

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 4 mg hårde kapsler
LENVIMA 10 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

LENVIMA 4 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

LENVIMA 10 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

LENVIMA 4 mg hårde kapsler

En gullig-rød underdel og en gullig-rød hætte, ca. 14,3 mm lang, præget med sort blæk med "C" på hættten, og med "LENV 4 mg" på underdelen.

LENVIMA 10 mg hårde kapsler

En gul underdel og en gullig-rød hætte, ca. 14,3 mm lang, præget med sort blæk med "C" på hættten, og med "LENV 10 mg" på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Differentieret thyreoideacancer (DTC)

LENVIMA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv, lokalt fremskreden eller metastatisk, differentieret (papillært/follikulært/Hürthle-celle) thyreoideacancer(DTC), refraktært over for radioaktivt jod (RAI).

Hepatocellulært karcinom (HCC)

LENVIMA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden eller ikke-resektabelt hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har fået systemisk behandling (se pkt. 5.1).

Endometriekarcinom (EC)

LENVIMA er i kombination med pembrolizumab indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden eller recidiverende endometriekarcinom (EC), som har sygdomsprogression med eller efter tidligere behandling med en hvilken som helst anden behandling, som indeholder platin, og som ikke er kandidater til kurativ operation eller strålebehandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med LENVIMA bør påbegyndes og overvåges af sundhedspersonale med erfaring i anvendelsen af anticancer-behandlinger.

Optimal medicinsk behandling (dvs. behandling eller terapi) af kvalme, opkastning og diarré bør påbegyndes før en afbrydelse eller dosisreduktion af lenvatinib. Mave-tarm-toksicitet bør behandles aktivt for at reducere risikoen for udvikling af nedsat nyrefunktion eller nyresvigt (se pkt. 4.4).

Dosering

Hvis en patient glemmer en dosis, og den ikke kan tages inden for 12 timer, skal den dosis springes over, og den næste dosis skal tages på det normale administrationstidspunkt.

Behandlingen bør fortsætte, så længe en klinisk fordel er observeret eller indtil der opstår en uacceptabel toksicitet.

Differentieret thyroideacancer (DTC)

Den anbefalede daglige dosis af lenvatinib er 24 mg (to 10 mg kapsler og én 4 mg kapsel) én gang dagligt. Den daglige dosis skal modificeres efter behov i henhold til dosis/toksicitet-behandlingsplanen.

Dosisjusteringer og seponering ved DTC

Behandling af bivirkninger kan kræve dosisafbrydelse, justering eller seponering af lenvatinibbehandling (se pkt. 4.4). Lette til moderate bivirkninger (f.eks. grad 1 eller 2) kræver normalt ikke afbrydelse af lenvatinib, medmindre de ikke kan tolereres af patienten trods optimal behandling. Svære (f.eks. grad 3) eller intolerable bivirkninger kræver afbrydelse af lenvatinib, indtil reaktionerne forbedres til grad 0 til 1 eller baseline.

For toksiciteter, der er forbundet med lenvatinib (se tabel 4), kan behandlingen genoptages med en reduceret dosis lenvatinib, som foreslået i tabel 1, når en bivirkning har fortaget sig eller er bedret til grad 0 til 1 eller baseline.

Tabel 1 Dosismodifikationer fra den anbefalede daglige dosis lenvatinib hos DTC patienter^a

Dosisniveau	Daglig dosis	Antal kapsler
Anbefalet daglig dosis	24 mg oralt én gang dagligt	To 10 mg kapsler plus én 4 mg kapsel
Første dosisreduktion	20 mg oralt én gang dagligt	To 10 mg kapsler
Anden dosisreduktion	14 mg oralt én gang dagligt	En 10 mg kapsel plus én 4 mg kapsel
Tredje dosisreduktion	10 mg oralt én gang dagligt ^a	En 10 mg kapsel

^a. Yderligere dosisreduktioner bør overvejes på en individuel patientbasis, da der foreligger begrænsede data for doser under 10 mg.

Behandlingen skal seponeres i tilfælde af livstruende reaktioner (f.eks. grad 4), med undtagelse af laboratorieanomalier, der bedømmes til ikke at være livstruende. I sådanne tilfælde skal de behandles som svære reaktioner (f.eks. grad 3).

Hepatocellulært carcinom

Den anbefalede daglige dosis af lenvatinib er 8 mg (to 4 mg kapsler) én gang dagligt for patienter med en kropsvægt på < 60 kg og 12 mg (tre 4 mg kapsler) én gang dagligt for patienter med en kropsvægt på ≥ 60 kg. Dosisjustering baseres kun på observerede toksiciteter og ikke på ændringer i kropsvægt i løbet af behandlingen. Den daglige dosis skal modificeres efter behov i henhold til dosis/toksicitet-behandlingsplanen.

Dosisjusteringer og seponering ved HCC

Behandling af visse bivirkninger kan kræve dosisafbrydelse, justering eller seponering af lenvatinibbehandlingen. Lette til moderate bivirkninger (f.eks. grad 1 eller 2) kræver normalt ikke afbrydelse af lenvatinib, medmindre de ikke kan tolereres af patienten trods optimal behandling. Toksiciteter i forbindelse med lenvatinib er angivet i tabel 4. Tabel 2 viser detaljer for monitorering, dosisjustering og seponering.

Tabel 2 Dosismodifikationer fra anbefalet daglig dosis af lenvatinib hos HCC patienter			
Startdosis		≥60 kg kropsvægt 12 mg (tre 4 mg kapsler oralt én gang dagligt)	<60 kg kropsvægt 8 mg (to 4 mg kapsler oralt én gang dagligt)
Vedvarende og intolerabel grad 2 eller grad 3 toksicitet^a			
Bivirkning	Modifikation	Justeret Dosis^b (≥60 kg kropsvægt)	Justeret Dosis^b (<60 kg kropsvægt)
Første hændelse ^c	Afbryd indtil bivirkning har fortaget sig til grad 0-1 eller baseline ^d	8 mg (to 4 mg kapsler) oralt én gang dagligt	4 mg (én 4 mg kapsel) oralt én gang dagligt
Anden hændelse (samme bivirkning eller ny bivirkning)	Afbryd indtil bivirkning har fortaget sig til grad 0-1 eller baseline ^d	4 mg (én 4 mg kapsel) oralt én gang dagligt	4 mg (én 4 mg kapsel) oralt hver anden dag
Tredje hændelse (samme bivirkning eller ny bivirkning)	Afbryd indtil bivirkning har fortaget sig til grad 0-1 eller baseline ^d	4 mg (én 4 mg kapsel) oralt hver andendag	Seponering
Livstruende toksiciteter (grad 4): Seponering^e			
a. Initier medicinsk behandling for kvalme, opkast, eller diarré før en afbrydelse eller dosisreduktion.			
b. Reducér dosis i rækkefølge baseret på det forrige dosisniveau (12 mg, 8 mg, 4 mg eller 4 mg hver anden dag).			
c. Hæmatologisk toksicitet eller proteinuri: ingen dosisjustering nødvendig ved første hændelse.			
d. For hæmatologisk toksicitet kan dosering genstarte, når bivirkningen har fortaget sig til grad 2; ved proteinuri genstartes behandlingen, når det er fortaget til under 2 g/24 timer.			
e. Eksklusive laboratorieanomalier, der bedømmes til ikke at være livstruende, og som skal behandles som grad 3.			

Gradinddelingen er baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Endometriekarcinom (EC)

Den anbefalede dosis af LENVIMA er 20 mg oralt én gang dagligt i kombination med pembrolizumab enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge, administreret som intravenøs infusion i løbet af 30 minutter, indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression (se pkt. 5.1).

Se produktresuméet til pembrolizumab for yderligere doseringsoplysninger.

Dosisjusteringer og seponering ved EC

Toksiciteter i forbindelse med lenvatinib er angivet i tabel 4. Når LENVIMA administreres i kombination med pembrolizumab, skal LENVIMA afbrydes, dosisreduceres eller seponeres efter behov (se tabel 3). Pausér eller seponér pembrolizumab ifølge anvisningerne i produktresuméet til pembrolizumab. Ingen dosisreduktioner anbefales for pembrolizumab.

Tabel 3 Dosismodifikationer fra anbefalet daglig dosis af lenvatinib hos EC-patienter^a		
Startdosis i kombination med pembrolizumab	20 mg oralt én gang dagligt (to 10 mg kapsler)	
Vedvarende og intolerabel grad 2- eller grad 3-toksicitet		
Bivirkning	Modifikation	Justeret dosis
Første hændelse	Afbryd indtil bivirkning har fortaget sig til grad 0-1 eller baseline	14 mg oralt én gang dagligt (én 10 mg kapsel + én 4 mg kapsel)
Anden hændelse (samme bivirkning eller ny bivirkning)	Afbryd indtil bivirkning har fortaget sig til grad 0-1 eller baseline	10 mg oralt én gang dagligt (én 10 mg kapsel)
Tredje hændelse (samme bivirkning eller ny bivirkning)	Afbryd indtil bivirkning har fortaget sig til grad 0-1 eller baseline	8 mg oralt én gang dagligt (to 4 mg kapsler)
Livstruende toksiciteter (grad 4): Seponering^b		
a. Der foreligger begrænsede data for doser under 8 mg.		
b. Behandlingen skal seponeres i tilfælde af livstruende bivirkninger (f.eks. grad 4) bortset fra laboratorieanomalier, der bedømmes til ikke at være livstruende, Disse skal behandles som svære reaktioner (f.eks. grad 3).		

Tabel 4 Bivirkninger, der kræver dosismodifikation af lenvatinib

Bivirkning	Sværhedsgrad	Handling	Dosisreduktion og genstart af lenvatinib
Hypertension	Grad 3 (trods optimal antihypertensiv behandling)	Afbryd	Fortager sig til grad 0, 1 eller 2. Se detaljeret vejledning i tabel 5 i pkt. 4.4.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Proteinuri	≥ 2 g/24 timer	Afbryd	Fortager sig til under 2 g/24 timer.
Nefrotisk syndrom	-----	Seponer	Må ikke genstartes.
Nedsat nyrefunktion eller nyresvigt	Grad 3	Afbryd	Fortager sig til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4*	Seponer	Må ikke genstartes.
Hjertedysfunktion	Grad 3	Afbryd	Fortager sig til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)	Alle grader	Afbryd	Overvej at genstarte ved en reduceret dosis, hvis det fortager sig til grad 0-1.
Levertoksicitet	Grad 3	Afbryd	Fortager sig til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4*	Seponer	Må ikke genstartes.
Arteriel tromboemboli	Alle grader	Seponer	Må ikke genstartes.
Blødning	Grad 3	Afbryd	Fortager sig til grad 0-1.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Gastrointestinal perforation eller fistel	Grad 3	Afbryd	Fortager sig til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Fistel uden for mave-tarmkanalen	Grad 4	Seponer	Må ikke genstartes.
Forlængelse af QT-intervallet	> 500 ms	Afbryd	Fortager sig til < 480 ms eller baseline.
Diarré	Grad 3	Afbryd	Fortager sig til grad 0-1 eller baseline.

Bivirkning	Sværhedsgrad	Handling	Dosisreduktion og genstart af lenvatinib
	Grad 4 (trods medicinsk behandling)	Seponer	Må ikke genstartes.
*Grad 4 laboratorieafvigelse, der bedømmes til ikke at være livstruende, kan behandles som svære reaktioner (f.eks. grad 3).			

Specielle populationer

DTC

Asiatiske patienter i alderen ≥ 75 år med komorbiditeter (såsom hypertension samt nedsat lever- eller nyrefunktion) eller med en legemsvægt under 60 kg forekommer at have en reduceret tolerabilitet over for lenvatinib (se pkt. 4.8). Alle andre patienter end dem med svært nedsat lever- eller nyrefunktion (se nedenfor) bør påbegynde behandlingen med den anbefalede dosis på 24 mg, hvorefter dosis bør justeres yderligere på basis af individuel tolerabilitet.

HCC

Patienter ≥ 75 år, hvide, kvinder eller dem med den alvorligste nedsatte leverfunktion (Child-Pugh A 6 point i forhold til 5 point) ved baseline lader til at have reduceret tolerabilitet for lenvatinib.

Bortset fra patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion skal HCC patienter initiere behandling med den anbefalede startdosis på 8 mg (to 4 mg kapsler) ved kropsvægt < 60 kg og 12 mg (tre 4 mg kapsler) ved kropsvægt ≥ 60 kg, hvorefter dosis skal justeres yderligere på basis af individuel tolerabilitet.

Patienter med hypertension

Blodtrykket bør være velkontrolleret før behandling med lenvatinib, og det bør overvåges regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Patienter med nedsat leverfunktion

DTC

Der kræves ingen justering af startdosis på basis af leverfunktionen hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion er den anbefalede startdosis 14 mg én gang dagligt. Yderligere dosisjusteringer kan være nødvendige på basis af individuel tolerabilitet. Se også pkt. 4.8.

HCC

Hos patientpopulationer, der var indskrevet i HCC-studiet, var dosisjustering ikke nødvendig på basis af leverfunktion hos de patienter, som havde let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). De meget begrænsede tilgængelige data er ikke tilstrækkelige til at tillade en anbefaling af dosis hos HCC-patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Tæt monitorering af overordnet sikkerhed anbefales hos disse patienter (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Lenvatinib er ikke blevet studeret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) og anbefales ikke til brug hos disse patienter.

EC

Der foreligger begrænsede data om kombinationen af lenvatinib og pembrolizumab hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kræves ingen justering af startdosis af kombinationen på basis af leverfunktionen hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion er den anbefalede startdosis af lenvatinib 10 mg én gang dagligt. Se produktresuméet til pembrolizumab for oplysninger

om dosering til patienter med nedsat leverfunktion. Yderligere dosisjusteringer kan være nødvendige på basis af individuel tolerabilitet.

Patienter med nedsat nyrefunktion

DTC

Der kræves ingen justering af startdosis på basis af nyrefunktionen hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er den anbefalede startdosis 14 mg én gang dagligt. Yderligere dosisjusteringer kan være nødvendige på basis af individuel tolerabilitet. Patienter med nyresygdom i slutstadiet blev ikke undersøgt. Derfor anbefales anvendelse af lenvatinib ikke til disse patienter (se pkt. 4.8).

HCC

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af nyrefunktion hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. De tilgængelige data tillader ikke en anbefaling af dosis hos HCC-patienter med svært nedsat nyrefunktion.

EC

Der kræves ingen justering af startdosis på basis af nyrefunktionen hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er den anbefalede startdosis 10 mg lenvatinib én gang dagligt. Se produktresuméet til pembrolizumab for oplysninger om dosering til patienter med nedsat nyrefunktion. Yderligere dosisjusteringer kan være nødvendige på basis af individuel tolerabilitet. Patienter med nyresygdom i slutstadiet er ikke blevet undersøgt. Derfor anbefales anvendelse af lenvatinib ikke til disse patienter.

Ældre population

Ingen dosisjustering af startdosis er nødvendig på basis af alderen. Der foreligger kun begrænsede data for anvendelsen hos patienter i alderen ≥ 75 år (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Lenvatinibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til < 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Lenvatinib bør ikke anvendes til børn i alderen under 2 år på grund af problemstillinger identificeret i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Race

Ingen dosisjustering af startdosis er nødvendig på basis af racen (se pkt. 5.2). Der foreligger begrænsede data om anvendelsen hos patienter af anden etnisk oprindelse end kaukasisk eller asiatisk (se pkt. 4.8).

Administration

Lenvatinib er til oral anvendelse. Kapslerne skal tages på omtrent samme tidspunkt hver dag, med eller uden mad (se pkt. 5.2). Plejepersonale må ikke åbne kapsler for at undgå gentagen eksponering for indholdet i kapslen.

Lenvatinib-kapsler kan synkes hele sammen med vand eller administreres som en suspension, som klargøres ved at opløse hele kapslen/kapslerne i vand, æblejuice eller mælk. Suspensionen kan administreres oralt eller ved hjælp af en ernæringssonde. Hvis suspensionen administreres ved hjælp af

en ernæringssonde, skal den klargøres med vand (se pkt. 6.6 vedrørende klargøring og administration af suspension).

Hvis lenvatinib-suspensionen ikke bruges umiddelbart efter klargøring, kan den opbevares i en beholder med låg på køl ved 2 °C til 8 °C i højst 24 timer. Når suspensionen fjernes fra køleskabet, skal den rystes i ca. 30 sekunder inden brug. Hvis suspensionen ikke administreres inden for 24 timer, skal den kasseres.

For oplysninger om anvendelse i kombination med pembrolizumab se produktresuméet til pembrolizumab.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypertension

Der er blevet rapporteret om hypertension hos patienter i behandling med lenvatinib, der sædvanligvis opstod tidligt i behandlingsforløbet (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal være velkontrolleret før behandling med lenvatinib og hvis patienterne vides at have hypertension, skal de være på en stabil dosis i antihypertensiv behandling i mindst 1 uge før behandling med lenvatinib. Der er rapporteret om alvorlige komplikationer ved dårligt kontrolleret hypertension, herunder aortadissektion. Tidlig detektion og effektiv behandling af hypertension er vigtig for at minimere behovet for dosisafbrydelser og dosisreduktioner af lenvatinib. Antihypertensive midler skal startes så snart et forhøjet blodtryk er blevet bekræftet. Blodtrykket bør overvåges efter 1 uges behandling med lenvatinib, og derefter hver 2. uge i løbet af de første 2 måneders behandling, og derefter månedligt. Valget af antihypertensiv behandling bør justeres individuelt til patientens kliniske omstændigheder, og følge standard medicinsk praksis. For patienter som tidligere var normotensive bør der startes monoterapi med et middel fra en af de antihypertensive klasser ved observation af forhøjet blodtryk. For de patienter, der allerede får et antihypertensivt lægemiddel, kan dosis af det aktuelle stof hvis relevant øges, eller en eller flere stoffer fra en anden klasse af antihypertensiva bør tilføjes. Når det er nødvendigt, kan hypertension behandles som anbefalet i tabel 5.

