten was 11,1 weken. Reacties met een ernst van graad 3 of 4 traden bij 5,0% van de met lenvatinib behandelde vs. 0 van de met placebo behandelde patiënten op. De meeste reacties verdwenen na ondersteunende behandeling, zonder dosisonderbreking of -verlaging, wat zich voordeed bij respectievelijk 1,5% en 1,1% van de patiënten; 1 patiënt met graad 4-hypocalciëmie stopte definitief met de behandeling.

Maag-darmperforatie en fistelvorming (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) kwam 1,6% van de gevallen van geperforeerde appendicitis (van graad 3) voor in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus; er waren geen meldingen in de lenvatinibgroep en evenmin in de everolimusgroep.

In het DTC-onderzoek werden voorvallen van maag-darmperforatie of fistels gemeld bij 1,9% van de met lenvatinib behandelde patiënten en 0,8% van de patiënten in de placebogroep.

Verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werden stijgingen van het QTc-interval met meer dan 60 ms gemeld bij 11% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus. De incidentie van een QTc-interval langer dan 500 ms bedroeg 6% in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus. Er waren geen meldingen van een verlenging van het QTc-interval tot langer dan 500 ms noch van stijgingen met meer dan 60 ms in de behandelingsgroep met everolimus.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd verlenging van het QT/QTc-interval gerapporteerd bij 8,8% van de met lenvatinib behandelde patiënten en bij 1,5% van de patiënten in de

placebogroep. De incidentie van verlenging van het QT-interval tot langer dan 500 ms was 2% bij de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met geen meldingen in de placebogroep.

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

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) trad hypothyreoïdie op bij 24% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus en bij 2% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus. Alle voorvallen van hypothyreoïdie in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus waren van graad 1 of 2. Bij de patiënten met een normale TSH-waarde bij baseline werd nadien een TSH-verhoging waargenomen bij 60,5% van de patiënten in de groep die met lenvatinib en everolimus werd behandeld, vergeleken met geen enkele patiënt bij degenen die alleen everolimus kregen.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) had 88% van alle patiënten een baseline TSH-spiegel van minder dan of gelijk aan 0,5 mE/l. Bij de patiënten met een normale TSH-waarde bij baseline, werd na baseline een verhoging van de TSH-spiegel tot hoger dan 0,5 mE/l waargenomen bij 57% van de met lenvatinib behandelde patiënten in vergelijking met 14% van de met placebo behandelde patiënten.

Diarree (zie rubriek 4.4)

In het NCC-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd diarree gemeld bij 80,6% van de patiënten in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus (21,0% was graad 3 of hoger) en bij 34,0% van de patiënten in de behandelingsgroep met everolimus (2,0% was graad 3 of hoger). De mediane tijd tot de eerste symptomen bedroeg 4,1 weken (elke graad) en 8,1 weken (graad 3 of hoger) in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus. Diarree was de vaakst voorkomende oorzaak voor onderbreking/verlaging van de dosis en kwam opnieuw op ondanks een dosisverlaging. Diarree leidde tot stopzetting bij één patiënt.

In het DTC-onderzoek (zie SPC van Lenvima) werd diarree gemeld bij 67,4% van de patiënten in de met lenvatinib behandelde groep (9,2% was graad 3 of hoger) en bij 16,8% van de patiënten in de placebogroep (geen enkele was graad 3 of hoger).

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Andere speciale populaties

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens over patiënten ≥ 75 jaar met NCC. Bij DTC hadden patiënten ≥ 75 jaar echter meer kans op graad 3- of 4-hypertensie, proteïnurie, verminderde eetlust en dehydratie.

Geslacht

Bij patiënten met DTC hadden vrouwen een hogere incidentie van hypertensie (waaronder graad 3- of 4-hypertensie), proteïnurie en PPE, terwijl mannen een hogere incidentie hadden van een verminderde ejectiefraction en maag-darmperforatie en fistelvorming.

Etnische afkomst

Er zijn beperkte gegevens over Aziatische patiënten met NCC. Vergeleken met blanke patiënten hadden Aziatische patiënten met DTC echter een hogere incidentie van perifeer oedeem, hypertensie, vermoeidheid, PPE, proteïnurie, trombocytopenie en een verhoogde concentratie thyreoïdstimulerend hormoon in het bloed.

Hypertensie bij baseline

DTC-patiënten met hypertensie bij 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, atriumfibrillatie en gastro-intestinale symptomen

(buikpijn, diarree, braken). NCC-patiënten met hypertensie bij baseline hadden een hogere incidentie van graad 3- of 4-dehydratie, vermoeidheid en hypertensie.

