

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LENVIMA 4 mg hårda kapslar
LENVIMA 10 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

LENVIMA 4 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 4 mg lenvatinib (som mesilat).

LENVIMA 10 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 10 mg lenvatinib (som mesilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

LENVIMA 4 mg hårda kapslar

En gulröd underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med "C" i svart färg på locket och "LENV 4 mg" på underdelen.

LENVIMA 10 mg hårda kapslar

En gul underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med "C" i svart färg på locket och "LENV 10 mg" på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Differentierad sköldkörtelcancer (DTC)

LENVIMA, som monoterapi, är avsett för behandling av vuxna patienter med progressiv, lokalt framskriden eller metastaserad, differentierad (papillär/follikulär/Hürthle-cell) sköldkörtelcancer (DTC), som är refraktär mot radioaktivt jod (RAI).

Levercellskarcinom (HCC)

LENVIMA, som monoterapi, är avsett för behandling av vuxna patienter med framskridet eller icke resektabelt levercellskarcinom (HCC), som inte har fått någon tidigare systemisk terapi (se avsnitt 5.1).

Endometrie cancer (EC)

LENVIMA, i kombination med pembrolizumab, är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad eller recidiverande endometrie cancer (EC) med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med LENVIMA bör initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

Optimal medicinsk behandling av illamående, kräkningar och diarré bör påbörjas före eventuellt behandlingsuppehåll eller dosreduktion av lenvatinib. Gastrointestinal toxicitet bör behandlas aktivt för att minska risken för utveckling av nedsatt njurfunktion eller njursvikt (se avsnitt 4.4).

Dosering

Om en patient missar en dos och den inte kan tas inom 12 timmar, så ska den dosen hoppas över och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten för administrering.

Behandlingen bör fortsätta så länge klinisk nytta observeras eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Differentierad sköldkörtelcancer (DTC)

Rekommenderad daglig dos av lenvatinib är 24 mg (två 10 mg kapslar och en 4 mg kapsel) en gång dagligen. Den dagliga dosen ska justeras efter behov enligt dos-/och biverkningshanteringsplanen.

Dosjustering och utsättning vid DTC

Hantering av vissa biverkningar kan kräva behandlingsuppehåll, dosjustering eller utsättning av lenvatinibbehandling (se avsnitt 4.4). Lindriga till måttliga biverkningar (t.ex. grad 1 eller 2) motiverar i allmänhet inte behandlingsuppehåll med lenvatinib, såvida de inte är oacceptabla för patienten trots optimal hantering. Svåra (t.ex. grad 3) eller oacceptabla biverkningar kräver behandlingsuppehåll med lenvatinib tills biverkningen förbättras till grad 0 till 1 eller som före behandling.

För biverkningar relaterade till lenvatinib (se tabell 4) bör behandlingen återupptas med reducerad lenvatinibdosen enligt förslag i tabell 1, när biverkningen försvinner/förbättras till grad 0 till 1 eller som före behandling.

Tabell 1 Dosjusteringar av rekommenderad daglig dos av lenvatinib hos DTC-patienter^a		
Dosnivå	Daglig dos	Antal kapslar
Rekommenderad daglig dos	24 mg oralt en gång dagligen	Två 10 mg-kapslar plus en 4 mg-kapsel
Första dosreduktion	20 mg oralt en gång dagligen	Två 10 mg-kapslar
Andra dosreduktion	14 mg oralt en gång dagligen	En 10 mg-kapsel plus en 4 mg-kapsel
Tredje dosreduktion	10 mg oralt en gång dagligen	En 10 mg-kapsel
^a :	Ytterligare dosreduktioner bör övervägas på individuell patientbasis, eftersom det finns begränsade data på doser under 10 mg.	

Behandlingen ska sättas ut vid livshotande biverkningar (t.ex. grad 4) med undantag för avvikande laboratorievärden som bedöms vara icke-livshotande och ska i så fall hanteras som svåra biverkningar (t.ex. grad 3).