Tabel 5 Anbefalet behandling af hypertension

Blodtryksniveau	Anbefalet handling
Systolisk blodtryk \geq 140 mmHg op til $<$ 160 mmHg eller diastolisk blodtryk \geq 90 mmHg op til $<$ 100 mmHg	Fortsæt lenvatinib, og påbegynd antihypertensiv behandling, hvis patienten ikke allerede får det ELLER Fortsæt med lenvatinib og forhøj dosis af den aktuelle antihypertensive behandling eller påbegynd yderligere antihypertensiv behandling
Systolisk blodtryk \geq 160 mmHg eller diastolisk blodtryk \geq 100 mmHg, trods optimal antihypertensiv behandling	1. Afbryd lenvatinib 2. Når systolisk blodtryk \leq 150 mmHg, diastolisk blodtryk \leq 95 mmHg, og patienten har været på en stabil dosis af antihypertensiv behandling i mindst 48 timer, skal lenvatinib genoptages med en reduceret dosis (se pkt. 4.2)

Blodtryksniveau	Anbefalet handling
Livstruende konsekvenser (malign hypertension, neurologisk funktionsforstyrrelse eller hypertensiv krise)	Akut intervention er indiceret. Seponer lenvatinib, og påbegynd passende medicinsk behandling.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med lenvatinib bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Proteinuri

Der er blevet rapporteret om proteinuri hos patienter i behandling med lenvatinib, hvilket sædvanligvis opstod tidligt i behandlingsforløbet (se pkt. 4.8). Urinprotein bør overvåges regelmæssigt. Hvis proteinuri $\geq 2+$ detekteres med urinstix, kan det være nødvendigt med dosisafbrydelser, -justeringer eller -seponering (se pkt. 4.2). Der er blevet rapporteret om tilfælde af nefrotisk syndrom hos patienter, som fik lenvatinib. Lenvatinib bør seponeres i tilfælde af nefrotisk syndrom.

Hepatotoksicitet

Ved DTC omfattede de mest almindeligt rapporterede leverrelaterede bivirkninger hos patienter i behandling med lenvatinib forhøjelser i niveauet af alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin i blodet. Der er blevet rapporteret om leversvigt og akut hepatitis ($< 1\%$, se pkt. 4.8) hos patienter med DTC i behandling med lenvatinib. Tilfældene med leversvigt blev generelt rapporteret hos patienter med progressive levermetastaser.

Hos HCC-patienter, der blev behandlet med lenvatinib i REFLECT-undersøgelsen, blev leverrelaterede bivirkninger inklusive hepatisk encefalopati og nedsat leverfunktion (herunder dødelige tilfælde) rapporteret med en højere frekvens (se pkt. 4.8) sammenlignet med patienter i behandling med sorafenib. Patienter med alvorligst nedsat leverfunktion og/eller større tumorbyrde i leveren ved baseline havde en større risiko for at udvikle hepatisk encefalopati og nedsat leverfunktion. Hepatisk encefalopati forekom også oftere hos patienter på 75 år og derover. Omtrent halvdelen af hændelserne med nedsat leverfunktion og en tredjedel af hændelserne med hepatisk encefalopati blev rapporteret hos patienter med sygdomsprogression.

Data hos HCC-patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er meget begrænsede, og der foreligger aktuelt ingen data vedrørende HCC-patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Da lenvatinib hovedsageligt elimineres ved hepatisk metabolisme, kan en stigning i eksponering hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion forventes.

Hos patienter med EC i behandling med lenvatinib og pembrolizumab var forhøjelser i niveauet af alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) de mest almindeligt rapporterede leverrelaterede bivirkninger. Der er blevet rapporteret om leversvigt og hepatitis ($< 1\%$, se pkt. 4.8) hos patienter med EC i behandling med lenvatinib og pembrolizumab.

Det anbefales at overvåge den overordnede sikkerhed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion nøje (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2). Der bør tages leverfunktionsprøver før behandlingen indledes, dernæst hver 2. uge i løbet af de første 2 måneder og derefter månedligt i løbet af behandlingen). Patienter med HCC skal monitoreres for forværring af leverfunktion inklusive hepatisk encefalopati. I tilfælde af hepatotoksicitet kan det være nødvendigt med dosisafbrydelser, dosisjusteringer eller seponering (se pkt. 4.2).

Nyresvigt og nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion og nyresvigt er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Den primære identificerede risikofaktor var dehydrering og/eller hypovolæmi, der skyldes mave-tarm-toksicitet. Mave-tarm-toksicitet bør behandles aktivt for at reducere risikoen for udvikling af nedsat nyrefunktion eller nyresvigt. Dosisafbrydelser, -justeringer eller -seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Hvis patienterne har svært nedsat nyrefunktion, bør den indledende dosis af lenvatinib justeres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Diarré

Diarré er blevet rapporteret hyppigt hos patienter i behandling med lenvatinib, sædvanligvis tidligt i behandlingsforløbet (se pkt. 4.8). Medicinsk behandling af diarré skal omgående iværksættes for at undgå dehydrering. Lenvatinib bør seponeres i tilfælde af vedvarende grad 4 diarré trods medicinsk behandling.

Hjertedysfunktion

Hjertesvigt (< 1 %) og nedsat venstre ventrikulær uddrivningsfraktion er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Patienterne bør overvåges for kliniske symptomer eller tegn på hjertedekompensation, da det kan være nødvendigt med dosisafbrydelser, -justeringer eller -seponering (se pkt. 4.2).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES, kaldes også RPLS, er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (< 1 %, se pkt. 4.8). PRES er en neurologisk sygdom, der kan vise sig som hovedpine, krampeanfald, letargi, konfusion, ændret psykisk funktion, blindhed og andre visuelle eller neurologiske forstyrrelser. Let til svær hypertension kan være til stede. MR-scanning er nødvendig for at bekræfte diagnosen PRES. Passende forholdsregler bør tages for at kontrollere blodtrykket (se pkt. 4.4). Hos patienter med tegn eller symptomer på PRES kan det være nødvendigt med dosisafbrydelser, -justeringer eller seponering (se pkt. 4.2).

Arterie tromboembolier

Arteriel tromboemboli (cerebrovaskulært anfald, transitorisk iskæmisk anfald og myokardieinfarkt) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Lenvatinib er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har haft en arteriel tromboemboli inden for de seneste 6 måneder og bør derfor anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter. Der bør tages en beslutning om behandlingen efter en vurdering af den enkelte patients benefit/risk-forhold. Lenvatinib bør seponeres efter en arteriel trombotisk hændelse.

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende meget sikker kontraception, mens de tager lenvatinib og i 1 måned efter behandlingsophør (se pkt. 4.6). Det er på nuværende tidspunkt ukendt, om lenvatinib øger risikoen for tromboemboliske hændelser, når det kombineres med oral kontraception.

Blødning

Alvorlige tumorrelaterede blødninger, herunder dødelige blødningshændelser, er forekommet i kliniske studier og er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8). Ved overvågning efter markedsføring blev der hyppigere observeret alvorlige og dødelige karotidarterie-blødninger hos patienter med anaplastisk thyreoideakarcinom (ATC) end med DTC eller andre tumortyper. Graden af

tumorinvasion/infiltration af større blodkar (f.eks. karotidarterien) bør tages i betragtning på grund af den mulige risiko for svær blødning forbundet med svind/nekrose efter behandling med lenvatinib. Nogle tilfælde af blødning er opstået sekundært til tumorsvind og fisteldannelse, f.eks. trakeoøsofageale fistler. Tilfælde af dødelig intrakranial blødning er blevet rapporteret hos nogle patienter med eller uden hjernemetastaser. Blødning andre steder end hjernen (f.eks. trakealt, intraabdominalt, i lunge) er også blevet rapporteret. Et letalt tilfælde af hepatisk tumorblødning hos en patient med HCC er rapporteret.

Screening for og efterfølgende behandling af øsofageale åreknuder hos patienter med levercirrose skal udføres som standardbehandling, før der indledes behandling med lenvatinib.

I tilfælde af blødning kan det være nødvendigt med dosisafbrydelser, -justeringer eller -seponering (se pkt. 4.2, tabel 3).

Mave-tarm-perforation og fisteldannelse

Mave-tarm-perforation eller fistel er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). I de fleste tilfælde opstod mave-tarm-perforation og fistel hos patienter med risikofaktorer, såsom tidligere kirurgi eller strålebehandling. I tilfælde af mave-tarm-perforation eller fistel kan det være nødvendigt med dosisafbrydelser, -justeringer eller seponering (se pkt. 4.2).

Fistel uden for mave-tarm-kanalen

Patienter kan have en øget risiko for udvikling af fistler, når de behandles med lenvatinib. Tilfælde af fisteldannelse eller forstørrelse, der omfatter andre kropsområder end maven eller tarmen, er observeret i kliniske studier og efter markedsføring (f.eks. trakeal, trakeoøsofageal, øsofageal og kutan fistel samt fistel i de kvindelige kønsorganer). Pneumothorax er ligeledes blevet rapporteret med og uden tydelig evidens for en bronkopleural fistel. Nogle rapporter om fistler og pneumothorax opstod i forbindelse med tumorregression eller -nekrose. Tidligere kirurgi og strålebehandling kan være medvirkende risikofaktorer. Lungemetastaser kan også øge risikoen for pneumothorax. Lenvatinib må ikke startes hos patienter med fistel for at undgå forværring, og lenvatinib skal seponeres permanent hos patienter med øsofageal eller trakeobronkial involvering og alle grad 4 fistler (se pkt. 4.2). Der foreligger begrænset information om dosisafbrydelse eller -reduktion til behandling af andre hændelser, men der blev observeret en forværring i nogle tilfælde, og der bør udvises forsigtighed. Lenvatinib kan som andre stoffer i den samme klasse påvirke sårhelingsprocessen negativt.

Forlængelse af QT-intervallet

Forlængelse af QT/QTc-intervallet er blevet rapporteret med en større forekomst hos patienter i behandling med lenvatinib end hos patienter i placebobehandling (se pkt. 4.8). Elektrokardiogrammer bør overvåges ved baseline og regelmæssigt i løbet af behandlingen hos alle patienter, særligt hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, kongestivt hjertesvigt, bradyarytmier og patienter, der tager lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, herunder Klasse Ia eller III antiarytmika. Lenvatinib skal afbrydes i tilfælde af, at der udvikles en forlængelse af QT-intervallet > 500 ms. Lenvatinib bør genoptages med en reduceret dosis, når QTc-forlængelsen har fortaget sig til < 480 ms eller baseline.

Elektrolytforstyrrelser, såsom hypokaliæmi, hypocalcæmi eller hypomagnesæmi, øger risikoen for QT-forlængelse. Derfor bør elektrolytanomalier overvåges og korrigeres hos alle patienter, før de starter behandlingen. Elektrolytter (magnesium, kalium og calcium) bør monitoreres periodisk i løbet af behandlingen. Calciumniveauet i blodet bør overvåges mindst månedligt, og calcium skal erstattes efter behov i løbet af behandlingen med lenvatinib. Lenvatinib-dosis bør afbrydes eller dosisjusteres efter behov afhængig af sværhedsgraden, tilstedeværelsen af EKG-ændringer og vedvarende hypocalcæmi.

Hæmning af undertrykkelse af thyreoideastimulerende hormon/thyreoideadysfunktion

Der er blevet rapporteret hypothyreoidisme hos patienter i behandling med lenvatinib (se pkt. 4.8). Thyreoideafunktionen bør overvåges før behandlingen med lenvatinib indledes og periodisk i løbet af hele behandlingen. Hypothyreoidisme bør behandles i henhold til standard medicinsk praksis for at opretholde en eutyroid tilstand.

Lenvatinib hæmmer eksogen thyreoideaundertrykkelse (se pkt. 4.8). Niveaue af thyreoideastimulerende hormon (TSH) bør overvåges regelmæssigt, og thyroide erstatningsbehandling bør justeres, så der opnås passende TSH-niveauer, i henhold til patientens terapeutiske mål.

Komplikationer ved sårheling

Der er ikke udført formelle studier af lenvatinibs indvirkning på sårheling. Der er rapporteret om nedsat sårheling hos patienter, som fik lenvatinib. Midlertidig afbrydelse af lenvatinib bør overvejes hos patienter, der skal igennem større kirurgiske indgreb. Der er begrænset klinisk erfaring med tidspunktet for genoptagelse af lenvatinib efter et større kirurgisk indgreb. Derfor skal beslutningen om at genoptage lenvatinib efter et større kirurgisk indgreb baseres på en klinisk vurdering af tilstrækkelig sårheling.

Osteonekrose af kæben (ONJ)

Der er indberettet tilfælde af ONJ hos patienter, der blev behandlet med lenvatinib. Nogle tilfælde blev indberettet hos patienter, der havde modtaget tidligere eller samtidig behandling med antiresorptiv knogleterapi og/eller andre angiogenese-hæmmere, f.eks. bevacizumab, TKI, mTOR-hæmmere. Der skal derfor udvises forsigtighed, når lenvatinib anvendes enten samtidigt eller sekventielt med antiresorptiv behandling og/eller andre angiogenese-hæmmere.

Invasive tandprocedurer er en identificeret risikofaktor. Før behandling med lenvatinib skal en tandundersøgelse og hensigtsmæssig forebyggende tandpleje overvejes. Hos patienter, der tidligere har modtaget eller modtager intravenøse bisfosfonater, skal invasive tandprocedurer så vidt muligt undgås (se pkt. 4.8).

Specielle populationer

Der foreligger begrænsede data for patienter med anden etnisk oprindelse end kaukasisk eller asiatisk og hos patienter i alderen ≥ 75 år. Lenvatinib bør anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter, i lyset af den reducerede tolerabilitet af lenvatinib hos asiatiske og ældre patienter (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen data for anvendelsen af lenvatinib umiddelbart efter sorafenib eller andre anticancer-behandlinger, og der kan være en mulig risiko for additive toksiciteter, medmindre der er en tilstrækkelig udvaskningsperiode mellem behandlingerne. Den minimale udvaskningsperiode i kliniske studier var på 4 uger.

Patienter med ECOG PS ≥ 2 blev ekskluderet fra kliniske studier (bortset fra thyreoideakarcinom).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på lenvatinib

Kemoterapeutika

Samtidig administration af lenvatinib, carboplatin og paclitaxel har ingen signifikant påvirkning af farmakokinetikken for nogen af disse 3 stoffer.

Lenvatinibs virkning på andre lægemidler

Et klinisk studie af lægemiddelinteraktion hos cancerpatienter viste, at plasmakoncentrationerne af midazolam (et følsomt CYP3A- og Pgp-substrat) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af lenvatinib. Der forventes derfor ingen signifikant lægemiddelinteraktion mellem lenvatinib og andre CYP3A4/Pgp-substrater.

Oral kontrception

Det er aktuelt ukendt, om lenvatinib kan reducere virkningen af hormonal kontrception, og derfor skal kvinder, der anvender oral hormonal antikonception, tilføje en barrieremetode (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal undgå at blive gravide og anvende meget sikker kontrception, mens de er i behandling med lenvatinib og i mindst en måned efter behandlingsophør. Det er aktuelt ukendt, om lenvatinib kan reducere virkningen af hormonal kontrception, og derfor skal kvinder, der anvender oral hormonal kontrception, tilføje en barrieremetode.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af lenvatinib til gravide kvinder. Lenvatinib var embryotoksisk og teratogent ved administration til rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Lenvatinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt, og først efter en nøje afvejning af moderens behov og risikoen for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om lenvatinib udskilles i human mælk. Lenvatinib og dets metabolitter udskilles i rottemælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte eller spædbørn kan ikke udelukkes, og derfor er lenvatinib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Virkningerne hos mennesker er ukendte. Der er imidlertid blevet observeret testikeltoksicitet og ovarietoksicitet hos rotter, hunde og aber (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lenvatinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af bivirkninger som træthed og svimmelhed. Patienter, der oplever sådanne symptomer, bør udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøjer eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt af sikkerhedsprofilen

DTC

De hyppigst rapporterede bivirkninger (der forekom hos ≥ 30 % af patienterne) er hypertension (68,6 %), diarré (62,8 %), nedsat appetit (51,5 %), vægttab (49,1 %), træthed (45,8 %), kvalme (44,5 %), proteinuri (36,9 %), stomatitis (35,8 %), opkastning (34,5 %), dysfoni (34,1 %), hovedpine (34,1 %) og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPE) (32,7 %). Hypertension og proteinuri havde en tendens til at forekomme tidligt i behandlingen med lenvatinib (se pkt. 4.4 og 4.8). Hovedparten af

grad 3 til 4 bivirkninger forekom i løbet af de første 6 måneders behandling, undtagen diarré som forekom i løbet af hele behandlingen, og vægttab, der havde en tendens til at akkumulere med tiden.

De vigtigste alvorlige bivirkninger var nyresvigt og nedsat nyrefunktion (2,4 %), arteriel tromboemboli (3,9 %), hjertesvigt (0,7 %), intrakranial tumorbldning (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), leversvigt (0,2 %) og arteriel tromboemboli (cerebrovaskulært anfald (1,1 %), transitorisk iskæmisk anfald (0,7 %) og myokardieinfarkt (0,9 %).

Hos 452 patienter med RAI-refraktært DTC var dosisreduktion og seponering de udførte handlinger for en bivirkning hos hhv. 63,1 % og 19,5 % af patienterne. Bivirkninger, der mest almindeligt førte til dosisreduktioner (hos ≥ 5 % af patienterne), var hypertension, proteinuri, diarré, træthed, PPE, vægttab og nedsat appetit. Bivirkninger, der mest almindeligt førte til seponering af lenvatinib, var proteinuri, asteni, hypertension, cerebrovaskulært anfald, diarré og lungeemboli.

HCC

De hyppigst rapporterede bivirkninger (forekom hos ≥ 30 % af patienterne) er hypertension (44,0 %), diarré (38,1 %), nedsat appetit (34,9 %), træthed (30,6 %) og vægttab (30,4 %),

De vigtigste alvorlige bivirkninger var leversvigt (2,8 %), hepatisk encefalopati (4,6), øsofageal åreknudeblødning (1,4 %), cerebral blødning (0,6 %), arteriel tromboembolisk hændelse (2,0 %) inklusive myokardieinfarkt (0,8 %), cerebralt infarkt (0,4 %) og cerebrovaskulært anfald (0,4 %) og hændelser med nyresvigt/-forringelser (1,4 %). Der var en højere forekomst af nedsat neutrofil-tal hos patienter med HCC (8,7 %) på lenvatinib end hos andre ikke-HCC tumortyper (1,4 %), hvilket ikke var forbundet med infektion, sepsis eller bakteriel peritonitis.

Hos 496 patienter med HCC var dosisreduktion (afbrydelse eller reduktion) og seponering de udførte handlinger for en bivirkning hos henholdsvis 62,3 % og 20,2 % af patienterne. Bivirkninger, der mest almindeligt førte til dosisreduktioner (hos ≥ 5 % af patienterne), var nedsat appetit, diarré, proteinuri, hypertension, træthed, PPE og nedsat trombocytal. Bivirkninger, der mest almindeligt førte til seponering af lenvatinib var hepatisk encefalopati, træthed, øget bilirubin i blodet, proteinuri og leversvigt.