Diabetes bij baseline

NCC-patiënten met diabetes bij baseline hadden een hogere incidentie van graad 3- of 4-hypertensie, hypertriglyceridemie en acuut nierfalen.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een leverfunctiestoornis met NCC. DTC-patiënten met een leverfunctiestoornis bij baseline hadden echter 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

DTC-patiënten met een nierfunctiestoornis bij 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. NCC-patiënten met een nierfunctiestoornis bij baseline hadden een hogere incidentie van graad 3-vermoeidheid.

Patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een lichaamsgewicht van <60 kg met NCC. DTC-patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 60 kg) hadden echter een hogere incidentie van PPE, proteïnurie, graad 3- of 4-hypocalciëmie en -hyponatriëmie en een trend naar een hogere incidentie van verminderde eetlust graad 3 of 4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Lenvatinib is een remmer van receptortyrosinekinase (RTK) die een selectief remmend effect heeft op de kinasewerking van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-receptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) en VEGFR3 (FLT4), naast andere aan proangiogene en oncogene metabolisme-gerelateerde RTK's waaronder de fibroblastgroeifactor (FGF)-receptoren FGFR1, 2, 3 en 4 en de receptoren voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF) PDGFR α , KIT en RET. De combinatie lenvatinib met everolimus toonde een verhoogde antiangiogene en antitumoractiviteit zoals blijkt uit de verminderde proliferatie van humane endotheelcellen, buisvorming en VEGF-signalering *in vitro* en een groter tumorvolume in xenograft-modellen van humane niercelkanker bij muizen dan elk geneesmiddel afzonderlijk.

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

Het werkingsmechanisme voor hypothyreoïdie is niet helemaal duidelijk.

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

Van de 153 patiënten die werden gerandomiseerd, waren er 73% mannen, was de mediane leeftijd 61 jaar, was 37% 65 jaar of ouder, was 7% 75 jaar of ouder en was 97% blank. Bij 95% van de patiënten waren er metastasen aanwezig en bij 5% was er sprake van niet-reseceerbare, gevorderde ziekte. Alle patiënten hadden bij baseline een ECOG PS van ofwel 0 (55%) ofwel 1 (45%) met een gelijkaardige spreiding over de 3 behandelingsgroepen. Een ongunstig risico volgens het *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* werd waargenomen bij 39% van de patiënten in de groep

met lenvatinib en everolimus, bij 44% in de groep die lenvatinib kreeg, en bij 38% in de groep die everolimus kreeg. Een ongunstig risico volgens het *International mRCC Database Consortium* (IMDC) werd waargenomen bij 20% van de patiënten in de groep met lenvatinib en everolimus, 23% in de groep met lenvatinib en 24% in de groep met everolimus. De mediane tijd van diagnose tot de eerste dosis bedroeg 32 maanden in de behandelingsgroep met lenvatinib en everolimus, 33 maanden in de groep met lenvatinib en 26 maanden in de groep met everolimus. Alle patiënten waren behandeld met 1 eerdere VEGF-remmer; 65% met sunitinib, 23% met pazopanib, 4% met tivozanib, 3% met bevacizumab en 2% elk met sorafenib of axitinib.

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

De groep met lenvatinib en everolimus vertoonde een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering in PFS vergeleken met de groep die everolimus kreeg (zie Tabel 5 en Figuur 1). Op basis van de resultaten van een verkennende post-hocanalyse bij een beperkt aantal patiënten per subgroep, was het positieve effect op PFS zichtbaar ongeacht welke eerdere VEGF-gerichte behandeling werd gebruikt: sunitinib (hazard-ratio [HR] = 0,356 [95%-BI: 0,188; 0,674] of andere behandelingen (HR = 0,350 [95%-BI: 0,148; 0,828]). De groep met lenvatinib vertoonde ook een verbetering in PFS vergeleken met de groep die everolimus kreeg. De totale overleving was langer in de groep met lenvatinib en everolimus (zie Tabel 5 en Figuur 2). Het onderzoek was niet gepowerd voor de OS-analyse.