Levercellskarcinom

Rekommenderad daglig dos av lenvatinib är 8 mg (två 4 mg kapslar) en gång dagligen för patienter med kroppsvikt < 60 kg och 12 mg (tre 4 mg kapslar) en gång dagligen för patienter med kroppsvikt ≥ 60 kg. Dosjusteringarna baseras enbart på observerade biverkningar och inte på förändringar i kroppsvikt under behandlingen. Den dagliga dosen ska modifieras vid behov enligt dos-/biverkningshanteringsplanen.

Dosjusteringar och utsättning vid HCC

För att hantera vissa biverkningar kan lenvatinibbehandlingen behöva avbrytas, justeras eller sättas ut. Vid lindriga till måttliga biverkningar (t.ex. grad 1 eller 2) behöver lenvatinibbehandlingen normalt inte avbrytas såvida inte biverkningarna är intolerabla för patienten trots optimal hantering. För biverkningar relaterade till lenvatinib, se tabell 4. Mer information om kontroller, dosjustering och utsättning finns i tabell 2.

Tabell 2 Dosjusteringar av rekommenderad daglig dos av lenvatinib hos HCC-patienter			
Startdos		Kroppsvikt ≥ 60 kg 12 mg (tre 4 mg-kapslar oralt en gång dagligen)	Kroppsvikt < 60 kg 8 mg (två 4 mg-kapslar oralt en gång dagligen)
Ihållande och intolerabla biverkningar av grad 2 eller 3^a			
Biverkning	Ändring	Justerad dos^b (kroppsvikt ≥ 60 kg)	Justerad dos^b (kroppsvikt < 60 kg)
Första förekomst ^c	Avbryt tills återgång skett till grad 0–1 eller tillståndet före behandlingsstart ^d	8 mg (två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen	4 mg (en 4 mg-kapsel) oralt en gång dagligen
Andra förekomsten (samma reaktion eller ny reaktion)	Avbryt tills återgång skett till grad 0–1 eller tillståndet före behandlingsstart ^d	4 mg (en 4 mg-kapsel) oralt en gång dagligen	4 mg (en 4 mg-kapsel) oralt varannan dag
Tredje förekomsten (samma reaktion eller ny reaktion)	Avbryt tills återgång skett till grad 0–1 eller tillståndet före behandlingsstart ^d	4 mg (en 4 mg-kapsel) oralt varannan dag	Sätt ut behandlingen
Livshotande biverkningar (grad 4): sätt ut behandlingene			
a. Sätt in läkemedelsbehandling för illamående, kräkningar eller diarré före behandlingsuppehåll eller dosreduktion.			
b. Reducera dosen gradvis utifrån tidigare dosnivå (12 mg, 8 mg, 4 mg eller 4 mg varannan dag).			
c. Hematologisk toxicitet eller proteinuri: ingen dosjustering krävs vid första förekomsten.			
d. För hematologisk toxicitet kan doseringen återupptas efter återgång till grad 2. För proteinuri kan doseringen återupptas efter återgång till mindre än 2 g/24 timmar.			
e. Gäller ej för avvikande laboratorievärden som inte bedöms vara livshotande. Dessa behandlas som grad 3.			

Graderingarna baseras på CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) från NCI (National Cancer Institute).

Endometrie-cancer (EC)

Den rekommenderade dosen av LENVIMA är 20 mg oralt en gång dagligen, i kombination med pembrolizumab 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka, administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter, tills intolerabel biverkan eller sjukdomsprogression inträffar (se avsnitt 5.1).

Se produktresumén till pembrolizumab för ytterligare doseringsinformation.

Dosjusteringar och utsättning vid EC

För biverkningar relaterade till lenvatinib, se tabell 4. Vid behandling med LENVIMA i kombination med pembrolizumab ska uppehåll, dosreduktion eller utsättning av LENVIMA göras vid behov enligt rekommendation i tabell 3. Uppehåll eller utsättning av pembrolizumab ska göras i enlighet med instruktionerna i produktresumén för pembrolizumab. Inga dosreduktioner rekommenderas för pembrolizumab.