EC

Sikkerheden ved Lenvatinibs i kombination med pembrolizumab er blevet evalueret hos 530 patienter med fremskreden EC, som fik 20 mg lenvatinib én gang dagligt og 200 mg pembrolizumab hver 3. uge. De mest almindelige bivirkninger (der forekom hos ≥ 20 % af patienterne) var hypertension (63 %), diarré (57 %), hypothyroidisme (56 %), kvalme (51 %), nedsat appetit (47 %), opkastning (39 %), træthed (38 %), vægtreduktion (35 %), artralgi (33 %), proteinuri (29 %), obstipation (27 %), hovedpine (27 %), urinvejsinfektion (27 %), dysfoni (25 %), abdominalsmerter (23 %), asteni (23 %), palmar-plantar erytrodysesthesisyndrom (23 %), stomatitis (23 %), anæmi (22 %) og hypomagnesæmi (20 %).

De mest almindelige svære (grad ≥ 3) bivirkninger (der forekom hos ≥ 5 % af patienterne) var hypertension (37,2 %), vægttab (9,1 %), diarré (8,1 %), forhøjet lipase (7,7 %), nedsat appetit (6,4 %), asteni (6 %), træthed (6 %), hypokaliæmi (5,7 %), anæmi (5,3 %) og proteinuri (5,1 %).

Seponering af lenvatinib forekom hos 30,6 % af patienterne, og seponering af både lenvatinib og pembrolizumab forekom hos 15,3 % af patienterne som følge af en bivirkning. De mest almindelige bivirkninger (der forekom hos ≥ 1 % af patienterne), som førte til seponering af lenvatinib, var hypertension (1,9 %), diarré (1,3 %), asteni (1,3 %), nedsat appetit (1,3 %), proteinuri (1,3 %) og vægttab (1,1 %).

Afbrydelse af behandling med lenvatinib som følge af en bivirkning forekom hos 63,2 % af patienterne. Afbrydelse af behandling med lenvatinib og pembrolizumab som følge af en bivirkning forekom hos 34,3 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (der forekom hos ≥ 5 % af

patienterne), som førte til afbrydelse af lenvatinib, var hypertension (12,6 %), diarré (11,5 %), proteinuri (7,2 %), opkastning (7 %), træthed (5,7 %) og nedsat appetit (5,7 %).

Dosisreduktion af lenvatinib som følge af bivirkninger forekom hos 67,0 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger (der forekom hos ≥ 5 % af patienterne), som førte til dosisreduktion af lenvatinib, var hypertension (16,2 %), diarré (12,5 %), palmar-plantar erythrodysestesisyndrom (9,1 %), træthed (8,7 %), proteinuri (7,7 %), nedsat appetit (6,6 %), kvalme (5,5 %), asteni (5,1 % og væggtab (5,1 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen for lenvatinib som monoterapi er baseret på data fra 452 DTC-patienter og 496 HCC-patienter, hvilket kun giver mulighed for at karakterisere almindelige bivirkninger hos patienter med DTC og HCC. De bivirkninger, der er anført i dette punkt, er baseret på sikkerhedsdata for både DTC- og HCC-patienter (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen for lenvatinib som kombinationsterapi er baseret på data fra 530 EC-patienter, som blev behandlet med lenvatinib i kombination med pembrolizumab (se pkt. 5.1).

Bivirkninger observeret i kliniske studier med DTC, HCC og EC og rapporteret ved anvendelse af lenvatinib efter markedsføring er opstillet i tabel 6. Hyppighedsgraden for bivirkninger repræsenterer det mest konservative estimat af hyppighed fra de individuelle populationer. Bivirkninger med kendt forekomst ved komponenter af lenvatinib eller komponenter af kombinationsbehandling, der gives alene, kan opstå under behandling med en kombination af disse lægemidler, selvom disse bivirkninger ikke er blevet rapporteret i kliniske studier med kombinationsbehandling.

Yderligere sikkerhedsoplysninger vedrørende kombinationsbehandling med lenvatinib fremgår af produktresuméet til den pågældende komponent i kombinationsbehandlingen (pembrolizumab).

Hyppighederne defineres som:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($1/1.000$ til $< 1/100$)
- Sjælden ($1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Meget sjælden ($< 1/10.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt frekvenskategori er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Tabel 6 Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med lenvatinib[§]

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig	Urinvejsinfektion	Urinvejsinfektion
Ikke almindelig	Perianal absces	Perianal absces
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig	Trombocytopeni ^{a,‡} Lymfopeni ^{a,‡} Leukopeni ^{a,‡} Neutropeni ^{a,‡}	Trombocytopeni ^{a,‡} Lymfopeni ^{a,‡} Leukopeni ^{a,‡} Neutropeni ^{a,‡} Anæmi
Ikke almindelig	Miltinfarkt	

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Det endokrine system		
Meget almindelig	Hypothyroidisme	Hypothyroidisme
	Forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet* [‡]	Forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet* Hyperthyroidisme
Almindelig		Binyreinsufficiens
Ikke almindelig	Binyreinsufficiens	
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig	Hypocalcæmi* [‡]	Hypocalcæmi* [‡] Hypokaliæmi [‡]
	Hypokaliæmi [‡] Hyperkolesterolæmi ^{b, ‡} Hypomagnesæmi ^{b, ‡}	Hyperkolesterolæmi ^{b, ‡}
	Vægttab	Hypomagnesæmi ^{b, ‡}
	Nedsat appetit	Vægttab Nedsat appetit
Almindelig	Dehydrering	Dehydrering
Psykiske forstyrrelser		
Meget almindelig	Søvnløshed	
Almindelig		Søvnløshed
Nervesystemet		
Meget almindelig	Svimmelhed	Svimmelhed
	Hovedpine	Hovedpine
	Dysgeusi	Dysgeusi
Almindelig	Cerebrovaskulært anfald [†]	
Ikke almindelig	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
	Monoparese	Cerebrovaskulær hændelse [†]
	Transitorisk iskæmisk anfald	Monoparese
		Transitorisk iskæmisk anfald
Hjerte		
Almindelig	Myokardieinfarkt ^{c, †}	Forlænget elektrokardiogram-QT
	Hjertesvigt	
	Forlænget elektrokardiogram-QT	
	Reduceret uddrivningsfraktion	
Ikke almindelig		Myokardieinfarkt ^{c, †}
		Hjertesvigt
		Reduceret uddrivningsfraktion
Vaskulære sygdomme		
Meget almindelig	Blødning ^{d, *, †}	Blødning ^{d, *, †}
	Hypertension ^{c, *} Hypotension	Hypertension ^{c, *}
Almindelig		Hypotension
Ikke kendt	Aneurismer og arterielle dissektioner	

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig	Dysfoni	Dysfoni
Almindelig	Lungeemboli [†]	Lungeemboli [†]
Ikke almindelig	Pneumothorax	Pneumothorax
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig	Diarré	Diarré
	Mave-tarm- og abdominalsmerter ^f	Mave-tarm- og abdominalsmerter ^f
	Opkastning	Opkastning
	Kvalme	Kvalme
	Oral inflammation ^g	Oral inflammation ^g
	Orale smerter ^h	Orale smerter ^h
	Obstipation	Obstipation
	Dyspepsi	Mundtørhed
	Mundtørhed Forhøjet lipase [‡] Forhøjet amylase [‡]	Forhøjet lipase Forhøjet amylase [‡]
Almindelig	Anal fistel	Pancreatitis ⁱ
	Flatulens	Flatulens
	Mave-tarm-perforation	Dyspepsi
		Colitis
	Mave-tarm-perforation	
Ikke almindelig	Pancreatitis ⁱ Colitis	Anal fistel
Lever og galdeveje		
Meget almindelig	Forhøjet niveau af bilirubin i blodet ^{j,*,*‡} Hypoalbuminæmi ^{j,*,*‡} Forhøjet niveau af alaninaminotransferase ^{*,‡}	Forhøjet niveau af bilirubin i blodet ^{j,*,*‡} Hypoalbuminæmi ^{j,*,*‡} Forhøjet niveau af alaninaminotransferase ^{*,‡}
	Forhøjet niveau af aspartataminotransferase ^{*,‡} Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet [‡] Forhøjet niveau af gamma-glutamyltransferase	Forhøjet niveau af aspartataminotransferase ^{*,‡} Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet [‡]
Almindelig	Leversvigt ^{k,*,*†}	Kolecystitis
	Hepatisk encefalopati ^{l,*,*†}	Unormal leverfunktion
	Unormal leverfunktion	
	Kolecystitis	Forhøjet niveau af gamma-glutamyltransferase
Ikke almindelig	Hepatocellulær skade/hepatitis ^m	Leversvigt ^{k,*,*†} Hepatisk encefalopati ^{l,†}
		Hepatocellulær skade/hepatitis ^m
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom
	Udslæt	Udslæt
	Alopeci	
Almindelig	Hyperkeratose	Alopeci
Ikke almindelig		Hyperkeratose

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Meget almindelig	Rygsmarter	Rygsmarter
	Artralgi	Artralgi
	Myalgi	Myalgi
	Smerter i ekstremiteter	Smerter i ekstremiteter
	Smerter i knogler, led og muskler	
Almindelig		Smerter i knogler, led og muskler
Ikke almindelig	Osteonekrose af kæben	
Nyrer og urinveje		
Meget almindelig	Proteinuri*	Proteinuri*
	Forhøjet niveau af kreatinin i blodet [‡]	Forhøjet niveau af kreatinin i blodet [‡]
Almindelig	Nyresvigt ^{n, *, †}	Nyresvigt ^{n, *, †}
	Nedsat nyrefunktion*	
	Forhøjet niveau af urinstof i blodet	
Ikke almindelig	Nefrotisk syndrom	Nedsat nyrefunktion* Forhøjet niveau af urinstof i blodet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig	Træthed	Træthed
	Asteni	Asteni
	Perifert ødem	Perifert ødem
Almindelig	Utilpashed	Utilpashed
Ikke almindelig	Nedsat heling	Nedsat heling
Ikke kendt	Fistel ^o uden for mave-tarmkanalen	

[§]: Bivirkningsfrekvenser, der er vist i tabel 6, kan muligvis ikke fuldt ud tilskrives lenvatinib alene, men kan indeholde bidrag fra den underliggende sygdom eller fra andre lægemidler, som anvendes i en kombination.

*: Se pkt. 4.8, Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for en yderligere karakterisering.

[†]: Omfatter tilfælde med dødelig udgang.

[‡]: Hyppighed er baseret på laboratedata.

Følgende termer er blevet kombineret:

- a: Trombocytopeni omfatter trombocytopeni og et nedsat antal trombocytter. Neutropeni omfatter neutropeni og nedsat neutrocyttal. Leukopeni omfatter leukopeni og et nedsat antal hvide blodlegemer. Lymfopeni omfatter lymfopeni og et nedsat antal lymfocytter.
- b: Hypomagnesæmi omfatter hypomagnesæmi og et nedsat niveau af magnesium i blodet. Hyperkolesterolæmi omfatter hyperkolesterolæmi og et forhøjet niveau af kolesterol i blodet.
- c: Myokardieinfarkt omfatter myokardieinfarkt og akut myokardieinfarkt.
- d: Inkluderer alle termer for blødning.
Termer for blødning, der forekom hos 5 eller flere patienter med DTC var: epistaxis, hæmoptyse, hæmaturi, kontusion, hæmatokesi, blødning fra tandkød, petekkier, lungeblødning, rektal blødning, blod i urinen, hæmatom og vaginalblødning.
Termer for blødning, der forekom hos 5 eller flere patienter med HCC var: epistaxis, hæmaturi, blødning fra tandkød, hæmoptyse, blødende esophagusvaricer, blødende hæmoroïder, blødning i munden, rektal blødning og øvre mave-tarmblødning.
Termer for blødning, der forekom hos 5 eller flere patienter med EC var: vaginalblødning.
- e: Hypertension omfatter: hypertension, hypertensiv krise, forhøjet diastolisk blodtryk, ortostatisk hypertension og forhøjet blodtryk.
- f: Mave-tarm- og abdominalblødning omfatter: abdominalt gener, abdominalsmerter, smerter i nedre del af abdomen, smerter i øvre del af abdomen, ømhed i abdomen, epigastrisk besvær og mave-tarm-smerter.
- g: Oral inflammation omfatter: aftøs stomatitis, aftøst sår, erosion i tandkødet, sår i tandkødet, blærer i mundslimhinden, stomatitis, glossitis, mundulcus og mukosal inflammation.
- h: Orale smerter omfatter: orale smerter, glossodyn, smerter i tandkødet, orofaryngeale gener, orofaryngeale smerter og gener i tungen.
- i: Pankreatitis omfatter: pankreatitis og akut pankreatitis.

- j: Forhøjet niveau af bilirubin i blodet omfatter: hyperbilirubinæmi, forhøjet bilirubin i blodet, gulsot og forhøjet konjugeret bilirubin. Hypoalbuminæmi omfatter hypoalbuminæmi og et nedsat niveau af albumin i blodet.
- k: Leversvigt omfatter: leversvigt, akut leversvigt og kronisk leversvigt.
- l: Hepatisk encefalopati omfatter: hepatisk encefalopati, leverkoma, metabolisk encefalopati og encefalopati.
- m: Hepatocellulær skade og hepatitis omfatter: lægemiddelinduceret leverskade, leversteatose og kolestatisk leverskade.
- n: Tilfælde af nyresvigt omfatter: akut prærenalt svigt, nyresvigt, akut nyresvigt, akut nyreskade og renal tubulær nekrose.
- o: Fistel uden for mave-tarm-kanalen omfatter tilfælde af fistler uden for maven og tarmen, såsom trakeal, trakeoesofageal, øsofageal fistel samt fistel i de kvindelige kønsorganer og kutan fistel.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypertension (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev hypertension (herunder hypertension, hypertensiv krise, forhøjet diastolisk blodtryk og forhøjet blodtryk) rapporteret hos 72,8 % af de lenvatinibbehandlede patienter og hos 16,0 % af patienterne i gruppen, der fik placebo. Den mediane tid til start hos lenvatinibbehandlede patienter var 16 dage. Reaktionen af grad 3 eller derover (herunder 1 reaktion af grad 4) forekom hos 44,4 % af de lenvatinibbehandlede patienter sammenlignet med 3,8 % af de placebobehandlede patienter. De fleste tilfælde blev bedre eller gik væk efter dosisafbrydelse eller -reduktion, hvilket forekom hos hhv. 13,0 % og 13,4 % af patienterne. Hos 1,1 % af patienterne førte hypertension til permanent behandlingsseponering.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev hypertension (inklusive hypertension, øget blodtryk, øget diastolisk blodtryk og ortostatisk hypertension) rapporteret hos 44,5 % af lenvatinib-behandlede patienter og grad 3 hypertension forekom hos 23,5 %. Mediantiden til indtræden var 26 dage. Flertallet af tilfælde kom sig efter afbrydelse eller reduktion af dosis, som forekom hos henholdsvis 3,6 % og 3,4 % af patienterne. En patient (0,2 %) seponerede lenvatinib på grund af hypertension.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev hypertension rapporteret hos 65 % af patienterne i lenvatinib plus pembrolizumab-gruppen. Reaktionen af grad 3 eller derover forekom hos 38,4 % af patienterne i lenvatinib plus pembrolizumab-gruppen. Mediantiden til indtræden i lenvatinib plus pembrolizumab-gruppen var 15 dage. Dosisafbrydelse, dosisreduktion og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 11,6 %, 17,7 % og 2,0 % af patienterne.

Proteinuri (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev proteinuri rapporteret hos 33,7 % af de lenvatinibbehandlede patienter og hos 3,1 % af patienterne i gruppen, der fik placebo. Den mediane tid til start var 6,7 uger. Grad 3 reaktioner forekom hos 10,7 % af de lenvatinibbehandlede patienter, og ikke hos nogen af de placebobehandlede patienter. De fleste tilfælde havde et udfald med bedring, eller reaktionen gik væk efter dosisafbrydelse eller -reduktion, hvilket forekom hos hhv. 16,9 % og 10,7 % af patienterne. Proteinuri førte til permanent behandlingsseponering hos 0,8 % af patienterne.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev proteinuri rapporteret hos 26,3 % af lenvatinib-behandlede patienter og grad 3 reaktioner forekom hos 5,9 %. Mediantiden til indtræden var 6,1 uger. Flertallet af tilfælde kom sig efter afbrydelse eller reduktion af dosis, som forekom hos henholdsvis 6,9 % og 2,5 % af patienterne. Proteinuri medførte permanent afbrydelse af behandlingen hos 0,6 % af patienterne.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev proteinuri rapporteret hos 29,6 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 5,4 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 34,5 dage. Dosisafbrydelse, dosisreduktion og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 6,2 %, 7,9 % og 1,2 % af patienterne.

Nyresvigt og nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) udviklede 5,0 % af patienterne nyresvigt, og 1,9 % udviklede nedsat nyrefunktion (3,1 % af patienterne havde en grad ≥ 3 hændelse med nyresvigt eller nedsat nyrefunktion). I placebogruppen udviklede 0,8 % af patienterne nyresvigt eller nedsat nyrefunktion (0,8 % var grad ≥ 3).

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) udviklede 7,1 % af lenvatinib-patienter et nyresvigt/en hændelse med svækkelse. Grad 3 eller værre reaktioner forekom hos 1,9 % af patienterne behandlet med lenvatinib.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) udviklede 18,2 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter en hændelse med nyresvigt/nedsat nyrefunktion. Reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 4,2 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 86,0 dage. Dosisafbrydelse, dosisreduktion og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 3,0 %, 1,7 % og 1,2 % af patienterne.

Hjertedysfunktion (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev der rapporteret en nedsat uddrivningsfraktion/hjertesvigt hos 6,5 % af patienterne (1,5 % var grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib og hos 2,3 % i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev der rapporteret hjertedysfunktion (inklusive kongestivt hjertesvigt, kardiogent shock og hjerte-lunge-svigt) hos 0,6 % af patienterne (0,4 % var grad ≥ 3) i den lenvatinib-behandlede gruppe.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev hjertedysfunktion rapporteret hos 1,0 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 0,5 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 112,0 dage. Dosisreduktion og seponering af lenvatinib forekom begge hos 0,2 % af patienterne.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) var der 1 hændelse med PRES (grad 2) i gruppen behandlet med lenvatinib og ingen rapporter i placebogruppen.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) var der en hændelse med PRES (grad 2) i den lenvatinib-behandlede gruppe.

Blandt 1.823 patienter behandlet med lenvatinib monoterapi i kliniske undersøgelser var der 5 tilfælde (0,3 %) af PRES (0,2 % var grad 3 eller 4), som alle fortog sig efter behandling og/eller dosisafbrydelse eller permanent seponering.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) var der én hændelse med PRES (grad 1) i den gruppe, der blev behandlet med lenvatinib plus pembrolizumab, hvor behandlingen med lenvatinib blev afbrudt.