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

Tabel 5 Resultaten voor werkzaamheid bij niercelcarcinoom

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Progressievrije overleving (PFS)^a volgens beoordeling door de onderzoeker			
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Hazard ratio (95% BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>P</i> -waarde lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,0005	-	-
Progressievrije overleving (PFS)^a volgens retrospectieve onafhankelijke post-hocbeoordeling			
Mediane PFS-tijd in maanden (95%-BI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Hazard ratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
<i>P</i> -waarde lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-

Tabel 5 Resultaten voor werkzaamheid bij niercelcarcinoom

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Totale overleving^c			
Aantal gevallen van overlijden, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediane OS in maanden (95%-BI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Hazard ratio (95%-BI) ^b lenvatinib + everolimus vs. everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Objectief responspercentage n (%) volgens beoordeling door de onderzoeker			
Complete respons	1 (2)	0	0
Partiële respons	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objectief responspercentage	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabiele ziekte	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Duur van de respons, maanden, mediaan (95%-BI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

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

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

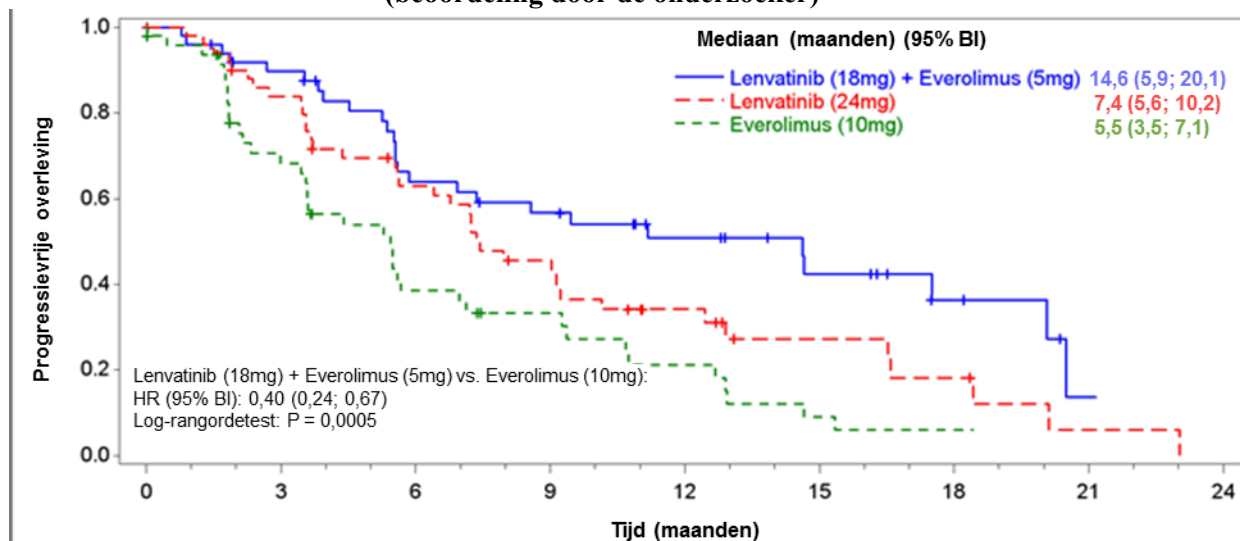
BI = betrouwbaarheidsinterval, NE = niet in te schatten

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

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

^cEinddatum gegevensverzameling = 31 juli 2015

Figuur 1: Kaplan-Meier-grafiek van progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker)



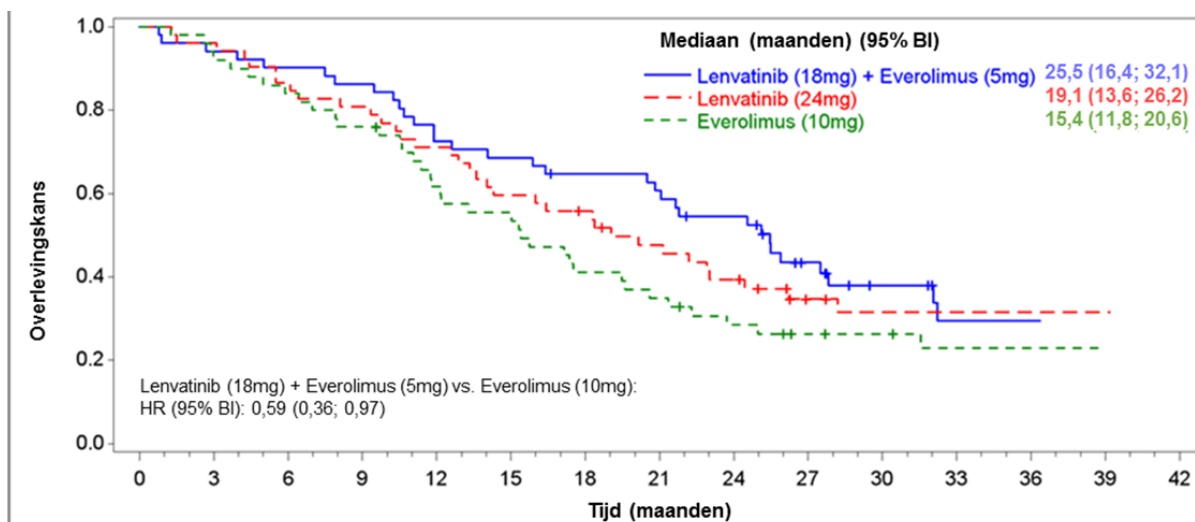
Aantal proefpersonen met risico:

L(18mg) + E(5mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
L(24mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
E(10mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	0

L(18mg) + E(5mg)=Lenvatinib 18mg + Everolimus 5mg; L(24mg)=Lenvatinib 24mg; E(10mg)=Everolimus 10mg

Einddatum gegevensverzameling: 13JUNI2014

Figuur 2: Kaplan-Meier-grafiek van totale overleving



Aantal proefpersonen met risico:

L(18mg) + E(5mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L(24mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E(10mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L(18mg) + E(5mg)=Lenvatinib 18mg + Everolimus 5mg; L(24mg)=Lenvatinib 24mg; E(10mg)=Everolimus 10mg

Einddatum gegevensverzameling: 13JULI2015

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lenvatinib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met niercelcarcinoom (NCC).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

De binding van lenvatinib aan humane plasma-eiwitten *in vitro* is hoog en varieerde van 98% tot 99% (0,3-30 $\mu\text{g/ml}$, mesilaat). Lenvatinib bond hoofdzakelijk aan albumine en in geringe mate aan $\alpha 1$ -zuur glycoproteïne en γ -globuline.

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

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

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

Biotransformatie

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

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

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

Gegevens afkomstig van een 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 (chloorbenzyldeel) en combinaties van deze routes gevolgd door verdere biotransformaties (bijv. glucuronidering, hydrolyse van het glutathiondeel, degradatie van het cysteïne deel en intramoleculaire herschikking van de cysteïnylglycine- en cysteïneconjugaten met daaropvolgende dimerisatie). Deze metabole routes *in vivo* komen overeen met de gegevens die afkomstig zijn van *in-vitro*-onderzoeken met humaan biomateriaal.

In-vitro-onderzoek naar transporters

Zie de rubriek distributie.

Eliminatie

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

Dosisproportionaliteit en -accumulatie

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

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

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

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

Op basis van de voor de dosis aangepaste AUC_{0-t} - en AUC_{0-inf} -gegevens was de blootstelling aan lenvatinib respectievelijk 119%, 107% en 180% van de normaalwaarde voor proefpersonen met een lichte, matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. 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 éénmaal daags maximaal 24 mg lenvatinib toegediend kregen, hadden leeftijd, geslacht, gewicht en ras (Japans vs. anders, blank vs. anders) geen significante invloed op de klaring (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd met pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Genotoxiciteit

Lenvatinib was niet genotoxisch.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd met lenvatinib.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

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

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

Onderzoeken naar toxiciteit bij jonge dieren

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

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

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

Eisai 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/1/16/1128/0002

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

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 HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
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 HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 4 mg harde capsules
lenvatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

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'T 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/1/16/1128/0001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kisplyx 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 4 mg harde capsules
lenvatinib

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

Eisai Europe Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 10 mg harde capsules
lenvatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

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/1/16/1128/0002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kisplyx 10 mg harde capsules
lenvatinib

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

Eisai Europe Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Kispplx 4 mg harde capsules Kispplx 10 mg harde capsules

lenvatinib

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

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

Wat is Kispplx?

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

Hoe werkt Kispplx?

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- hoge bloeddruk heeft;
- een vrouw bent en zwanger kunt worden (zie de rubriek "Voorbehoedsmiddelen, zwangerschap en borstvoeding" hieronder);
- eerder hartproblemen of een beroerte heeft gehad;
- lever- of nierproblemen heeft;
- recent een operatie of radiotherapie (bestraling) heeft gehad;
- ouder bent dan 75 jaar;
- tot een andere etnische groep behoort dan het blanke of Aziatische ras;
- minder dan 60 kg weegt.