Tabell 3 Dosjusteringar av rekommenderad daglig dos av lenvatinib hos EC-patienter^a		
Startdos i kombination med pembrolizumab	20 mg (två 10 mg-kapslar) oralt en gång dagligen	
Ihållande och intolerabla biverkningar av grad 2 eller 3		
Biverkning	Ändring	Justerad dos
Första förekomsten	Avbryt tills återgång skett till grad 0–1 eller tillståndet före behandlingsstart	14 mg (en 10 mg-kapsel + en 4 mg-kapsel) oralt en gång dagligen
Andra förekomsten (samma reaktion eller ny reaktion)	Avbryt tills återgång skett till grad 0–1 eller tillståndet före behandlingsstart	10 mg (en 10 mg-kapsel) oralt en gång dagligen
Tredje förekomsten (samma reaktion eller ny reaktion)	Avbryt tills återgång skett till grad 0–1 eller tillståndet före behandlingsstart	8 mg (två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen
Livshotande biverkningar (grad 4): sätt ut behandlingen^b		
a. Det finns begränsade data om doser under 8 mg. b. Behandlingen ska sättas ut vid livshotande biverkningar (t.ex. grad 4) med undantag för avvikande laboratorievärden som bedöms vara icke-livshotande och ska i så fall hanteras som svåra biverkningar (t.ex. grad 3).		

Tabell 4 Biverkningar som kräver dosjustering av lenvatinib			
Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Dosreducering och återupptagning av lenvatinib
Hypertoni	Grad 3 (trots optimal blodtryckssänkande behandling)	Avbryt	Minskar till grad 0, 1 eller 2. Se detaljerad vägledning i tabell 5 i avsnitt 4.4.
	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte.
Proteinuri	≥ 2 g/24 timmar	Avbryt	Minskar till under 2 g/24 timmar.
Nefrotiskt syndrom	-----	Sätt ut	Återuppta inte.
Nedsatt njurfunktion eller njursvikt	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4*	Sätt ut	Återuppta inte.
Nedsatt hjärtfunktion	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte.

Tabell 4 Biverkningar som kräver dosjustering av lenvatinib			
Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Dosreducering och återupptagning av lenvatinib
Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS)	Alla grader	Avbryt	Överväg återupptagande med reducerad dos om minskning till grad 0–1.
Levertoxicitet	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4*	Sätt ut	Återuppta inte.
Arteriella tromboembolier	Alla grader	Sätt ut	Återuppta inte.
Blödning	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1.
	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte.
Gastrointestinal perforation eller fistel	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte.
Icke-gastrointestinal fistel	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte.
Förlängt QT-intervall	> 500 ms	Avbryt	Minskar till < 480 ms eller som före behandling.
Diarré	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4 (trots medicinsk behandling)	Sätt ut	Återuppta inte.
* Avvikande laboratorievärden av grad 4 som inte bedöms vara livshotande kan behandlas som svåra biverkningar (t.ex. grad 3).			

Särskilda populationer

DTC

Patienter i åldern ≥ 75 år, av asiatisk etnicitet, med komorbiditeter (såsom hypertoni och nedsatt lever- eller njurfunktion) eller kroppsvikt under 60 kg tycks ha reducerad tolerabilitet för lenvatinib (se avsnitt 4.8). Alla patienter, förutom de med kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion (se nedan), ska påbörja behandling vid den rekommenderade dosen 24 mg, varefter dosen ska justeras ytterligare baserat på individuell tolerabilitet.

HCC

Patienter ≥ 75 år av kaukasisk etnicitet eller kvinnligt kön eller med mer kraftigt nedsatt leverfunktion före behandlingsstart (6 Child-Pugh A-poäng jämfört med 5 poäng) verkar ha sämre tolerabilitet för lenvatinib.

Andra HCC-patienter än de med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion bör inleda behandlingen med den rekommenderade startdosen på 8 mg (två 4 mg kapslar) för kroppsvikt < 60 kg och 12 mg (tre 4 mg kapslar) för kroppsvikt ≥ 60 kg. Därefter ska dosen justeras utifrån individuell tolerabilitet.

Patienter med hypertoni

Blodtrycket ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och ska kontrolleras regelbundet under behandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion

DTC

Ingen justering av startdosen behövs baserat på leverfunktion hos patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen 14 mg en gång dagligen. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Se även avsnitt 4.8.