Hepatotoksicitet (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) var de mest almindeligt rapporterede leverrelaterede bivirkninger hypoalbuminæmi (9,6 % lenvatinib *versus* 1,5 % placebo) og forhøjelser af leverenzymniveauerne, herunder forhøjelser i alaninaminotransferase (7,7 % lenvatinib *versus* 0 placebo), aspartataminotransferase (6,9 % lenvatinib *versus* 1,5 % placebo) og bilirubin i blodet (1,9 % lenvatinib *versus* 0 placebo). Den mediane tid til start af leverreaktioner hos lenvatinibbehandlede patienter var 12,1 uger. Leverrelaterede reaktioner af grad 3 eller derover (herunder 1 grad 5 tilfælde af leversvigt) fore hos 5,4 % af de lenvatinibbehandlede patienter sammenlignet med 0,8 % af de placebobehandlede patienter. Leverrelaterede reaktioner førte til dosisafbrydelser og -reduktioner hos hhv. 4,6 % og 2,7 % af patienterne og til permanent seponering hos 0,4 %.

Blandt 1.166 patienter i behandling med lenvatinib var der 3 tilfælde (0,3 %) af leversvigt, alle med dødelig udgang. Et tilfælde forekom hos en patient uden levermetastaser. Der var også et tilfælde af akut hepatitis hos en patient uden levermetastaser.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger med hepatotoksicitet bivirkninger forhøjelser af bilirubin i blodet (14,9 %), forhøjet aspartataminotransferase (13,7 %), forhøjet alaninaminotransferase (11,1 %), hypoalbuminæmi (9,2 %), hepatisk encefalopati (8 %), forhøjet gamma-glutamyltransferase (7,8 %) og forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (6,7 %). Mediantiden til indtræden af bivirkninger med hepatotoksicitet var 6,4 uger. Reaktioner med hepatotoksicitet af \geq grad 3 forekom hos 26,1 % af patienterne behandlet med lenvatinib. Leversvigt (herunder letale hændelser hos 12 patienter) forekom hos 3,6 % af patienterne (alle var \geq grad 3). Hepatisk encefalopati (inklusive letale hændelser hos 4 patienter) forekom hos 8,4 % af patienterne (5,5 % var \geq grad 3). Der var 17 (3,6 %) dødsfald på grund af hændelser med hepatotoksicitet i lenvatinib-armen og 4 (0,8 %) dødsfald i sorafenib-armen. Bivirkninger med hepatotoksicitet medførte dosisafbrydelser og dosisreduktioner hos henholdsvis 12,2 % og 7,4 % af lenvatinib-behandlede patienter og til permanent seponering hos 5,5 %.

På tværs af de kliniske studier, i hvilke 1327 patienter modtog lenvatinib monoterapi for andre indikationer end HCC, blev leversvigt (inklusive letale hændelser) rapporteret hos 4 patienter (0,3 %), leverskade hos 2 patienter (0,2 %), akut hepatitis hos 2 patienter (0,2 %) og hepatocellulær skade hos 1 patient (0,1 %).

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev hepatotoksicitet rapporteret hos 33,7 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 12,1 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 56,0 dage. Dosisafbrydelse, dosisreduktion og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 5,2 %, 3,0 % og 1,2 % af patienterne.

Arteriel tromboemboli (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev arterielle tromboemboliske hændelser rapporteret hos 5,4 % af de lenvatinibbehandlede patienter og hos 2,3 % af patienterne i gruppen, der fik placebo.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev arterielle tromboemboliske hændelser rapporteret hos 2,3 % af patienterne, der blev behandlet med lenvatinib.

Blandt 1.823 patienter behandlet med lenvatinib monoterapi i kliniske studier var der 10 tilfælde (0,45 %) af arteriel tromboemboli (5 tilfælde af myokardieinfarkt og 5 tilfælde af cerebrovaskulært anfald) med dødelig udgang.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev arteriel tromboemboli rapporteret hos 3,7 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 2,2 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 59,0 dage. Dosisafbrydelse og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 0,2 % og 2,0 % af patienterne.

Blødning (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev blødning rapporteret hos 34,9 % (1,9 % var grad ≥ 3) af de lenvatinibbehandlede patienter *versus* 18,3 % (3,1 % var grad ≥ 3) af de placebobehandlede patienter. Reaktioner, der opstod med en forekomst på $\geq 0,75$ % mere end placebo var: epistakse (11,9 %), hæmaturi (6,5 %), kontusion (4,6 %), blødning fra tandkød (2,3 %), hæmatochezi (2,3 %), rektalblødning (1,5 %), hæmatom (1,1 %), blødende hæmoroïder (1,1 %), laryngeal blødning (1,1 %), petekkier (1,1 %) og intrakranial tumorblødning (0,8 %). I dette studie var der 1 tilfælde af dødelig intrakranial blødning blandt 16 patienter, der fik lenvatinib og havde CNS-metastaser ved baseline.

Den mediane tid til første symptom hos lenvatinibbehandlede patienter var 10,1 uger. Der blev ikke observeret nogen forskelle mellem lenvatinib- og placebobehandlede patienter, hvad angår forekomsten af alvorlige reaktioner (3,4 % *versus* 3,8 %), reaktioner, der førte til for tidlig seponering (1,1 % *versus* 1,5 %), eller reaktioner, der førte til dosisafbrydelse (3,4 % *versus* 3,8 %) eller -reduktion (0,4 % *versus* 0).

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev blødning rapporteret hos 24,6 % af patienterne, og 5,0 % var grad ≥ 3 . Grad 3-reaktioner forekom hos 3,4 %, grad 4-reaktioner hos 0,2 %, og 7 patienter (1,5 %) havde en grad 5-reaktion inklusive hjerneblødning, øvre mave-tarm-blødning, tarmblødning og tumorblødning. Mediantiden til første indtræden var 11,9 uger. En hændelse med blødning

medførte dosisafbrydelse eller dosisreduktion hos henholdsvis 3,2 % og 0,8 % af patienterne og til seponering af behandlingen hos 1,7 % af patienterne.

På tværs af kliniske studier, i hvilke 1.327 patienter fik lenvatinib som monoterapi til andre indikationer end HCC, blev blødning af grad 3 eller derover rapporteret hos 2 % af patienterne, 3 patienter (0,32 %) havde en grad 4 blødning, og 8 patienter (0,4 %) havde en grad 5 reaktion, herunder arteriel blødning, hjerneblødning, intrakranial blødning, intrakranial tumorblødning, hæmatemese, melæna, hæmoptyse og tumorblødning.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev blødning rapporteret hos 24,4 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 3,0 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 65,0 dage. Dosisafbrydelse, dosisreduktion og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 1,7 %, 1,2 % og 1,7 % af patienterne.

Hypocalcæmi (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev hypocalcæmi rapporteret hos 12,6 % af de lenvatinibbehandlede patienter *versus* ingen tilfælde i placeboarmen. Den mediane tid til første symptom hos lenvatinibbehandlede patienter var 11,1 uger. Reaktioner af sværhedsgrad 3 eller 4 forekom hos 5,0 % af lenvatinibbehandlede patienter *versus* 0 placebobehandlede patienter. De fleste reaktioner gik væk efter støttebehandling uden dosisafbrydelse eller -reduktion, hvilket forekom hos hhv. 1,5 % og 1,1 % af patienterne. 1 patient med grad 4 hypocalcæmi seponerede behandlingen permanent.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev hypocalcæmi rapporteret hos 1,1 % af patienterne, hvor grad 3 reaktioner forekom hos 0,4 %. Dosisafbrydelse af lenvatinib på grund af hypocalcæmi forekom hos en forsøgsperson (0,2 %), og der var ingen dosisreduktioner eller seponeringer.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev hypocalcæmi rapporteret hos 3,9 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 1,0 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 148,0 dage. Der blev ikke rapporteret om modifikation af lenvatinibdosis.

Mave-tarm-perforation og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev hændelser med mave-tarm-perforation eller fistel rapporteret hos 1,9 % af de lenvatinibbehandlede patienter og hos 0,8 % af patienterne i gruppen, der fik placebo.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev hændelser med mave-tarm-perforation eller fistel rapporteret hos 1,9 % af de lenvatinib-behandlede patienter.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev hændelser med fisteldannelse rapporteret hos 2,5 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 2,5 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 117,0 dage. Seponering af lenvatinib forekom hos 1,0 % af patienterne. Hændelser med mave-tarm-perforation blev rapporteret hos 3,9 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 3,0 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 42 dage. Dosisafbrydelse og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 0,5 % og 3,0 % af patienterne.

Fistler uden for mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.4).

Anvendelsen af lenvatinib har været forbundet med tilfælde af fistler, herunder reaktioner med døden som følge. Rapporter om fistler, der involverer andre kropsområder end maven eller tarmen, blev observeret for forskellige indikationer. Reaktionerne blev rapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen, fra to uger til over 1 år fra lenvatinib blev påbegyndt, med en median latenstid på ca. 3 måneder.

Forlængelse af QT-intervallet (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev forlængelse af QT/QTc-intervallet rapporteret hos 8,8 % af de lenvatinibbehandlede patienter og hos 1,5 % af patienterne i gruppen, der fik placebo. Forekomsten af en forlængelse af QT-intervallet over 500 ms var 2 % hos de lenvatinibbehandlede patienter sammenlignet med ingen rapporter i gruppen, der fik placebo.

HCC

I fase III-REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev forlængelse af QT/QTc-intervallet rapporteret hos 6,9 % af de lenvatinib-behandlede patienter. Forekomsten af en forlængelse af QTcF-intervallet over 500 ms var 2,4 %.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev forlængelse af QT-intervallet rapporteret hos 3,9 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 0,5 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 115,5 dage. Dosisafbrydelse og dosisreduktion af lenvatinib forekom hos henholdsvis 0,2 % og 0,5 % af patienterne.

Forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) havde 88 % af alle patienter et niveau af TSH ved baseline, der var under eller lig med 0,5 mE/l. Hos patienterne med en normal TSH ved baseline blev der observeret en forhøjelse af niveauet af TSH over 0,5 mE/l efter baseline hos 57 % af de lenvatinibbehandlede patienter sammenlignet med 14 % af de placebobehandlede patienter.

HCC

I fase III REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) havde 89,6 % af patienterne et baseline niveau af TSH, der var under den øvre grænse for det normale. Forhøjelse af niveauet af TSH over den øvre grænse for det normale blev observeret efter baseline hos 69,6 % af de lenvatinib-behandlede patienter.

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev hypothyroidisme rapporteret hos 68,2 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter, og reaktioner af grad ≥ 3 forekom hos 1,2 % af patienterne. Mediantiden til indtræden var 62,0 dage. Dosisafbrydelse og dosisreduktion af lenvatinib forekom hos henholdsvis 2,2 % og 0,7 % af patienterne.

Forhøjet niveau af TSH i blodet blev rapporteret hos 12,8 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter; ingen patienter rapporterede reaktioner af grad ≥ 3 . Dosisafbrydelse af behandlingen med lenvatinib forekom hos 0,2 % af patienterne.

Diarré (se pkt. 4.4)

DTC

I det pivotale fase III SELECT-studie (se pkt. 5.1) blev diarré rapporteret hos 67,4 % af patienterne i gruppen behandlet med lenvatinib (9,2 % var grad ≥ 3) og hos 16,8 % af patienterne i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

HCC

I fase III REFLECT-studiet (se pkt. 5.1) blev diarré rapporteret hos 38,7 % af patienterne, der blev behandlet med lenvatinib (4,2 % var grad ≥ 3).

EC

I fase III-studiet 309 (se pkt. 5.1) blev diarré rapporteret hos 54,2 % af de lenvatinib plus pembrolizumab-behandlede patienter (7,6 % var grad ≥ 3). Dosisafbrydelse, dosisreduktion og seponering af lenvatinib forekom hos henholdsvis 10,6 %, 11,1 % og 1,2 % af patienterne.

Pædiatrisk population

I de pædiatriske studier 207, 216, 230 og 231 (se pkt. 5.1) stemte den overordnede sikkerhedsprofil for lenvatinib som enkeltstof eller i kombination med enten ifosfamid og etoposid eller everolimus overens med den, der blev observeret hos voksne, som blev behandlet med lenvatinib.

Hos patienter med recidiverende/refraktært osteosarkom blev der rapporteret pneumothorax med en højere hyppighed end den, der blev observeret hos voksne med DTC, HCC, RCC og EC. I studie 207 forekom pneumothorax hos 6 patienter (10,9 %), der blev behandlet med lenvatinib som enkeltstof, og hos 7 patienter (16,7 %), der blev behandlet med lenvatinib i kombination med ifosfamid og etoposid. Samlet set afbrød 2 patienter studiebehandlingen på grund af pneumothorax. I studie 230 blev der rapporteret pneumothorax hos 12 patienter (11 patienter [28,2 %], som blev behandlet med lenvatinib plus ifosfamid og etoposid, og hos 1 patient [2,6 %], som blev behandlet med ifosfamid og etoposid). I studie 216 blev pneumothorax rapporteret hos 3 patienter (4,7 %) med Ewings sarkom, rhabdomyosarkom (RMS) og Wilms' tumor. Alle 3 patienter havde lungemetastaser ved baseline. I studie 231 blev pneumothorax rapporteret hos 7 patienter (5,5 %) med spindelcelle-sarkom, udifferentieret sarkom, RMS, malign perifer nerveskedetumor, synovialt sarkom, spindelcelle-karcinom og malign ossificerende fibroid tumor. Alle 7 patienter havde lungemetastaser eller primær sygdom i brystvæggen eller pleurahulen ved baseline. I studie 216, 230 og 231 afbrød ingen patienter studiebehandlingen på grund af pneumothorax. Forekomsten af pneumothorax så ud til hovedsageligt at være forbundet med lungemetastaser og underliggende sygdom.

I den dosisbestemmende enkeltstofskohorte i studie 207 var de hyppigst (≥ 40 %) rapporterede bivirkninger nedsat appetit, diarré, hypothyreoidisme, opkastning, abdominalsmerter, pyreksi, hypertension og væggtab. I ekspansions-enkeltstofskohorten af patienter med recidiverende eller

refraktært osteosarkom var de hyppigst (≥ 40 %) rapporterede bivirkninger nedsat appetit, hovedpine, opkastning, hypothyreoidisme og proteinuri.

I den dosisbestemmende kombinationskohorte i studie 207 var de hyppigst (≥ 50 %) rapporterede bivirkninger opkastning, anæmi, kvalme, diarré, hypothyreoidisme, abdominalsmerter, artralgi, epistaxis, neutropeni, obstipation, hovedpine og smerter i ekstremiteter. I ekspansions-kombinationskohorten var de hyppigst (≥ 50 %) rapporterede bivirkninger anæmi, kvalme, nedsat antal hvide blodlegemer, diarré, opkastning og nedsat trombocytaltal.

I fase 1 (dosisbestemmende kombinationskohorte) i studie 216 var de hyppigst (≥ 40 %) rapporterede bivirkninger hypertension, hypothyreoidisme, hypertriglyceridæmi, abdominalsmerter og diarré, og i fase 2 (ekspansions-kombinationskohorte) var de hyppigst rapporterede (≥ 35 %) bivirkninger hypertriglyceridæmi, proteinuri, diarré, nedsat antal lymfocytter, nedsat antal hvide blodlegemer, forhøjet niveau af kolesterol i blodet, træthed og nedsat trombocytaltal.

I OLIE-studiet (studie 230) var de hyppigst (≥ 35 %) rapporterede bivirkninger hypothyreoidisme, anæmi, kvalme, nedsat trombocytaltal, proteinuri, opkastning, rygsmerter, febril neutropeni, hypertension, obstipation, diarré, nedsat neutrofil-tal og pyreksi.

I studie 231 var de hyppigst rapporterede (≥ 15 %) bivirkninger hypothyreoidisme, hypertension, proteinuri, nedsat appetit, diarré og nedsat trombocytaltal.

Andre specielle populationer

Eldre

DTC

Patienter i alderen ≥ 75 år havde en større tendens til grad 3 eller 4 hypertension, proteinuri, nedsat appetit og dehydrering.

HCC

Patienter i alderen ≥ 75 år havde en større tendens til hypertension, proteinuri, nedsat appetit, asteni, dehydrering, svimmelhed, utilpashed, perifert ødem, pruritus og hepatisk encefalopati. Hepatisk encefalopati forekom mere end to gange så hyppigt hos patienter i alderen ≥ 75 år (17,2 %) end hos dem < 75 år (7,1 %). Hepatisk encefalopati tenderede til at være forbundet med ugunstige sygdomskaraktistika ved baseline eller med brug af samtidig lægemiddel. Arterielle tromboemboliske hændelser forekom også med en forhøjet hyppighed i denne aldersgruppe.

EC

Patienter i alderen ≥ 75 år havde en større tendens til at få urinvejsinfektion og hypertension af grad ≥ 3 (≥ 10 % stigning i forhold til patienter i alderen < 65 år).

Køn

DTC

Kvinder havde en større forekomst af hypertension (herunder grad 3 eller 4 hypertension), proteinuri og PPE, og mænd havde en større forekomst af nedsat uddrivningsfraktion og mave-tarm-perforation og fisteldannelse.

HCC

Kvinder havde en højere forekomst af hypertension, træthed, EKG QT-forlængelse og alopecia. Mænd havde højere forekomst (26,5 %) af dysfoni end kvinder (12,3 %), vægttab og nedsat trombocytaltal. Leversvigt blev kun observeret hos mandlige patienter.

Etnisk oprindelse

DTC

Asiatiske patienter havde en større (≥ 10 % forskel) forekomst end kaukasiske patienter af perifert ødem, hypertension, træthed, PPE, proteinuri, stomatitis, trombocytopeni og myalgi, mens kaukasiske patienter havde en højere forekomst af diarré, vægttab, kvalme, opkastning, forstoppelse, asteni, abdominalsmerter, ekstremitetssmerter og mundtørhed. En større andel af asiatiske patienter fik en dosisreduktion af lenvatinib sammenlignet med kaukasiske patienter. Mediantiden til første dosisreduktion og den gennemsnitlige daglige dosis, der blev taget, var lavere hos asiatiske patienter end hos kaukasiske patienter.

HCC

Asiatiske patienter havde en højere forekomst end kaukasiske patienter af proteinuri, nedsat neutrocyttal, nedsat trombocytaltal, nedsat antal hvide blodlegemer og PPE, mens kaukasiske patienter havde en højere forekomst af træthed, hepatisk encefalopati, akut nyreskade, angst, asteni, kvalme, trombocytopeni, og opkastning.

EC

Asiatiske patienter havde en højere forekomst (≥ 10 forskel) end kaukasiske patienter af anæmi, utilpashed, nedsat neutrofilantal, stomatitis, nedsat trombocytaltal, proteinuri og PPE, mens kaukasiske patienter havde en højere forekomst af mukosal inflammation, abdominalsmerter, diarré, urinvejsinfektion, vægttab, hypomagnesæmi, svimmelhed, asteni og træthed.