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

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

Voorbehoedsmiddelen, zwangerschap en borstvoeding

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

- Gebruik een zeer doeltreffend voorbehoedsmiddel tijdens en gedurende minstens één maand na uw behandeling.
- Neem dit middel niet in als u wenst zwanger te worden tijdens uw behandeling. Dit middel kan namelijk ernstige schade toebrengen aan uw baby.
- Als u tijdens uw behandeling met dit middel zwanger wordt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. Uw arts zal u helpen beslissen of de behandeling moet worden voortgezet.
- Geef geen borstvoeding als u dit middel inneemt. Dit middel komt in de moedermelk terecht en kan ernstige schade toebrengen aan uw borstvoeding ontvangende baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dagelijkse dosering Kisplyx is 18 mg eenmaal daags (één capsule van 10 mg en twee capsules van 4 mg) in combinatie met één everolimustablet van 5 mg eenmaal daags.
- Als u ernstige lever- of nierproblemen heeft, is de aanbevolen dosis Kisplyx 10 mg eenmaal daags (1 capsule van 10 mg) in combinatie met één everolimustablet van 5 mg eenmaal daags.
- Uw arts kan uw dosis verlagen als u bijwerkingen ondervindt.

Hoe neemt u dit middel in?

- U kunt de capsules met of zonder voedsel innemen.
- Slik de capsules in hun geheel door met water of opgelost. Om ze op te lossen, giet u een eetlepel water of appelsap in een klein glas en voegt u de capsules bij de vloeistof zonder ze te breken of fijn te malen. Laat ten minste 10 minuten staan, roer vervolgens gedurende ten minste 3 minuten om het omhulsel van de capsules op te lossen. Drink het mengsel op. Giet vervolgens dezelfde hoeveelheid water of appelsap in het glas, zwenk en slik door.
- Neem de capsules iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.
- Zorgverleners dienen de capsules niet te 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 u er baat bij heeft.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

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

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

- verdoofd of zwak gevoel aan één kant van uw lichaam, ernstige hoofdpijn, (epileptische) aanval, verwardheid, problemen met praten, veranderingen in uw gezichtsvermogen of gevoel van duizeligheid – dit kunnen tekenen van een beroerte, een bloeding in uw hersenen of het effect van een ernstige stijging van de bloeddruk op uw hersenen zijn.
- pijn of druk op de borst, pijn in uw armen, rug, nek of kaak, kortademigheid, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwachtige verkleuring van uw lippen of vingers, gevoel van ernstige vermoeidheid – dit kunnen tekenen 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
- haaruitval
- bloedingen (meestal neusbloedingen, maar dit kunnen ook andere soorten bloeding zijn, zoals bloed in de urine, blauwe plekken, bloeding van het tandvlees of van de darmwand)
- slaapproblemen
- hoge eiwitspiegels in de urine 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), calcium (laag), cholesterol (hoog) en thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) (hoog)
- lage bloedplaatjesspiegels die kunnen leiden tot blauwe plekken en moeilijke wondgenezing

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
- te traag werkende schildklier (vermoeidheid, gewichtstoename, verstopping, koud hebben, droge huid)
- hartproblemen of bloedstolsels in de longen (problemen met ademhalen, pijn op de borst) of in andere organen
- gevoel van onwelzijn
- beroerte
- anusfistel (vorming van een kanaaltje tussen de anus en de omringende huid)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten voor de leverenzymen, witte bloedcellen (laag), natrium- en magnesiumgehalte in het bloed (laag)
- veranderingen in de resultaten van bloedonderzoeken voor de nierfunctie en nierfalen

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.

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 blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. 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.
 - Kispplx 4 mg harde capsules: elke harde capsule bevat 4 mg lenvatinib (als mesilaat).
 - Kispplx 10 mg harde capsules: elke harde capsule omvat 10 mg lenvatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn calciumcarbonaat, mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose en talk. Het omhulsel van de capsule bevat hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172). De drukinkt bevat schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide en propyleenglycol.

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

- Kispplx 4 mg harde capsule: geelachtig rode romp en geelachtig rood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met "C" op het kapje en "LENV 4 mg" op de romp in zwarte inkt.
- Kispplx 10 mg harde capsule: gele romp en geelachtig rood kapje, ongeveer 14,3 mm lang en bedrukt met "C" op het kapje en "LENV 10 mg" op de romp in zwarte inkt.
- De capsules zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen 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) 2 502 58 04

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Eisai B.V.
Tél/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

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

Portugal

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

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)

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

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>.