HCC

Hos de patientpopulationer som rekryterades till HCC-studien krävdes inga dosjusteringar på grund av leverfunktionen hos de patienter som hade lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). De ytterst begränsade data som finns tillgängliga är inte tillräckliga för att möjliggöra en dosrekommendation för HCC-patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B). Noggrann övervakning rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2). Lenvatinib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) och rekommenderas inte för användning hos sådana patienter.

EC

Det finns begränsade data om behandlingskombinationen av lenvatinib och pembrolizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion. Vid kombinationsbehandling krävs det ingen justering av startdosen på grund av leverfunktionen hos patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) är den rekommenderade startdosen av lenvatinib 10 mg en gång dagligen. Se pembrolizumabs produktresumé för information om dosering till patienter med nedsatt leverfunktion. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

DTC

Ingen justering av startdosen behövs baserat på njurfunktion hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är den rekommenderade startdosen 14 mg en gång dagligen. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Patienter med terminal njursjukdom studerades inte och därför rekommenderas inte användning av lenvatinib hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

HCC

Inga dosjusteringar krävs på grund av njurfunktionen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. De data som finns tillgängliga är inte tillräckliga för att möjliggöra en dosrekommendation för patienter med HCC och kraftigt nedsatt njurfunktion.

EC

Det krävs ingen justering av startdosen på grund av njurfunktionen hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är den rekommenderade startdosen 10 mg lenvatinib en gång dagligen. Se pembrolizumabs produktresumé för information om dosering till patienter med nedsatt njurfunktion. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Patienter med terminal njursjukdom har inte studerats, och lenvatinib rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Äldre population

Ingen justering av startdosen behövs baserat på ålder. Det finns begränsade data om användning hos patienter i åldern ≥ 75 år (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lenvatinib för barn i åldern 2 till <18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Lenvatinib ska inte ges till barn under 2 års ålder av säkerhetsmässiga skäl som identifierats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Etnicitet

Ingen justering av startdosen behövs baserat på etnicitet (se avsnitt 5.2). Det finns begränsade data om användning hos patienter av annan etnicitet än kaukasisk eller asiatisk (se avsnitt 4.8).

Administreringsätt

Lenvatinib är avsett för oral användning. Kapslarna ska tas vid ungefär samma tid varje dag, med eller utan mat (se avsnitt 5.2). Vårdgivare ska inte öppna kapseln för att undvika upprepad exponering för kapselns innehåll.

Lenvatinib-kapslarna kan sväljas hela med vatten eller administreras som en suspension som bereds genom att hela kapslar löses upp i vatten, äppeljuice eller mjölk. Suspensionen kan administreras oralt eller via en näringssond. Om suspensionen administreras via en näringssond ska den beredas med vatten (se avsnitt 6.6 för beredning och administrering av suspension).

Om lenvatinib-suspensionen inte används vid tidpunkten för beredning kan den förvaras i en övertäckt behållare och måste kylförvaras vid 2 °C till 8 °C i maximalt 24 timmar. När suspensionen tagits ut ur kylskåpet ska den skakas i ungefär 30 sekunder innan den används. Om suspensionen inte administreras inom 24 timmar ska den kasseras.

För användning i kombination med pembrolizumab, se produktresumén för pembrolizumab.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib och har vanligtvis uppstått tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.8). Blodtrycket (BT) ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och, om det är känt att patienterna är hypertoniska, ska de stå på en fast dos av blodtryckssänkande behandling i minst en vecka före behandling med lenvatinib. Allvarliga komplikationer av dåligt kontrollerad hypertoni, inklusive aortadissektion, har rapporterats. Tidig upptäckt och effektiv hantering av hypertoni är viktigt för att minimera behovet av behandlingsuppehåll och dosreduktioner av lenvatinib. Behandling med antihypertensiva medel ska påbörjas så snart förhöjt blodtryck bekräftats. BT ska kontrolleras efter en veckas behandling med lenvatinib, sedan varannan vecka under de första två månaderna och därefter en gång i månaden. Valet av blodtryckssänkande behandling ska individualiseras efter patientens kliniska tillstånd och följa gängse klinisk praxis. Hos tidigare normotoniska patienter ska monoterapi med ett läkemedel tillhörande någon klass av antihypertensiva medel påbörjas när förhöjt blodtryck observeras. Hos patienter som redan får blodtryckssänkande läkemedel kan dosen av det aktuella medlet vid behov

ökas eller ett eller flera medel tillhörande en annan klass av antihypertensiva medel läggs till. Vid behov hanteras hypertoni enligt rekommendationer i tabell 5.