Hypertension ved baseline

DTC

Patienter med hypertension ved baseline havde en større forekomst af grad 3 eller 4 hypertension, proteinuri, diarré og dehydrering og oplevede mere alvorlige tilfælde af dehydrering, hypotension, lungeemboli, malign pleuraeffusion, atrieflimmer og mave-tarm-symptomer (abdominalsmerter, diarré, opkastning).

Nedsat leverfunktion

DTC

Patienter med nedsat leverfunktion ved baseline havde en større forekomst af hypertension og PPE og en større forekomst af grad 3 eller 4 hypertension, asteni, træthed og hypocalcæmi sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

HCC

Patienter med baseline Child-Pugh (CP) score på 6 (omtrent 20 % af patienterne i REFLECT-studiet) havde en højere forekomst af nedsat appetit, træthed, proteinuri, hepatisk encefalopati og leversvigt sammenlignet med patienter med en baseline CP score på 5. Hændelser med hepatotoksicitet og hændelser med blødning forekom også med en højere hyppighed i CP score 6 patienter sammenlignet med CP score 5 patienter.

Nedsat nyrefunktion

DTC

Patienter med nedsat nyrefunktion ved baseline havde en større forekomst af grad 3 eller 4 hypertension, proteinuri, træthed, stomatitis, perifert ødem, trombocytopeni, dehydrering, QT-forlængelse, hypothyreoidisme, hyponatriæmi, forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet, pneumoni sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Disse patienter havde også en større forekomst af nyrereaktioner og en tendens til en større forekomst af leverreaktioner.

HCC

Patienter med nedsat nyrefunktion ved baseline havde en højere forekomst af træthed, hypothyreoidisme, dehydrering, diarré, nedsat appetit, proteinuri og hepatisk encefalopati. Disse patienter havde også en højere forekomst af nyrereaktioner og arterielle thromboemboliske hændelser.

Patienter med en legemsvægt < 60 kg

DTC

Patienter med lav legemsvægt (< 60 kg) havde en større forekomst af PPE, proteinuri, grad 3 eller 4 hypocalcæmi og hyponatriæmi og en tendens til en større forekomst af grad 3 eller 4 nedsat appetit.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De højeste doser af lenvatinib, der er undersøgt klinisk, er 32 mg og 40 mg dagligt. Utilsigtede medicineringsfejl, der førte til enkeltdoser på 40 til 48 mg, er også forekommet i kliniske studier. De hyppigst observerede bivirkninger ved disse doser var hypertension, kvalme, diarré, træthed, stomatitis, proteinuri, hovedpine og forværring af PPE. Der har også været rapporter om overdosering med lenvatinib med enkeltadministrationer på 6 til 10 gange den anbefalede daglige dosis. Disse tilfælde var forbundet med bivirkninger, der stemmer overens med den kendte sikkerhedsprofil for lenvatinib (dvs. nyre- og hjertesvigt), eller de var ikke forbundet med bivirkninger.

Symptomer og behandling

Der er ingen kendt antidot mod en overdosis af lenvatinib. I tilfælde af en formodet overdosering bør lenvatinib tilbageholdes, og der bør gives passende støttebehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX08

Lenvatinib er en multikinasehæmmer, som har vist hovedsageligt antiangiogene egenskaber *in vitro* og *in vivo*, og direkte hæmning af tumorvæksten blev også observeret i *in vitro*-modeller.

Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en receptortyrosinkinase (RTK)-hæmmer, der selektivt hæmmer kinaseaktiviteterne af vaskulærendotelvækstfaktor (VEGF)-receptorer VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4) foruden andre proangiogene og onkogene reaktionsvejsrelaterede RTK'er, herunder fibroblastvækstfaktor (FGF)-receptorer FGFR1, 2, 3 og 4, trombocytdriveret vækstfaktor (PDGF)-receptor PDGFR α , KIT og RET.

Derudover havde lenvatinib selektiv, direkte antiproliferativ aktivitet i de hepatocellulære cellelinjer afhængig af aktiveret FGFR signalering, som tilskrives lenvatinibs hæmning af FGFR signalering.

I syngeneic musetumormodeller reducerede lenvatinib antallet af tumorassocierede makrofager, øgede antallet af aktiverede cytotoxiske T-celler og udviste større antitumoraktivitet i kombination med et anti-PD-1 monoklonalt antistof sammenlignet med de enkelte behandlinger hver for sig.

Selvom virkningsmekanismen for hypertension ikke blev undersøgt direkte med lenvatinib, postuleres det, at den er medieret via hæmningen af VEGFR2 i vaskulære endotelceller. På samme måde postuleres det, selvom det ikke er blevet undersøgt direkte, at virkningsmekanismen for proteinuri medieres via VEGFR1 og VEGFR2 i podocytterne i glomerulus.

Virkningsmekanismen for hypothyreoidisme er ikke fuldt belyst.

Klinisk virkning

Radioaktivt jod-refraktær differentieret thyreoideacancer

SELECT-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, der blev udført med 392 patienter med radioaktivt jod-refraktær differentieret thyreoideacancer, hvor der var uafhængigt, centralt gennemgået, radiografisk evidens for sygdomsprogression inden for 12 måneder (+ vindue på 1 måned) før inklusion. Den refraktære egenskab over for radioaktivt jod blev defineret som en eller flere målelige læsioner enten med manglende jodoptagelse eller med progression trods behandling med radioaktivt jod (radioactive-iodine, RAI) eller med en kumulativ aktivitet af RAI på > 600 mCi eller 22 GBq med den sidste dosis mindst 6 måneder før indgåelse i studiet.

Randomiseringen blev stratificeret efter geografisk region (Europa, Nordamerika og andet), tidligere VEGF/VEGFR-målrettet behandling (patienter kan have fået 0 eller 1 tidligere VEGF/VEGFR-målrettet behandling) og alder (≤ 65 år eller > 65 år). Det primære virkningsudfald var progressionsfri overlevelse (PFS) bestemt via blindet, uafhængig radiologisk gennemgang ved brug af Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Sekundære målinger af virkningsudfaldet omfattede samlet responsrate og samlet overlevelse. Patienter i placeboarmen kunne vælge at få lenvatinibbehandling på tidspunktet for bekræftet sygdomsprogression.

Egnede patienter, hvor sygdommen kunne måles i henhold til RECIST 1.1, blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få lenvatinib 24 mg én gang dagligt (n = 261) eller placebo (n = 131). Baselinedemografi og sygdoms karakteristika var velafbalanceret i begge behandlingsgrupper. Ud af de 392 randomiserede patienter var 76,3 % naive med hensyn til tidligere VEGF/VEGFR-målrettede behandlinger, 49,0 % var kvinder, 49,7 % var fra Europa, og medianalderen var 63 år. Histologisk havde 66,1 % en bekræftet diagnose på papillær thyreoideacancer, og 33,9 % havde follikulær thyreoideacancer, som omfattede Hürthle-celle 14,8 % og clear-celle 3,8 %. Der var metastaser til stede hos 99 % af patienterne: i lungerne hos 89,3 %, i lymfeknuderne hos 51,5 %, i knoglerne hos 38,8 %, i leveren hos 18,1 %, i pleura hos 16,3 % og i hjernen hos 4,1 %. Hovedparten af patienterne havde en ECOG-præstationsstatus på 0, 42,1 % havde en status på 1, 3,9 % havde en status over 1. Den mediane kumulative RAI-aktivitet administreret før indgåelse i studiet var 350 mCi (12,95 GBq).

En statistisk signifikant forlængelse i PFS blev demonstreret hos lenvatinibbehandlede patienter sammenlignet med patienter, der fik placebo (p < 0,0001) (se figur 1). Den positive virkning på PFS blev set i alle aldersundergrupperne (over eller under 65 år), køn, race, histologisk undertype, geografisk region, og hos dem, der havde fået 0 eller 1 tidligere VEGF/VEGFR-målrettet behandling.

Ved bekræftelse af sygdomsprogression efter uafhængig gennemgang havde 109 (83,2 %) af patienterne, der blev randomiseret til placebo, overkrydset til åben lenvatinib på tidspunktet for den primære virkningsanalyse.

Den objektive responsrate (fuldstændigt respons [CR] plus delvist respons [PR]) pr. uafhængig radiologisk gennemgang var signifikant ($p < 0,0001$) højere i den lenvatinibbehandlede gruppe (64,8 %) end i den placebobehandlede gruppe (1,5 %). Fire (1,5 %) personer behandlet med lenvatinib opnåede et CR, og 165 personer (63,2 %) havde et PR, mens ingen personer behandlet med placebo havde et CR, og 2 (1,5 %) personer havde et PR.

Den mediane tid til første dosisreduktion var 2,8 måneder. Den mediane tid til objektivt respons var 2,0 (95 % CI: 1,9; 3,5) måneder. Ud af de patienter, der oplevede et fuldstændigt eller delvist respons på lenvatinib, blev det imidlertid observeret, at 70,4 % udviklede et respons ved eller inden for 30 dage, efter de påbegyndte dosen på 24 mg.

Den samlede overlevelsesanalyse var kompliceret af den kendsgerning, at de placebobehandlede personer med bekræftet sygdomsprogression havde muligheden for at overkrydse til åben lenvatinib. Der var ingen statistisk signifikant forskel i samlet overlevelse mellem behandlingsgrupperne på tidspunktet for den primære virkningsanalyse (HR=0,73, 95 % CI: 0,50; 1,07, $p=0,1032$). Den mediane samlede overlevelse (OS) blev ikke nået, hverken for lenvatinib-gruppen eller placebo-overkrydsningsgruppen.

Tabel 7 Virkningsresultater hos DTC-patienter		
	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Progressionsfri overlevelse (PFS)^a		
Antal progressioner eller dødsfald (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Median PFS i måneder (95 % CI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Hazard ratio (99 % CI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-værdi ^b	< 0,0001	
Patienter, som har fået 0 tidligere VEGF/VEGFR-målrettede behandlinger (%)		
Antal progressioner eller dødsfald	195 (74,7)	104 (79,4)
Median PFS i måneder (95 % CI)	76	88
Median PFS i måneder (95 % CI)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Hazard ratio (95 % CI) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Patienter, som har fået 1 tidligere VEGF/VEGFR-målrettet behandling (%)		
Antal progressioner eller dødsfald	66 (25,3)	27 (20,6)
Antal progressioner eller dødsfald	31	25
Median PFS i måneder (95 % CI)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Hazard ratio (95 % CI) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektiv responsrate^a		
Antal objektivt responderende personer (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % CI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P-værdi ^b	< 0,0001	
Antal fuldstændigt respons	4	0
Antal delvist respons	165	2
Mediantid til objektivt respons, ^d måneder (95 % CI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Varighed af respons, ^d måneder, median (95 % CI)	NE (16,8; NE)	NE (NE, NE)

Tabel 7 Virkningsresultater hos DTC-patienter

	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Median OS i måneder (95 % CI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Hazard ratio (95 % CI) ^{b, c}	0,73 (0,50; 1,07)	
P-værdi ^{b, c}	0,1032	

CI: konfidensinterval, NE: kunne ikke estimeres, OS: samlet overlevelse, PFS: progressionsfri overlevelse, RPSFT: rank preserving structural failure time-model, VEGF/VEGFR: vaskulær endotelvækstfaktor/vaskulær endotel vækstfaktorreceptor.

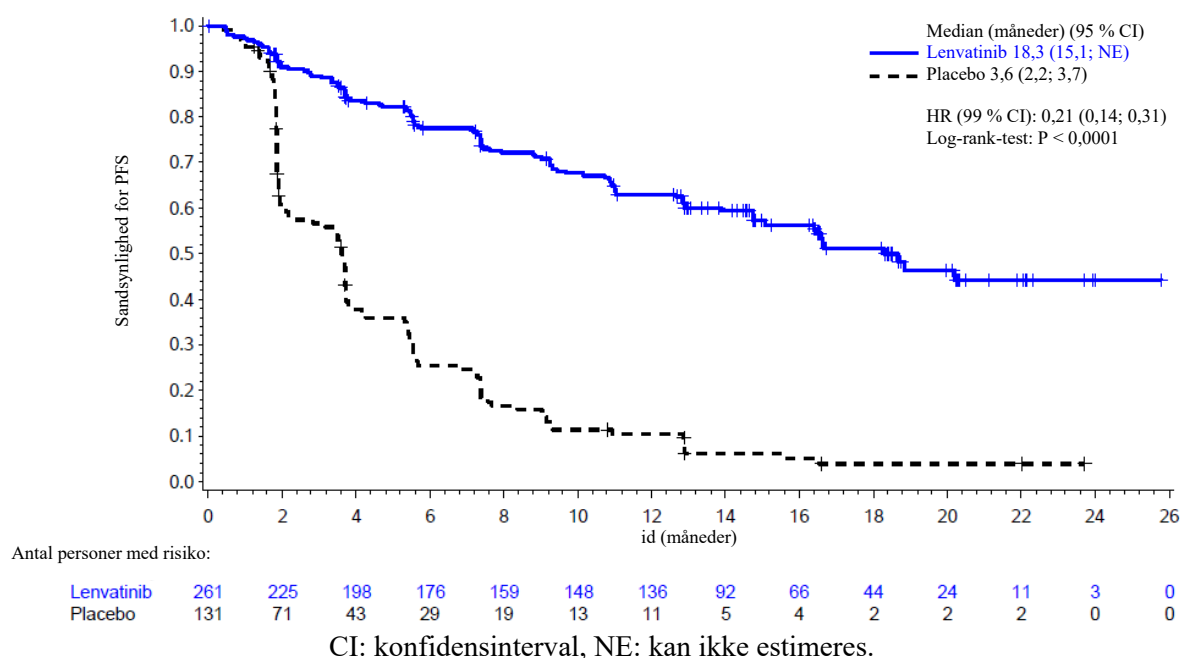
a: Uafhængig radiologisk gennemgang.

b: Stratificeret efter region (Europa *versus* Nordamerika *versus* andet), aldersgruppe (≤ 65 år *versus* > 65 år) samt tidligere VEGF/VEGFR-målrettet behandling (0 *versus* 1).

c: Estimeret med Cox proportional hazards-model.

d: Estimeret med Kaplan-Meier-metoden. 95 % CI blev dannet med en generaliseret Brookmeyer and Crowley-metode hos patienter med det bedste samlede respons på fuldstændigt respons eller delvist respons.

e: Ikke justeret for overkrydsningsvirkningen.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse - DTC

Hepatocellulært carcinom

Den kliniske virkning og sikkerhed af lenvatinib er blevet evalueret i et internationalt, open-label, randomiseret fase III-multicenterstudie (REFLECT) hos patienter med ikke-resektabelt hepatocellulært carcinom (HCC).

I alt blev 954 patienter randomiseret 1:1 til at få enten lenvatinib (12 mg [baseline kropsvægt ≥ 60 kg] eller 8 mg [baseline kropsvægt < 60 kg]) givet oralt én gang dagligt eller sorafenib 400 mg givet oralt to gange dagligt

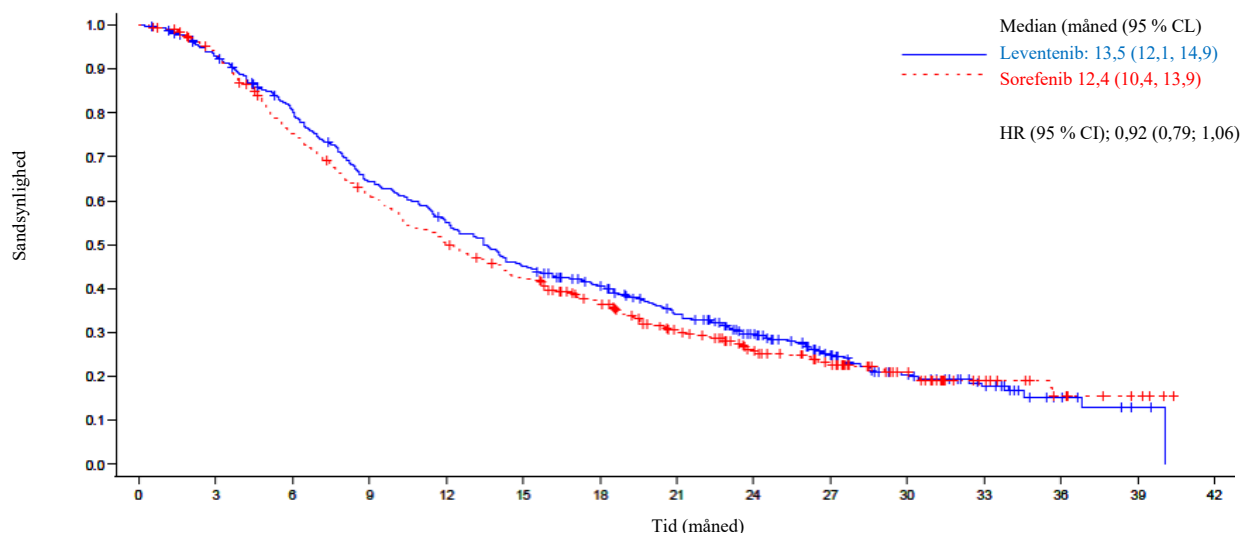
Patienter var kvalificeret til at deltage, hvis de havde en leverfunktion med Child-Pugh klasse A og Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 or 1. Patienter blev ekskluderet, hvis de tidligere havde fået systemisk anticancer-behandling for fremskreden/ikke-resektabelt HCC eller tidligere havde fået anti-VEGF behandling. Mål-læsionerne, der tidligere var blevet behandlet med strålebehandling eller lokal/regional behandling, skulle vise radiografiske tegn på sygdomsprogression. Patienter blev også ekskluderet, hvis de havde ≥ 50 % okkupation af leveren, tydelig invasion i galdegangen eller i en hovedgren af portalvenen (Vp4) ved billeddiagnostik.

- Demografiske og baseline sygdomskaraktistika var ens mellem grupperne med lenvatinib og sorafenib og vises herunder for alle 954 randomiserede patienter:
- Median alder: 62 år
- Hankøn: 84 %
- Hvide: 29 %, asiatiske: 69 %, sorte eller afroamerikanere: 1,4 %
- Kropsvægt < 60 kg – 31%, 60-80 kg – 50 %, > 80 kg – 19%
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) på 0: 63 %, ECOG PS på 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- Ætiologi: Hepatitis B (50 %), hepatitis C (23 %), alkohol (6 %)
- Fravær af makroskopisk portalvene invasion (MPVI): 79 %
- Fravær af MPVI, ekstrahepatisk tumorspredning (EHS) eller begge: 30 %
- Underliggende cirrose (ved en uafhængig vurdering af billeddiagnostik): 75 %
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadie B: 20 %; BCLC stadie C: 80 %
- Tidligere behandlinger: hepatektomi (28 %), strålebehandling (11 %), lokale/regionale behandlinger inklusive transarteriel (kemo) embolisering (52 %), radiofrekvensablation (21 %) og perkutan ethanol injektion (4 %)

Det primære effekt-endepunkt var samlet overlevelse (OS). Lenvatinib var non-inferior i forhold til sorafenib, hvad angår OS, med HR = 0,92 (95 % CI 0,79; 1,06) og en median OS på 13,6 måneder vs 12,3 måneder (se Tabel 8 og Figur 2). Resultaterne for surrogat endepunkter (PFS og QRR) vises i Tabel 8 herunder.