Tabell 5 Rekommenderad hantering av hypertoni	
Blodtrycksnivå (BT)	Rekommenderad åtgärd
Systoliskt BT ≥ 140 mmHg upp till < 160 mmHg eller diastoliskt BT ≥ 90 mmHg upp till < 100 mmHg	Fortsätt med lenvatinib och påbörja blodtryckssänkande behandling om sådan inte redan ges. ELLER Fortsätt med lenvatinib och öka dosen av pågående blodtryckssänkande behandling eller påbörja ytterligare blodtryckssänkande behandling.
Systoliskt BT ≥ 160 mmHg eller diastoliskt BT ≥ 100 mmHg trots optimal blodtryckssänkande behandling	1. Ge inte lenvatinib. 2. När systoliskt BT ≤ 150 mmHg, diastoliskt BT ≤ 95 mmHg och patienten har stått på en fast dos av blodtryckssänkande behandling i minst 48 timmar återupptas behandling med lenvatinib i reducerad dos (se avsnitt 4.2).
Livshotande konsekvenser (malign hypertoni, neurologiska bortfallssymtom eller hypertonisk kris)	Omedelbar åtgärd är indicerat. Sätt ut lenvatinib och påbörja lämplig medicinsk behandling.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan lenvatinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Proteinuri

Proteinuri har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib och vanligtvis har den uppstått tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.8). Protein i urin ska kontrolleras regelbundet. Om urinteststicka visar proteinuri $\geq 2+$ kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2). Fall av nefrotiskt syndrom har rapporterats hos patienter som använder lenvatinib. Lenvatinib ska sättas ut i händelse av nefrotiskt syndrom.

Levertoxicitet

De leverrelaterade biverkningar som oftast rapporterats hos patienter med DTC som behandlats med lenvatinib omfattar öknings av alaninaminotransferas (ALT), aspartataminotransferas (AST) och bilirubin i blod. Leversvikt och akut hepatit (< 1 %; se avsnitt 4.8) har rapporterats hos patienter med DTC som behandlats med lenvatinib. Fall av leversvikt rapporterades i allmänhet hos patienter med progressiv metastatisk levercancer.

Hos HCC-patienter som behandlades med lenvatinib i REFLECT-studien rapporterades leverrelaterade biverkningar inklusive hepatisk encefalopati och leversvikt (inklusive dödliga reaktioner) med en högre frekvens (se avsnitt 4.8) jämfört med patienter som behandlades med sorafenib. Patienter med mer kraftigt nedsatt leverfunktion och/eller större tumörbörda i levern före behandlingsstart hade högre risk att utveckla hepatisk encefalopati och leversvikt. Hepatisk encefalopati förekom också oftare hos patienter som var 75 år eller äldre. Omkring hälften av fallen av leversvikt och en tredjedel av fallen av hepatisk encefalopati rapporterades hos patienter med sjukdomsprogression.

Data från HCC-patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) är ytterst begränsade och det finns i nuläget inga tillgängliga data från HCC-patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Eftersom lenvatinib huvudsakligen elimineras genom levermetabolism är en ökad exponering hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion att förvänta.

De leverrelaterade biverkningarna som mest frekvent rapporterades hos patienter med EC som behandlades med lenvatinib och pembrolizumab var förhöjningar av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT). Leversvikt och hepatit (<1 %; se avsnitt 4.8) har rapporterats hos patienter med EC som behandlats med lenvatinib och pembrolizumab.