Tabel 8 Effektræsultater fra REFLECT-studiet med HCC				
Effektparameter	Hazard ratio ^{a, b} (95 % CI)	P-værdi ^d	Median (95 % CI) ^e	
			Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	NA	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Percentages (95% CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NA	<0,00001	41 % (36 %; 45 %)	12 % (9 %; 15 %)
Skæringsdato for data: 13. november 2016.				
a Hazard ratio (HR) er for lenvatinib vs. Sorafenib, baseret på en Cox model, der inkluderer behandlingsgruppe som en faktor.				
b Stratificeret efter region (Region 1: Asien-Stillehavet; Region 2: Vesten), makroskopisk portalvene invasion eller ekstrahepatisk spredning eller begge (ja, nej), ECOG PS (0, 1) og kropsvægt (< 60 kg, ≥ 60 kg).				
c Resultat er baseret på bekræftede og ikke-bekræftede responser.				
d P-værdi er for test for superioritet af lenvatinib versus sorafenib.				
e Kvartiler er estimeret med Kaplan-Meier-metoden, og 95 % CI er estimeret med en generaliseret Brookmeyer og Crowley-metode				
f Responstrate (fuldstændigt eller delvist respons)				
g Uafhængig radiologisk gennemgang ved retrospektiv analyse. Median varigheden af objektive respons var 7,3 (95 % CI 5,6; 7,4) måneder i lenvatinib-armen og 6,2 (95 % CI 3,7; 11,2) måneder i sorafenib-armen.				

Figur 2 Kaplan-Meier-kerne med samlet overlevelse - HCC



Antal af emner i fare:

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Skæringsdato for data = 13. november 2016.
2. Noninferioritets marginen for hazard ratio (HR: lenvatinib vs sorafenib = 1,08).
3. Median blev bedømt med Kaplan-Meier-metoden, og 95 % confidencinterval blev udformet med en generaliseret Brookmeyer og Crowley-methode.
4. HR blev estimeret fra Cox proportional hazard model med behandling som uafhængig variabel og stratificeret med IxRS stratifikations-faktorer. Efron-metoden blev anvendt til forbindelser.
5. + = censurede observationer.

I subgruppe-analyser med stratificerings-faktorer (tilstedeværelse eller fravær af MPVI eller EHS eller begge, ECOG PS 0 eller 1, kropsvægt < 60 kg eller ≥ 60 kg og region) favoriserede HR konstant lenvatinib frem for sorafenib med undtagelse af den vestlige region [HR på 1,08 (95 % CI 0,82; 1,42), patienter uden EHS [HR på 1,01 (95 % CI 0,78; 1,30)] og patienter uden MPVI, EHS eller begge [HR på 1,05 (0,79; 1,40)]. Resultaterne af subgruppe-analyserne skal fortolkes med forsigtighed.

Median varighed af behandling var 5,7 måneder (Q1: 2,9; Q3: 11,1) i lenvatinib-armen og 3,7 måneder (Q1: 1,8; Q3: 7,4) i sorafenib-armen.

I begge behandlingsarme i REFLECT-atudiet var median OS ca. 9 måneder længere for forsøgspersoner, der fik post-behandling med anti-cancer-terapi i forhold til dem, der ikke fik det. I lenvatinib-armen var median OS 19,5 % (95 % CI: 15,7; 23,0) for forsøgspersoner, der fik post-behandling med anti-cancerterapi (43%) og 10,5 måneder (95 % CI: 8,6; 12,2) for dem, der ikke gjorde det. I sorafenib-armen var median OS 17,0 måneder (95 % CI: 14,2, 18,8) for forsøgspersoner, der fik post-behandling med anti-cancerterapi (51 %) og 7,9 måneder (95 % CI: 6,6; 9,7) for dem, der ikke gjorde det.

Median OS var ca. 2,5 måneder længere i lenvatinib-armen sammenlignet med sorafenib-armen i begge undergrupper af forsøgspersoner (med eller uden post-behandling med anticancerterapi).

Endometriekarcinom

Virningen af lenvatinib i kombination med pembrolizumab blev undersøgt i studie 309, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie, der blev gennemført med patienter med fremskreden EC, som tidligere var blevet behandlet med mindst ét platinbaseret kemoterapiregime uanset forhold, herunder neoadjuverende og adjuverende forhold. Deltagerne kunne have fået op til 2 behandlinger med platin i alt, så længe den ene blev givet under neoadjuverende eller adjuverende behandlingsforhold. Studiet ekskluderede patienter med endometriesarkom (herunder karcinosarkom) og patienter, som havde aktiv autoimmun sygdom, eller hvis sygdom krævede immunsuppression. Randomisering blev stratificeret efter MMR-status (*mismatch repair*) (dMMR eller pMMR [ikke

dMMR]) vha. en valideret IHC-test. pMMR-stratummet blev yderligere stratificeret efter ECOG-performancestatus, geografisk region samt tidligere bestråling af pelvis. Patienterne blev randomiseret (1:1) til en af følgende behandlingsarme:

- lenvatinib 20 mg oralt én gang dagligt i kombination med pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uge.
- investigators valg af enten doxorubicin 60 mg/m² hver 3. uge eller paclitaxel 80 mg/m² i cyklusser med administration én gang om ugen i 3 uger og derefter 1 uge uden.

Behandling med lenvatinib og pembrolizumab fortsatte indtil RECIST v1.1-defineret progression af sygdommen, som verificeret med Blinded Independent Central Review (BICR), uacceptabel toksicitet eller for pembrolizumabs vedkommende i højst 24 måneder. Administration af studiebehandlingen var tilladt efter RECIST-defineret sygdomsprogression, hvis den behandlende investigator mente, at patienten ville have klinisk gavn af det, og behandlingen tolereredes. I alt 121/411 (29 %) af patienter behandlet med lenvatinib og pembrolizumab fortsatte med studiebehandlingen efter RECIST-defineret sygdomsprogression. Den mediane varighed af behandling efter progression var 2,8 måneder. Tumorstatus blev vurderet hver 8. uge.

I alt 827 patienter deltog og blev randomiseret til lenvatinib i kombination med pembrolizumab (n = 411) eller investigators valg af doxorubicin (n = 306) eller paclitaxel (n = 110). Karakteristika ved baseline for disse patienter var: medianalder 65 år (interval 30 til 86), 50 % i alderen 65 eller derover; 61 % hvide, 21 % asiatiske og 4 % sorte; ECOG PS på 0 (59 %) eller 1 (41 %), og 84 % med pMMR-tumorstatus, og 16 % med dMMR-tumorstatus. De histologiske undertyper var endometrioidt karcinom (60 %), serøst (26 %), clear cell-karcinom (6 %), blandet (5 %) og andre (3 %). Alle 827 af disse patienter havde tidligere fået systemisk behandling mod EC: 69 % havde fået én, 28 % havde fået to og 3 % havde fået tre eller flere tidligere systemiske behandlinger. Syvogtredive procent af patienterne modtog kun tidligere neoadjuverende eller adjuverende behandling.

Den mediane varighed af studiebehandlingen var 7,6 måneder (interval 1 dag til 26,8 måneder). Den mediane varighed af eksponering for lenvatinib var 6,9 måneder (interval 1 dag til 26,8 måneder).

Det primære effektresultat blev målt som OS og PFS (som vurderet med BICR vha. RECIST 1.1). Sekundære effektresultater blev målt som bl.a. ORR, som vurderet med BICR vha. RECIST 1.1. Ved den på forhånd planlagte foreløbige analyse med en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,3 til 26,9 måneder) viste studiet statistisk væsentlig forbedring af OS og PFS i hele den deltagende population.

Effektresultater efter MMR-undergrupper stemte overens med de samlede studieresultater.

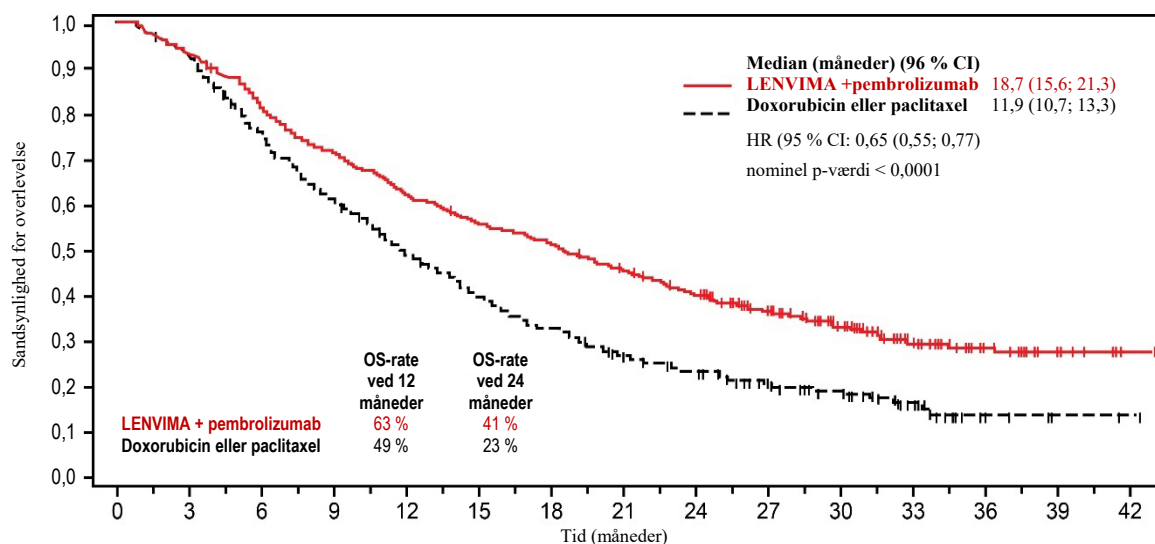
Den på forhånd planlagte endelige OS-analyse med en opfølgningsperiode på yderligere ca. 16 måneder efter den foreløbige analyse (samlet median opfølgningstid på 14,7 måneder [interval: 0,3 til 43,0 måneder]) blev udført uden justering for multiplicitet. Effektresultaterne i hele den deltagende population er opsummeret i tabel 9. Kaplan-Meier-kurver for de endelige OS- og foreløbige PFS-analyser er vist i hhv. figur 3 og 4.

Tabel 9 Effektresultater ved endometriekarcinom i studie 309

Endepunkt	LENVIMA med pembrolizumab N = 411	Doxorubicin eller Paclitaxel N = 416
OS		
Antal (%) patienter med hændelse	276 (67 %)	329 (79 %)
Median i måneder (95 % CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
P-værdi ^b	< 0,0001	
PFS^d		
Antal (%) af patienter med hændelse	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i måneder (95 % CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hazard ratio ^a (95 % CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
P-værdi ^c	< 0,0001	

Endepunkt	LENVIMA med pembrolizumab N = 411	Doxorubicin eller Paclitaxel N = 416
ORR^d		
ORR ^c (95 % CI)	32 % (27; 37)	15 % (11; 18)
Komplet respons	7 %	3 %
Partielt respons	25 %	12 %
P-værdi ^f	< 0,0001	
Varighed af respons^d		
Median i måneder ^g (interval)	14,4 (1,6+; 23,7)	5,7 (0,0+; 24,2)
<p>a Baseret på stratificeret Cox-regressionsmodel</p> <p>b Én-sidet nominal p-værdi baseret på stratificeret log-rank-test (endelig analyse). Ved den på forhånd planlagte foreløbige analyse af OS med en median opfølgningstid på 11,4 måneder (interval: 0,3 til 26,9 måneder) blev der opnået statistisk væsentlig superioritet for OS ved sammenligning af kombinationen af lenvatinib og pembrolizumab i forhold til doxorubicin eller paclitaxel (HR: 0,62 [95 % CI: 0,51; 0,75] p-værdi < 0,0001).</p> <p>c Én-sidet p-værdi baseret på stratificeret log-rank-test</p> <p>d Ved på forhånd planlagt foreløbig analyse</p> <p>e Respons: Bedste objektive respons som bekræftet komplet respons eller partielt respons</p> <p>f Baseret på Miettinen og Nurminen-metoden stratificeret efter ECOG-performancestatus, geografisk region og tidligere bestråling af pelvis.</p> <p>g Baseret på Kaplan-Meier-estimat,</p>		

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i studie 309*

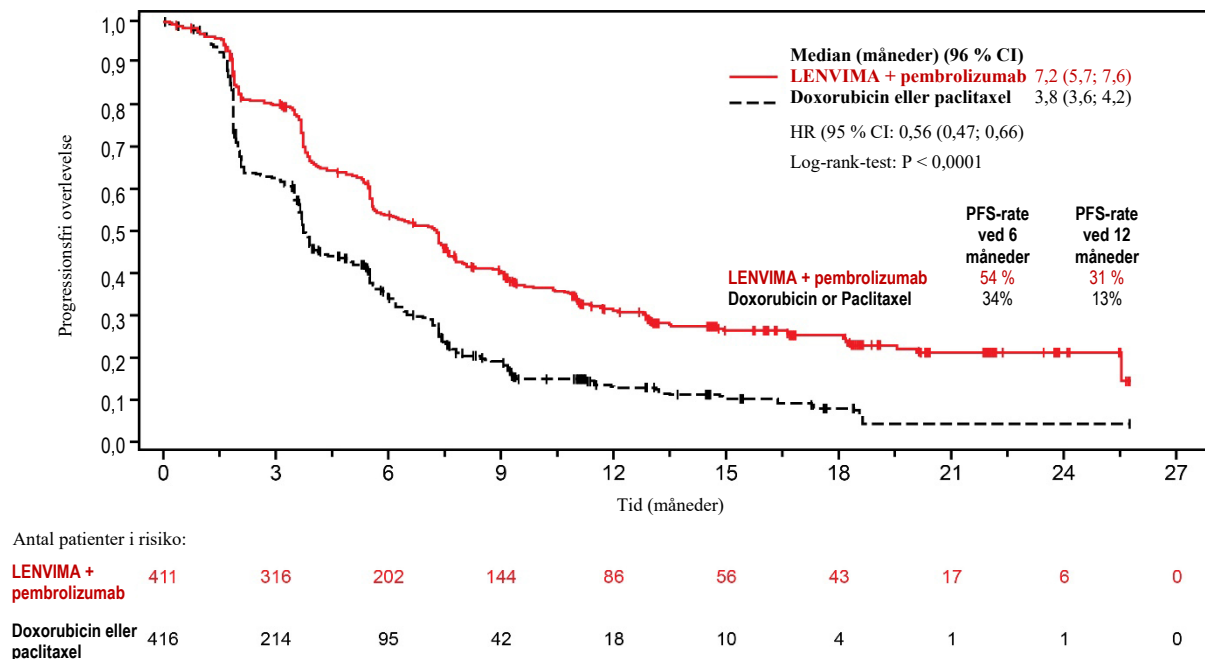


Antal patienter i risiko:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
LENVIMA + pembrolizumab	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doxorubicin eller paclitaxel	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

*Baseret på den endelige analyse planlagt i protokollen

Figur 4 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse i studie 309



Forlængelse af QT-intervallet

En enkelt dosis på 32 mg lenvatinib forlængede ikke QT/QTc-intervallet, baseret på resultater fra et grundigt QT-studie af raske frivillige. Forlængelse af QT/QTc-intervallet er imidlertid blevet rapporteret med en større forekomst hos patienter i behandling med lenvatinib end hos patienter i behandling med placebo (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med lenvatinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) og endometriekarcinom (EC) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

Pædiatriske studier

Lenvatinibs virkning blev vurderet men ikke klarlagt i fire åbne studier:

Studie 207 var et fase 1/2, åbent, dosisbestemmende og aktivitetsestimerende multicenterstudie af lenvatinib som enkeltstof og i kombination med ifosfamid og etoposid hos pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år; 2 til < 25 år for osteosarkom) med recidiverende eller refraktære faste tumorer. I alt 97 patienter blev indskrevet. I den dosisbestemmende enkeltstofkohorte med lenvatinib blev der indskrevet 23 patienter, som fik lenvatinib oralt én gang dagligt i 3 dosisniveauer (11, 14 eller 17 mg/m²). I den dosisbestemmende kohorte med lenvatinib i kombination med ifosfamid og etoposid blev der i alt indskrevet 22 patienter, som fik lenvatinib i 2 dosisniveauer (11 eller 14 mg/m²). Den anbefalede dosis af lenvatinib som enkeltstof og i kombination med ifosfamid og etoposid blev bestemt til 14 mg/m² oralt én gang dagligt.

I ekspansions-enkeltstofkohorten med lenvatinib til recidiverende eller refraktær DTC var det primære virkningsudfald objektiv responsrate (ORR; fuldstændigt respons [CR] + delvist respons [PR]). Der blev indskrevet én patient, og denne patient opnåede PR. Både i ekspansions-enkeltstofkohorten med lenvatinib og ekspansionskohorten med lenvatinib i kombination med ifosfamid og etoposid til recidiverende eller refraktært osteosarkom var det primære virkningsudfald en progressionsfri overlevelseshastighed efter 4 måneder (PFS-4). PFS-4 ved binomialt estimat, der omfattede alle 31 patienter, som blev behandlet med lenvatinib som enkeltstof, var 29 % (95 % CI:

14,2; 48,0). PFS-4 ved binomialt estimat hos alle 20 patienter, som blev behandlet med lenvatinib i kombination med ifosfamid og etoposid i ekspansionskohorten, var 50 % (95 % CI: 27,2; 72,8).