Noggrann övervakning rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Leverfunktionstester ska utföras innan behandling påbörjas, sedan varannan vecka under de första två månaderna och därefter en gång i månaden under behandling. Patienter med HCC ska kontrolleras med avseende på försämrad leverfunktion inklusive hepatisk encefalopati. Vid levertoxicitet kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Njursvikt och nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8). Den identifierade primära riskfaktorn var dehydrering och/eller hypovolemi på grund av gastrointestinal toxicitet. Gastrointestinal toxicitet ska behandlas aktivt för att minska risken för utveckling av nedsatt njurfunktion eller njursvikt. Behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Om patienterna har kraftigt nedsatt njurfunktion bör den initiala dosen av lenvatinib justeras (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Diarré

Diarré har rapporterats frekvent hos patienter som behandlas med lenvatinib, vanligen tidigt i behandlingen (se avsnitt 4.8). Omedelbar medicinsk behandling av diarré ska insättas för att förebygga dehydrering. Lenvatinib bör sättas ut i händelse av kvarstående diarré av grad 4 trots medicinsk behandling.

Nedsatt hjärtfunktion

Hjärtsvikt (<1 %) och minskning av vänster kammars ejektionsfraktion har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på kliniska symtom eller tecken på hjärtinkompensation, eftersom behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES, även kallat RPLS, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (<1 %; se avsnitt 4.8). PRES är en neurologisk sjukdom som kan ge huvudvärk, krampanfall, letargi, förvirring, förändrad mental funktion, blindhet och andra synstörningar eller neurologiska störningar. Lindrig till svår hypertoni kan förekomma. Magnetisk resonanstomografi är nödvändig för att bekräfta diagnosen på PRES. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att kontrollera blodtrycket (se avsnitt 4.4). Hos patienter med tecken eller symtom på PRES kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Arteriella tromboembolier

Arteriella tromboembolier (cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack och myokardinfarkt) har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8).

Lenvatinib har inte studerats hos patienter som har haft en arteriell tromboemboli under de föregående sex månaderna och ska därför användas med försiktighet hos sådana patienter. Behandlingsbeslut måste fattas baserat på en bedömning av den enskilda patientens nytta/risk. Lenvatinib ska sättas ut efter en arteriell trombotisk händelse.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under tiden de tar lenvatinib och i en månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Det är för närvarande inte känt om lenvatinib ökar risken för tromboemboliska händelser när det kombineras med orala preventivmedel.

Blödning

Svåra tumörrelaterade blödningar, inklusive blödningar med dödlig utgång har inträffat under kliniska prövningar och har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). Under övervakning efter marknadsintroduktionen sågs svåra och dödliga blödningar från karotisartären oftare hos patienter med anaplastiskt karcinom i sköldkörteln (ATC) än vid DTC eller andra tumörtyper. Graden av tumörinväxt/infiltration av större blodkärl (t.ex. karotisartär) bör tas i beaktande på grund av den potentiella risken för svår blödning förknippad med krympt tumör/nekros efter behandling med lenvatinib. Vissa fall av blödning har inträffat sekundärt till krympt tumör och fistelbildning, t.ex. trakeoesofageala fistlar. Fall med dödlig intrakraniell blödning har rapporterats hos vissa patienter med eller utan hjärnmetastaser. Blödning på andra ställen än hjärnan (t.ex. trakea, intraabdominellt, lunga) har också rapporterats. Ett fall av levertumörblödning med dödlig utgång har rapporterats hos en patient med HCC.

Screening för och efterföljande behandling av esofagusvaricer hos patienter med levercirros bör utföras som standard innan lenvatinibbehandling sätts in.

Vid blödning kan dosavbrott, dosjusteringar eller utsättande krävas (se avsnitt 4.2, tabell 3).