Studie 216 var et multicenter, åbent, enkeltarmet fase 1/2-studie til at bestemme sikkerheden, tolerabiliteten og antitumoraktiviteten af lenvatinib, der blev administreret i kombination med everolimus til pædiatriske patienter (og unge voksne i alderen ≤ 21 år) med recidiverende eller refraktære faste maligniteter, herunder CNS-tumorer. I alt 64 patienter blev indskrevet og behandlet. I fase 1 (dosisbestemmende kombinationskohorte) blev 23 patienter indskrevet og behandlet: 5 ved dosisniveauet -1 (lenvatinib 8 mg/m^2 og everolimus 3 mg/m^2) og 18 ved dosisniveauet 1 (lenvatinib 11 mg/m^2 og everolimus 3 mg/m^2). Den anbefalede dosis af kombinationen var lenvatinib 11 mg/m^2 og everolimus 3 mg/m^2 , som blev taget én gang dagligt. I fase 2 (ekspansions-kombinationskohorte) blev 41 patienter indskrevet og behandlet med den anbefalede dosis i følgende kohorter: Ewings sarkom (EWS, $n = 10$), rhabdomyosarkom (RMS, $n = 20$) og højgradsgliom (HGG, $n = 11$). Det primære virkningsudfald var objektiv responsrate (ORR) i uge 16 hos evaluerbare patienter baseret på investigators vurdering ved brug af RECIST v.1.1 eller RANO (til patienter med HGG). Der blev ikke observeret nogen objektiv respons i EWS- og HGG-kohorterne: 2 delvise responser blev observeret i RMS-kohorten for en ORR i uge 16 på 10 % (95 % CI: 1,2; 31,7).

OLIE-studiet (studie 230) var et fase 2, åbent, randomiseret, kontrolleret multicenterstudie med patienter (i alderen 2 til < 25 år) med recidiverende eller refraktært osteosarkom. I alt 81 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 (78 behandlede, 39 i hver arm) til lenvatinib 14 mg/m^2 i kombination med ifosfamid 3000 mg/m^2 og etoposid 100 mg/m^2 (Arm A) eller ifosfamid 3000 mg/m^2 og etoposid 100 mg/m^2 (Arm B). Ifosfamid og etoposid blev administreret intravenøst på dag 1 til 3 i hver 21-dages cyklus i højst 5 cyklusser. Behandling med lenvatinib var tilladt indtil RECIST v.1.1-defineret progression af sygdommen, som verificeret med Blinded Independent Central Review (BICR) eller uacceptabel toksicitet. Det primære virkningsudfald var progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST 1.1 med BICR. Studiet viste ikke en statistisk signifikant forskel i median PFS: 6,5 måneder (95 % CI: 5,7; 8,2) for lenvatinib i kombination med ifosfamid og etoposid *versus* 5,5 måneder (95 % CI: 2,9; 6,5) for ifosfamid og etoposid (HR=0,54 [95 % CI: 0,27; 1,08]).

Studie 231 er et multicenter, åbent, fase 2-kurvestudie til evaluering af antitumoraktiviteten og sikkerheden af lenvatinib hos børn, unge og unge voksne mellem 2 og ≤ 21 år med recidiverende eller refraktære faste maligniteter, herunder EWS, RMS og HGG. I alt 127 patienter blev indskrevet og behandlet med den anbefalede dosis lenvatinib (14 mg/m^2) i følgende kohorter: EWS ($n = 9$), RMS ($n = 17$), HGG ($n = 8$) og andre faste tumorer ($n = 9$ hver for diffust midtlinje gliom, medulloblastom og ependymom, $n = 66$ for alle andre faste tumorer). Det primære virkningsudfald var ORR i uge 16 hos evaluerbare patienter baseret på investigators vurdering ved brug af RECIST v.1.1 eller RANO (til patienter med HGG). Der blev ikke observeret nogen objektiv respons hos patienter med HGG, diffust midtlinje gliom, medulloblastom eller ependymom. To delvise responser blev observeret i både EWS- og RMS-kohorterne for en ORR i uge 16 på henholdsvis 22,2 % (95 % CI: 2,8; 60,0) og 11,8 % (95 % CI: 1,5; 36,4). Fem delvise responser (hos patienter med synovialt sarkom [$n = 2$], kaposiformt hæmangioendotheliom [$n = 1$], Wilms' tumornefroblastom [$n = 1$] og clear cell-karcinom [$n = 1$]) blev observeret blandt alle andre faste tumorer for en ORR i uge 16 på 7,7 % (95 % CI: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for lenvatinib er blevet undersøgt hos raske voksne personer, voksne personer med nedsat leverfunktion, nedsat nyrefunktion og faste tumorer.

Absorption

Lenvatinib absorberes hurtigt efter oral administration med t_{maks} , der typisk observeres fra 1 til 4 timer efter dosering. Mad påvirker ikke absorptionsgraden, men sænker absorptionshastigheden. Når lenvatinib administreres sammen med mad til raske personer, udsættes de maksimale plasmakoncentrationer med 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed er ikke blevet bestemt hos mennesker. Data fra et masse-balance-studie tyder imidlertid på, at den er i størrelsesordenen 85 %. Lenvatinib udviste god oral biotilgængelighed hos hunde (70,4 %) og aber (78,4 %).

Fordeling

In vitro-binding af lenvatinib til humane plasmaproteiner er høj og i intervallet fra 98 % til 99 % (0,3 - 30 µg/ml, mesilat). Denne binding var primært til albumin med en mindre binding til α 1-syre glykoprotein og γ -globulin.

In vitro var lenvatinib-blod-til-plasma-koncentrationsforholdet i intervallet fra 0,589 til 0,608 (0,1 – 10 µg/ml, mesilat).

Lenvatinib er et substrat for P-gp og BCRP. Lenvatinib er ikke et substrat for OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K eller galtesalt-eksportpumpen BSEP.

Hos patienterne lå det mediane tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) for den første dosis i intervallet fra 50,5 l til 92 l, og det var generelt konsistent i dosisgrupperne fra 3,2 mg til 32 mg. Det analoge mediane tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady-state* (V_z/F_{ss}) var også generelt konsistent og i intervallet fra 43,2 l til 121 l.

Biotransformation

Cytokrom P450 3A4 blev *in vitro* demonstreret som den primære (> 80 %) isoform involveret i den P450-medierede metabolisme af lenvatinib. *In vivo*-data indikerede imidlertid, at metaboliseringsveje, som ikke var medieret af cytokrom P450, udgjorde en signifikant andel af den samlede lenvatinibmetabolisme. Som følge heraf havde inducere og hæmmere af CYP 3A4 *in vivo* en minimal virkning på lenvatinib-eksponeringen (se pkt. 4.5).

I humane levermikrosomer blev den demetylerede form af lenvatinib (M2) identificeret som den primære metabolit. M2' og M3', de primære metabolitter i human fæces, blev dannet fra hhv. M2 og lenvatinib af aldehydoxidase.

I plasmaprøver, der blev indsamlet op til 24 timer efter administration, udgjorde lenvatinib 97 % af radioaktiviteten i plasma-radiokromatogrammer, og M2-metabolitten udgjorde yderligere 2,5 %. Baseret på $AUC_{(0-\infty)}$ udgjorde lenvatinib 60 % og 64 % af den totale radioaktivitet i hhv. plasma og blod.

Data fra et masse-balance/udskillelsesstudie hos mennesker indikerer, at lenvatinib i omfattende grad metaboliseres hos mennesker. De primære metaboliske veje hos mennesker blev identificeret som oxidation ved hjælp af aldehydoxidase, demetylering via CYP3A4, glutathionkonjugering med elimination af O-arylgruppen (chlorphenyl-delen) og kombinationer af disse metabolismeveje, efterfulgt af videre biotransformationer (f.eks. glukuronidation, hydrolyse af glutathion-delen, degradering af cysteindelen og intramolekulær omlægning af cysteinylglycin- og cysteinkonjugater med efterfølgende dimerisering). Disse metabolismeveje *in vivo* er i overensstemmelse med de data, der foreligger fra *in vitro*-studier med humant biomateriale.

In vitro transporterstudier

For de følgende transportere, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, eller BSEP, blev klinisk relevant hæmning ekskluderet på basis af en afskæring på $IC_{50} > 50 \times C_{max, ubundet}$.

Lenvatinib viste minimal eller ingen hæmmende aktivitet mod P-gp-medierede og brystkræft-resistent protein (BCRP)-medierede transportaktiviteter. Ligeledes blev der ikke observeret en induktion af P-gp mRNA-ekspression.

Lenvatinib viste en minimal eller ingen hæmmende virkning på OATP1B3 og MATE2-K. Lenvatinib hæmmer MATE1 svagt. I humant levercytosol hæmmede lenvatinib ikke aldehydoxidase-aktiviteten.

Elimination

Plasmakoncentrationerne falder biekspontielt efter C_{maks} . Den gennemsnitlige terminale eksponentielle halveringstid for lenvatinib er omkring 28 timer.

Efter administration af radioaktivt mærket lenvatinib til 6 patienter med faste tumorer blev ca. to tredjedele og en fjerdedel af den radioaktive mærkning elimineret i hhv. fæces og urin. M3-metabolitten var den primære analyt i excreta (~17 % af dosis), efterfulgt af M2' (~11 % af dosis) og M2 (~4,4 af dosis).

Linearitet/non-linearitet

Dosisproportionalitet og akkumulering

Hos patienter med faste tumorer, der fik administreret enkelte og flere doser af lenvatinib én gang dagligt, var eksponeringen for lenvatinib (C_{maks} og AUC) forhøjet direkte proportionalt med den administrerede dosis i intervallet fra 3,2 til 32 mg én gang dagligt.

Lenvatinib udviser minimal akkumulering ved *steady-state*. I dette interval var det mediane akkumulationsindeks (Rac) i intervallet fra 0,96 (20 mg) til 1,54 (6,4 mg). Rac hos personer med HCC med let eller moderat leversvigt var tilsvarende det, der var rapporteret for andre solide tumorer.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Lenvatinibs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 10 mg blev evalueret hos 6 personer med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A hhv. Child-Pugh B). En 5 mg dosis blev evalueret hos 6 personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Otte raske, demografisk matchede personer var kontroller og fik en dosis på 10 mg. Lenvatinib-eksponeringen baseret på dosisjusterede data for AUC_{0-t} og AUC_{0-inf} var 119 %, 107 % og 180 % af normalen for personer med hhv. let, moderat og svært nedsat leverfunktion. Det er blevet fastslået, at plasmaproteinbinding i plasma fra personer med nedsat leverfunktion lignede de respektive matchede raske personer, og der blev ikke observeret nogen koncentrationsafhængighed. Se pkt. 4.2 for doseringsvejledning.

Der er ikke tilstrækkelige data for HCC-patienter med Child-Pugh B (moderat nedsat leverfunktion; 3 patienter behandlet med lenvatinib i det pivotale studie), og ingen tilgængelige data for Child-Pugh C HCC patienter (svært nedsat leverfunktion). Lenvatinib elimineres hovedsageligt via leveren og eksponering vil kunne være forøget hos disse patientpopulationer.

Den mediane halveringstid var sammenlignelig hos personer med let, moderat og svært nedsat leverfunktion samt hos personer med normal leverfunktion og lå i intervallet fra 26 timer til 31 timer. Procentdelen af dosis af lenvatinib udskillet i urinen var lav i alle kohorter (< 2,16 % på tværs af behandlingskohorter).

Nedsat nyrefunktion

Lenvatinibs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 24 mg blev evalueret hos 6 personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion og sammenlignet med 8 raske, demografisk matchede personer. Personer med nyresygdom i slutstadiet blev ikke undersøgt.

Lenvatinib-eksponeringen, baseret på data for AUC_{0-inf} var 101 %, 90 % og 122 % af normalen for personer med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Det er blevet fastslået, at plasmaproteinbinding i plasma fra personer med nedsat nyrefunktion lignede de respektive matchede raske personer, og der blev ikke observeret nogen koncentrationsafhængighed. Se pkt. 4.2 for doseringsvejledning.

Alder, køn, vægt, race

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter, der fik op til 24 mg lenvatinib én gang dagligt, havde alder, køn, vægt og race (japanske *versus* andet, kaukasiske *versus* andet) ingen klinisk relevant virkning på clearance (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af pædiatriske patienter i alderen 2 til 12 år, som omfattede data fra 3 pædiatriske patienter i alderen 2 til < 3 år, 28 pædiatriske patienter i alderen ≥ 3 til < 6 år og 89 pædiatriske patienter i alderen 6 til < 12 år på tværs af det pædiatriske program med lenvatinib, blev oral clearance (CL/F) for lenvatinib påvirket af kropsvægt, men ikke alder. De forudsagte eksponeringsniveauer i form af areal under kurven ved *steady-state* (AUC'er) hos pædiatriske patienter, der fik 14 mg/m², var sammenlignelige med dem hos voksne patienter, der fik en fast dosis på 24 mg. I disse studier var der ingen tydelige forskelle i det aktive stof lenvatinibs farmakokinetik blandt børn (2-12 år), unge og unge voksne patienter med undersøgte tumortyper, men data fra børn er relativt begrænsede til, at der kan drages sikre konklusioner (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudierne med gentagne doser (op til 39 uger) forårsagede lenvatinib toksikologiske ændringer i forskellige organer og væv relateret til de forventede farmakologiske virkninger af lenvatinib, herunder glomerulopati, testikulær hypocellularitet, follikulær atresi af ovarierne, mave-tarm-ændringer, knogleændringer, ændringer af binyrerne (rotter og hunde) og arterielle (arteriel fibrinoid nekrose, medial degeneration eller blødning) læsioner hos rotter, hunde og cynomolgus-aber. Forhøjede transaminaseniveauer forbundet med tegn på hepatotoksicitet blev også observeret hos rotter, hunde og aber. Reversibilitet af de toksikologiske ændringer blev observeret ved slutningen af en 4-ugers rekonvalescensperiode hos alle de undersøgte dyrearter.

Genotoksicitet

Lenvatinib var ikke genotoksisk.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med lenvatinib.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført nogen specifikke studier med lenvatinib hos dyr for at evaluere virkningen på fertilitet. Testikelændringer (hypocellularitet af det seminiferøse epitel) samt ovarieændringer (follikulær atresi) blev imidlertid observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser hos dyr ved eksponeringer, der var 11 til 15 gange (rotte) eller 0,6 til 7 gange (abe) den forventede kliniske eksponering (baseret på AUC) ved den maksimalt tolererede humane dosis. Disse fund var reversible ved slutningen af en 4-ugers rekonvalescensperiode.

Administration af lenvatinib i løbet af organogenesen førte til embryoletalitet og teratogenicitet hos rotter (føtale eksterne anomalier og skeletanomalier) ved eksponeringer under den kliniske eksponering (baseret på AUC) ved den maksimalt tolererede humane dosis og hos kaniner (føtale eksterne, viscerale anomalier eller skeletanomalier) ved eksponeringer under den kliniske eksponering (baseret på legemsoverfladearealet, mg/m²) ved den maksimalt tolererede humane dosis. Disse fund indikerer, at lenvatinib har et teratogent potentiale, der sandsynligvis er relateret til den farmakologiske aktivitet af lenvatinib som et antiangiogent stof.

Lenvatinib og dets metabolitter udskilles i rottemælk.

Juvenile dyretoksicitetsstudier

Mortalitet var den dosisbegrænsende toksicitet hos juvenile rotter, hvor dosering blev påbegyndt på den postnatale dag (PND) 7 eller PND21, og blev observeret ved eksponeringer, der var hhv. 125 eller 12 gange lavere sammenlignet med eksponeringen, hvor der blev observeret mortalitet hos voksne rotter, hvilket tyder på en øget følsomhed i forhold til toksicitet ved faldende alder. Derfor kunne mortaliteten tilskrives komplikationer i relation til primære duodenale læsioner med et muligt bidrag fra ekstra toksiciteter i umodne målorganer.

Toksiciteten af lenvatinib var mere fremtrædende hos yngre rotter (doseringen blev påbegyndt på PND7) sammenlignet med de rotter, hvor doseringen blev påbegyndt på PND21 og mortalitet og nogle toksiciteter blev observeret tidligere hos juvenile rotter ved 10 mg/kg sammenlignet med voksne rotter, der blev administreret ved det samme doseringsniveau. Vækstretardation, sekundær forsinkelse af fysisk udvikling og læsioner, der kan tilskrives farmakologiske virkninger (incisorer, femur [epifyse-vækstplade], nyrer, binyrer og duodenum) blev også observeret hos juvenile rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Calciumcarbonat

Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Talcum

Kapselskal

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Prægeblæk

Shellac

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid

Propylenglycol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i det originale blister for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyamid/aluminium/PVC/aluminium-blister indeholdende 10 kapsler. Hver karton indeholder 30, 60 eller 90 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

For at undgå gentagen eksponering for indholdet i kapslen bør plejepersonale ikke åbne kapslen.

Klargøring og administration af suspension:

- Suspensionen kan klargøres med vand, æblejuice eller mælk. Hvis suspensionen administreres ved hjælp af en ernæringssonde, skal den klargøres med vand.
- Placer kapslen/kapslerne, som svarer til den ordinerede dosis (op til 5 kapsler), i en lille beholder (kapacitet på ca. 20 ml (4 tsk.)) eller en oral sprøjte (20 ml). Kapslerne må ikke deles eller knuses.
- Tilføj 3 ml væske i beholderen eller den orale sprøjte. Vent 10 minutter på, at kapslens skal (udvendige overflade) går i opløsning, og rør eller ryst derefter blandingen i 3 minutter, indtil kapslerne er helt opløst.
 - Hvis der anvendes en oral sprøjte, sættes hætte på sprøjten, stemplet fjernes, og en anden sprøjte eller kalibreret dråbepipette anvendes til at tilføje væsken til den første sprøjte. Sæt derefter stemplet på igen, inden suspensionen blandes.
- Administrer hele indholdet af beholderen eller den orale sprøjte. Suspensionen kan administreres fra beholderen direkte ind i munden eller fra den orale sprøjte direkte ind i munden eller ved hjælp af en ernæringssonde.
- Tilføj derefter yderligere 2 ml væske til beholderen eller til den orale sprøjte med en anden sprøjte eller dråbepipette, drej den rundt eller ryst, og administrer. Gentag dette trin mindst to gange, og indtil der ikke er synlige rester, for at sikre, at al medicinen er indtaget.

Bemærk: Kompatibilitet er bekræftet for polypropylensprøjter og for ernæringssonder på mindst 5 French diameter (polyvinylchlorid- eller polyurethanslange), mindst 6 French diameter (silikoneslange) og op til 16 French diameter for polyvinylchlorid-, polyurethan- eller silikoneslanger.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Lenvima 4 mg hårde kapsler

EU/1/15/1002/001
EU/1/15/1002/003
EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg hårde kapsler

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. maj 2015

Dato for seneste fornyelse: 20. maj 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 4 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i det originale blister for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1002/001 (pakningsstørrelse på 30 hårde kapsler)
EU/1/15/1002/003 (pakningsstørrelse på 60 hårde kapsler)
EU/1/15/1002/004 (pakningsstørrelse på 90 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

LENVIMA 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 4 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 10 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i det originale blister for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1002/002 (pakningsstørrelse på 30 hårde kapsler)
EU/1/15/1002/005 (pakningsstørrelse på 60 hårde kapsler)
EU/1/15/1002/006 (pakningsstørrelse på 90 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

LENVIMA 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 10 mg hårde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eisai

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

LENVIMA 4 mg hårde kapsler

LENVIMA 10 mg hårde kapsler

lenvatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage LENVIMA
3. Sådan skal du tage LENVIMA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

LENVIMA er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof lenvatinib. Det anvendes alene til at behandle progressiv eller fremskreden kræft i skjoldbruskkirtlen hos voksne, når radioaktiv jodbehandling ikke har hjulpet med at stoppe sygdommen.