Gastrointestinal perforation och fistelbildning

Gastrointestinal perforation eller fistlar har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8). I de flesta fall förekom gastrointestinal perforation och fistlar hos patienter med riskfaktorer såsom tidigare kirurgi eller radioterapi. Vid gastrointestinal perforation eller fistel kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Icke-gastrointestinal fistel

Patienter kan löpa en ökad risk för att fistlar bildas vid behandling med lenvatinib. Fall med fistelbildning eller fistelförstoring som omfattar andra områden av kroppen än magsäcken eller tarmarna observerades under kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion (t.ex. trakeala och trakeoesofageala fistlar, esofagusfistlar, kutana fistlar samt fistlar i de kvinnliga könsorganen). Dessutom har pneumotorax med eller utan tydliga evidens för bronkopleural fistel rapporterats. Vissa rapporter om fistel och pneumotorax förekom i samband med tumörregress eller nekros. Föregående kirurgi och strålbehandling kan vara bidragande riskfaktorer. Lungmetastaser kan också öka risken för pneumotorax. Lenvatinib bör inte sättas in hos patienter med fistel för att undvika försämring och lenvatinib bör sättas ut permanent hos patienter med fistlar som innefattar esofagus eller trakeobronkialvägarna samt vid alla fistlar av grad 4 (se avsnitt 4.2). Det finns begränsad information om användning av dosavbrott eller dosreducering i behandling av andra händelser, men försämring observerades i vissa fall och försiktighet bör iakttas. Lenvatinib kan påverka sårhelingsprocessen negativt, såsom andra läkemedel av samma klass.

Förlängning av QT-intervall

Förlängning av QT/QTc-intervallet har rapporterats i högre frekvens hos patienter som behandlades med lenvatinib än hos patienter som behandlades med placebo (se avsnitt 4.8). Elektrokardiogram ska

kontrolleras före behandlingsstart och regelbundet under behandlingen hos alla patienter med särskild uppmärksamhet hos dem med kongenitalt långt QT-syndrom, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och hos dem som tar läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, inklusive antiarytmika av klass Ia och III. Lenvatinib bör undvikas i händelse av att förlängt QT-intervall > 500 ms utvecklas. Lenvatinib ska återupptas med en reducerad dos när QTc-förlängning förbättras till < 480 ms eller som före behandling.

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi ökar risken för förlängning av QT-intervallet; därför ska elektrolytavvikelser kontrolleras och korrigeras hos alla patienter innan behandling påbörjas. Elektrolyter (magnesium, kalium och kalcium) bör kontrolleras regelbundet under behandling. Kalciumnivåer i blod bör övervakas minst en gång i månaden och kalcium bör vid behov ersättas under lenvatinibbehandlingen. Lenvatinibdosen bör avbrytas eller dosen justeras vid behov beroende på svårighetsgrad, förekomst av EKG-förändringar samt persistens av hypokalcemi.

Försämrad suppression av tyreoidestimulerande hormon/nedsatt sköldkörtelfunktion

Hypotyreos har rapporterats hos patienter som behandlas med lenvatinib (se avsnitt 4.8). Sköldkörtelfunktionen bör övervakas innan insättande av behandling med lenvatinib och regelbundet under hela behandlingen. Hypotyreos bör behandlas enligt medicinsk standardpraxis för att upprätthålla eutyroidism.

Lenvatinib försämrar exogen sköldkörtelsuppression (se avsnitt 4.8). Nivåerna av tyreoidestimulerande hormon (TSH) ska regelbundet kontrolleras och administreringen av sköldkörtelhormon justeras för att uppnå lämpliga TSH-nivåer, i enlighet med patientens terapeutiska mål.

Sårläkningskomplikationer

Inga formella studier har genomförts av effekten av lenvatinib vid sårläggning. Nedsatt sårläggning har rapporterats hos patienter som får lenvatinib. Ett temporärt avbrott av lenvatinib bör övervägas hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp. Det finns begränsad klinisk erfarenhet avseende tidpunkten för återinsättning av lenvatinib efter ett större kirurgiskt ingrepp. Därför bör beslutet att återuppta lenvatinib efter ett större kirurgiskt ingrepp grundas på klinisk bedömning av en tillräcklig sårläggning.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib. Vissa fall rapporterades hos patienter som hade fått tidigare eller samtidig behandling med antiresorptiv benbehandling och/eller andra angiogeneshämmare, t.ex. bevacizumab, TKI, mTOR-hämmare. Försiktighet ska därför iakttas när lenvatinib används antingen samtidigt eller sekventiellt med antiresorptionsbehandling och/eller andra angiogeneshämmare.