LENVIMA kan også bruges alene til at behandle leverkræft (*hepatocellulært karcinom*) hos voksne, der ikke tidligere har været i behandling med en anden kræftmedicin, der bevæger sig gennem blodstrømmen. Patienter får LENVIMA, når deres leverkræft har spredt sig, eller når den ikke kan fjernes ved operation.

LENVIMA kan også bruges sammen med en anden kræftmedicin, der hedder pembrolizumab, til at behandle fremskreden kræft i livmoderslimhinden (*endometriekarcinom*) hos voksne, hvor kræften efter tidligere behandling med en anden kræftmedicin har spredt sig via blodbanen og ikke kan fjernes ved operation eller strålebehandling.

Sådan virker LENVIMA

LENVIMA blokerer virkningen af proteiner, der kaldes receptor tyrosinkinaser (RTK'er), som er involveret i udviklingen af nye blodkar, der forsyner cellerne med ilt og næringsstoffer og hjælper dem med at vokse. Disse proteiner kan være til stede i store mængder i kræftceller, og ved at blokere deres virkning kan LENVIMA sænke hastigheden, hvorved kræftcellerne formerer sig, og tumoren vokser, og hjælpe med at afskære den nødvendige blodforsyning for kræften.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage LENVIMA

Tag ikke LENVIMA:

- hvis du er allergisk over for lenvatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i LENVIMA (angivet i punkt 6)
- hvis du ammer (se punktet nedenfor om Prævention, graviditet og amning).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager LENVIMA, hvis du:

- har højt blodtryk
- er en kvinde, der kan blive gravid (se punktet nedenfor om Prævention, graviditet og amning)
- tidligere har haft hjerteproblemer eller slagtilfælde
- har problemer med lever eller nyrer
- for nylig har gennemgået en operation eller strålebehandling
- skal igennem en operation. Lægen kan overveje at stoppe LENVIMA, hvis du skal igennem en større operation, da LENVIMA kan påvirke sårhelingen. LENVIMA kan startes igen, når det vurderes, at såret er helet tilstrækkeligt.
- er over 75 år
- tilhører en anden etnisk gruppe end hvide eller asiater
- vejer under 60 kg
- tidligere har haft unormale forbindelser (der kaldes fistler) mellem forskellige kropsorganer eller fra et organ til huden.
- har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.
- har eller har haft smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår i mundhulen, følelsesløshed eller tyngdefornemmelse i kæben eller tandløsning. Du kan blive rådet til at få foretaget et tandeftersyn, før du begynder på LENVIMA, da der er indberettet knogleskader i kæben (osteonekrose) hos patienter, der blev behandlet med LENVIMA. Hvis du skal have foretaget en invasiv tandbehandling eller tandoperation, skal du fortælle din tandlæge, at du er i behandling med LENVIMA, især når du også modtager eller har modtaget indsprøjtninger af bisfosfonater (bruges til at behandle eller forebygge knoglesygdomme).
- modtager eller har modtaget visse lægemidler til behandling af knogleskørhed (antiresorptiv medicin) eller kræftmedicin, som ændrer dannelsen af blodkar (såkaldte angiogenese-hæmmere), da risikoen for knogleskader i kæben kan være forhøjet.

Før du tager LENVIMA kan din læge lave nogle undersøgelser, for eksempel kontrollere dit blodtryk og din lever- eller nyrefunktion og se, om du har et lavt niveau af salt og et højt niveau af skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon. Din læge vil diskutere resultaterne af disse prøver med dig og beslutte, om du kan få LENVIMA. Du kan have behov for at få ekstra behandling med andre lægemidler, tage en lavere dosis LENVIMA eller være ekstra forsigtig på grund af en øget risiko for bivirkninger.

Hvis du ikke er sikker, skal du kontakte lægen, før du tager LENVIMA.

Børn og unge

LENVIMA anbefales i øjeblikket ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med LENVIMA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette omfatter naturlægemidler og receptfrie lægemidler.

Prævention, graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Hvis du kan blive gravid, skal du anvende meget sikker prævention, mens du tager dette lægemiddel, og i mindst en måned efter du afslutter behandlingen. Da det er ukendt, om

LENVIMA kan nedsætte virkningen af p-piller, hvis det er din normale præventionsmetode, bør du også tilføje en barrieremetode som et pessær eller et kondom, hvis du har sex i løbet af behandlingen med LENVIMA.

- Tag ikke LENVIMA, hvis du planlægger at blive gravid under behandlingen. Dette skyldes, at det kan skade barnet alvorligt.
- Hvis du bliver gravid, mens du behandles med LENVIMA, skal du straks fortælle det til lægen. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om behandlingen skal fortsætte.
- Du må ikke amme, hvis du tager LENVIMA. Dette skyldes, at lægemidlet udskilles i modermælken og kan skade det ammede barn alvorligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

LENVIMA kan forårsage bivirkninger, der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller er træt.

3. Sådan skal du tage LENVIMA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal der tages?

Skjoldbruskkirtelkræft

- Den anbefalede dosis af LENVIMA er normalt 24 mg én gang dagligt (2 kapsler med 10 mg og 1 kapsel med 4 mg).
- Hvis du har svære problemer med lever eller nyrer, er den anbefalede dosis 14 mg én gang dagligt (1 kapsel med 10 mg og 1 kapsel med 4 mg).
- Din læge kan nedsætte din dosis, hvis du har problemer med bivirkninger.

Leverkræft

- Den anbefalede dosis af LENVIMA afhænger af din kropsvægt, når du først starter behandling. Dosis er normalt 12 mg én gang dagligt (3 kapsler med 4 mg), hvis du vejer 60 kg og derover og 8 mg én gang dagligt (2 kapsler med 4 mg), hvis du vejer under 60 kg.
- Din læge kan nedsætte din dosis, hvis du har problemer med bivirkninger.

Livmoderkræft

- Den anbefalede dosis af LENVIMA er 20 mg én gang dagligt (2 kapsler med 10 mg) sammen med pembrolizumab. Du vil få pembrolizumab af sundhedspersonalet som en indsprøjtning i en blodåre, enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge.
- Sundhedspersonalet kan reducere din dosis, hvis du har problemer med bivirkninger.

Sådan tages dette lægemiddel

- Du kan tage kapslerne sammen med mad eller uden mad.
- For at undgå at blive udsat for indholdet i kapslen, må du ikke åbne kapslerne.
- Slug kapslerne hele sammen med vand. Hvis du ikke kan sluge kapslerne hele, kan du klargøre en væskeblanding med vand, æblejuice eller mælk. Væskeblandingen kan gives i munden eller ved hjælp af en ernæringssonde. Hvis væskeblandingen gives ved hjælp af en ernæringssonde, skal den klargøres med vand. Hvis væskeblandingen ikke indtages umiddelbart efter klargøring, kan den opbevares i en beholder med låg på køl ved 2 °C til 8 °C i højst 24 timer. Ryst væskeblandingen i 30 sekunder, når den fjernes fra køleskabet. Hvis væskeblandingen ikke bruges inden for 24 timer efter klargøring, skal den kasseres.
- Klargøring og administration af væskeblandingen:
 - Placer hele kapslen/alle kapslerne, som svarer til den ordinerede dosis (op til 5 kapsler), i en lille beholder (kapacitet på ca. 20 ml (4 tsk.)) eller i en oral sprøjte (20 ml). Kapslerne må ikke deles eller knuses.

- Tilføj 3 ml væske til beholderen eller den orale sprøjte. Vent i 10 minutter på, at kapslens skal (udvendige overflade) går i opløsning, og rør eller ryst derefter blandingen i 3 minutter, indtil kapslerne er helt opløst.
 - Hvis væskeblandingen er klargjort i en oral sprøjte, skal du sætte hætte på sprøjten, fjerne stemplet og anvende en anden sprøjte eller medicinpipette til at tilføje væsken til den første sprøjte. Sæt derefter stemplet på igen inden blanding.
- Drik væskeblandingen fra beholderen, eller brug en oral sprøjte til at tage den direkte ind i munden eller via en ernæringssonde.
- Tilføj derefter yderligere 2 ml væske til beholderen eller til den orale sprøjte med en anden sprøjte eller medicinpipette, drej den rundt eller ryst, og indtag væskeblandingen. Gentag dette trin mindst to gange, og indtil der ikke er synlige rester, for at sikre, at al medicinen er indtaget.
- Tag kapslerne på ca. samme tidspunkt hver dag.

Hvor længe skal du tage LENVIMA?

Du skal normalt blive ved med at tage dette lægemiddel, så længe du har fordele heraf.

Hvis du har taget for meget LENVIMA

Hvis du har taget for meget LENVIMA, skal du straks kontakte lægen eller apotekspersonalet. Medbring lægemiddelpakningen.

Hvis du har glemt at tage LENVIMA

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for den glemte dosis.

Hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage din dosis, afhænger af, hvor længe der er indtil din næste dosis.

- Hvis der er 12 timer eller længere indtil din næste dosis: tag den glemte dosis, så snart du husker det. Tag dernæst den næste dosis til normal tid.
- Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis: spring den glemte dosis over. Tag dernæst den næste dosis til normal tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogle af de følgende bivirkninger – du kan have behov for akut medicinsk behandling:

- følelsesløshed eller svækkelse i den ene side af kroppen, svær hovedpine, krampeanfald, forvirring, talebesvær, synsændringer eller svimmelhedsfølelse - dette kan være tegn på et slagtilfælde, blødning i hjernen eller virkningen af en kraftig stigning i blodtrykket på hjernen.
- brystmerter eller trykken for brystet, smerter i dine arme, ryggen, halsen eller kæben, stakåndethed, hurtig eller uregelmæssig puls, hoste, blåfarvning af læber eller fingre, udpræget træthed - dette kan være tegn på et hjerteproblem, en blodprop i lungen eller udsivning af luft fra din lunge og ud i brystet, således at der ikke kan komme luft i lungen.
- svære mavesmerter - dette kan skyldes et hul i tarmvæggen eller en fistel (et hul i tarmen, der via en rørformet kanal er forbundet med en anden del af kroppen eller huden).
- sort, tjærefarvet eller blodig afføring eller ophostning af blod - det kan være tegn på en indre blødning.
- gul hud eller gulfarvning af det hvide i øjnene (gulsot) eller døsigthed, forvirring eller dårlig koncentrationsevne – det kan være tegn på leverproblemer.
- diarré, kvalme og opkastning - det er meget almindelige bivirkninger, der kan blive alvorlige, hvis de medfører, at du bliver dehydreret, hvilket kan føre til nyresvigt. Din læge kan give dig lægemidler, der kan reducere disse bivirkninger.
- smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår i mundhulen, følelsesløshed eller tyngdefornemmelse i kæben eller tandløsning – dette kan være tegn på knogleskader i kæben (osteonekrose).

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogle af de ovenstående bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme, når denne medicin gives alene:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- højt eller lavt blodtryk
- appetitløshed eller vægttab
- kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær
- udpræget træthed eller svækkelse
- hæshed
- hævede ben
- udslæt
- tør, øm eller betændt mund, smagsforstyrrelser
- led- eller muskelsmerter
- følelse af svimmelhed
- hårtab
- blødning (mest almindeligt næseblod, men også andre typer blødninger, såsom blod i urinen, blå mærker, blødning fra tandkød eller tarmvæggen)
- søvnbesvær
- ændringer i urinprøver for protein (høje) og blærebetændelse (øget vandladningshyppighed og smerter ved vandladning)
- hovedpine
- rygsmerte
- rødme, ømhed og hævelse af huden på hænder og fødder (palmar-plantar erythrodysestesi)
- underaktiv skjoldbruskkirtel (træthed, vægtøgning, forstoppelse, kuldefølelse, tør hud)
- ændringer i blodprøveresultater for kaliumniveauer (lave) og calciumniveauer (lave)
- nedsat antal hvide blodceller
- blodprøver viser ændringer i leverfunktionen
- lavt antal blodplader, hvilket kan føre til blå mærker og problemer med sårheling
- ændrede blodprøveresultater for magnesium i blodet (lave), kolesterol (høje) og skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon (høje)
- ændrede blodprøveresultater for nyrefunktionen og nyresvigt
- forhøjet lipase og amylase (enzym, som medvirker ved fordøjelsen)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- tab af kropsvæsker (dehydrering)
- hjertebanken
- tør hud, fortykning og kløe af huden
- oppustet følelse eller luft i tarmen
- hjerteproblemer eller blodpropper i lungerne (vejrtrækningsbesvær, brystsmerte) eller i andre organer
- leversvigt
- døsigthed, forvirring, dårlig koncentrationsevne, bevidsthedstab, der kan være tegn på leversvigt
- utilpashed
- betændelse i galdeblæren
- slagtilfælde
- anal fistel (en lille passage, der dannes mellem endetarmsåbningen og den omgivende hud)
- et hul (perforation) i maven eller tarmene

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- smertefuld infektion eller irritation nær endetarmsåbningen
- mini-slagtilfælde
- leverskade
- svære smerter i den øvre venstre side af maven, hvilket kan være forbundet med feber, kulderystelser, kvalme og opkastning (miltinfarkt)

- betændelse i bugspytkirtlen
- problemer med sårheling
- knogleskader i kæben (osteonekrose)
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- nedsat sekretion af hormoner produceret af binyrerne

Ikke kendt (de følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af LENVIMA, men hyppigheden af dem er ukendt):

- andre typer fistler (en unormal forbindelse mellem forskellige kropsorganer eller mellem huden og en underliggende struktur som halsen eller luftrøret). Symptomerne afhænger af, hvor fistlen befinder sig. Kontakt lægen, hvis du oplever nye eller usædvanlige symptomer, såsom hoste, når du synker.
- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

Følgende bivirkninger kan forekomme, når denne medicin gives sammen med pembrolizumab:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- ændringer i urinprøver for protein (høje) og blærebetændelse (øget vandladningshyppighed og smerter ved vandladning)
- lave niveauer af blodplader, hvilket kan føre til blå mærker og problemer med sårheling
- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal røde blodlegemer
- underaktiv skjoldbruskkirtel (træthed, vægtøgning, forstoppelse, kuldefølelse, tør hud) og ændringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkirtel-stimulerende hormon (høje)
- overaktiv skjoldbruskkirtel (symptomerne kan blandt andet være hurtig hjerterytme, øget svedtendens og vægttab)
- ændringer i blodprøveresultater for calciumniveauer (lave)
- ændringer i blodprøveresultater for kaliumniveauer (høje)
- ændringer i blodprøveresultater for kolesterolniveauer (høje)
- ændringer i blodprøveresultater for magnesiumniveauer (lave)
- appetitløshed eller vægttab
- følelse af svimmelhed
- hovedpine
- rygsmerter
- tør, øm eller betændt mund, smagsforstyrrelser
- blødning (mest almindeligt næseblod, men også andre typer blødninger, såsom blod i urinen, blå mærker, blødning fra tandkød eller tarmvæggen)
- højt blodtryk
- hæshed
- kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré, mavesmerter
- forhøjet amylase (et enzym, som medvirker ved fordøjelsen)
- forhøjet lipase (et enzym, som medvirker ved fordøjelsen)
- ændringer i blodprøveresultater for leverfunktionen
- ændringer i blodprøveresultater for nyrefunktionen
- rødme, ømhed og hævelse af huden på hænder og fødder (palmar-plantar erytrodysæstesi)
- udslæt
- led- eller muskelsmerter
- udpræget træthed eller svækkelse
- hævede ben

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- tab af kropsvæsker (dehydrering)
- søvnbesvær
- hjertebanken

- lavt blodtryk
- blodpropper i lungerne (vejrtrækningsbesvær, brystmerter)
- betændelse i bugspytkirtlen
- oppustet følelse eller luft i tarmen
- fordøjelsesproblemer
- betændelse i galdeblæren
- hårtab
- nyresvigt
- utilpashed
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- nedsat sekretion af hormoner produceret af binyrerne
- et hul (perforation) i maven eller tarmene

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hovedpine, forvirring, krampeanfald og synsforandringer
- tegn på et slagtilfælde, herunder følelsesløshed eller svækkelse i den ene side af kroppen, kraftig hovedpine, krampeanfald, forvirring, talebesvær, synsforstyrrelser eller svimmelhed
- mini-slagtilfælde
- tegn på hjerteproblemer, herunder brystmerter eller trykken for brystet, smerter i arme, ryg, hals eller kæbe, åndenød, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme, hoste, blåfarvning af læber eller fingre og udpræget træthed
- kraftig åndenød og brystmerter, som skyldes, at der siver luft fra lungerne ind i brystkassen, så lungen ikke kan fyldes med luft
- smertefuld infektion eller irritation nær endetarmsåbningen
- anal fistel (en lille passage, der dannes mellem endetarmsåbningen og den omgivende hud)
- leversvigt eller tegn på leverskade, herunder gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulst) eller dødsghed, forvirring, dårlig koncentrationsevne
- tør hud, fortykning og kløe af huden
- problemer med sårheling

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hvert blister efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i det originale blister for at beskytte mod fugt.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

LENVIMA indeholder:

- Aktivt stof: lenvatinib.
 - LENVIMA 4 mg hårde kapsler: Hver hård kapsel indeholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).
 - LENVIMA 10 mg hårde kapsler: Hver hård kapsel indeholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: calciumcarbonat, manitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, talcum. Kapselskallen indeholder hypromellose, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172). Prægeblækket indeholder: shellac, sort jernoxid (172), kaliumhydroxid, propylenglycol.

Udseende og pakningsstørrelser

- Kapslen med 4 mg er en gullig, rød underdel og en gullig rød hætte, ca. 14,3 mm lang, præget med sort blæk med "C" på hættten, og med "LENV 4 mg" på underdelen.
- Kapslen med 10 mg er en gul underdel og en gullig rød hætte, ca. 14,3 mm lang, præget med sort blæk med "C" på hættten, og med "LENV 10 mg" på underdelen.
- De leveres i blister af polyamid/aluminium/PVC i pakninger med 30, 60 eller 90 hårde kapsler med et lag af aluminiumsfolie, hvorigennem kapslerne kan trykkes ud. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: +356 21343270
pharmacovigilance@cherubino.com.mt

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel.: +372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
info@ewopharma.hr
Tel.: +385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel.: +371 67450497

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel.: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.