Invasiva tandgrepp är en identifierad riskfaktor. Före behandling med lenvatinib ska en tandundersökning och lämplig förebyggande tandvård övervägas. Hos patienter som tidigare har fått eller får intravenösa bisfosfonater ska invasiva tandgrepp om möjligt undvikas (se avsnitt 4.8).

Särskilda populationer

Det finns begränsade data på patienter av annat etniskt ursprung än kaukasisk eller asiatiskt och patienter i åldern ≥ 75 år. Lenvatinib ska användas med försiktighet hos sådana patienter, med hänsyn till den reducerade tolerabiliteten för lenvatinib hos asiatiska och äldre patienter (se avsnitt 4.8).

Det finns inga data från användning av lenvatinib omedelbart efter sorafenib eller andra behandlingar mot cancer och det kan finnas en potentiell risk för additiv toxicitet om inte washout-perioden mellan behandlingarna är tillräckligt lång. Den kortaste washout-perioden i kliniska prövningar var 4 veckor.

Patienter med ECOG-funktionsstatus ≥ 2 uteslöts från de kliniska studierna (utom för sköldkörtelcancer).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på lenvatinib

Kemoterapeutiska medel

Samtidig administrering av lenvatinib, karboplatin och paklitaxel har ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för någon av dessa tre substanser.

Effekt av lenvatinib på andra läkemedel

En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie (DDI) av cancerpatienter visade att plasmakoncentrationerna av midazolam (ett känsligt CYP3A- och P-gp-substrat) inte ändrades vid förekomst av lenvatinib. Ingen signifikant läkemedelsinteraktion förväntas därför mellan lenvatinib och andra CYP3A4-/P-gp-substrat.

Orala preventivmedel

Det är för närvarande inte känt om lenvatinib kan minska effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder orala hormonella preventivmedel lägga till en barriärmetod (se avsnitt 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida och använda mycket effektiva preventivmedel under tiden de behandlas med lenvatinib och i minst en månad efter avslutad behandling. Det är för närvarande inte känt om lenvatinib kan minska effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder orala hormonella preventivmedel lägga till en barriärmetod.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av lenvatinib hos gravida kvinnor. Lenvatinib var embryotoxiskt och teratogent när det gavs till råttor och kanin (se avsnitt 5.3).

Lenvatinib ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt och efter noggrant övervägande av behovet för modern och risken för fostret.

Amning

Det är okänt om lenvatinib utsöndras i bröstmjölk. Lenvatinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet eller spädbarnet kan inte uteslutas och därför är lenvatinib kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekterna hos människa är inte kända. Testikel- och ovarietoxicitet har dock observerats hos råttor, hund och apa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lenvatinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, på grund av biverkningar såsom trötthet och yrsel. Patienter som får dessa symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

DTC

De oftast rapporterade biverkningarna (förekommer hos ≥ 30 % av patienterna) är hypertoni (68,6 %), diarré (62,8 %), minskad aptit (51,5 %), viktminskning (49,1 %), trötthet (45,8 %), illamående (44,5 %), proteinuri (36,9 %), stomatit (35,8 %), kräkningar (34,5 %), dysfoni (34,1 %), huvudvärk (34,1 %) och palmoplantar erythrodysestesi (PPE) (32,7 %). Hypertoni och proteinuri tenderar att förekomma tidigt under behandling med lenvatinib (se avsnitt 4.4 och 4.8). Majoriteten av biverkningar av grad 3 till 4 förekom under de första sex månadernas behandling förutom diarré, som förekom under hela behandlingen och viktförlust, som tenderade att vara kumulativ över tid.

De viktigaste allvarliga biverkningarna var njursvikt och nedsatt njurfunktion (2,4 %), arteriella tromboembolier (3,9 %), hjärtsvikt (0,7 %), intrakraniell tumörblödning (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), leversvikt (0,2 %) och arteriella tromboembolier (cerebrovaskulär händelse (1,1 %), transitorisk ischemisk attack (0,7 %) och myokardinfarkt (0,9 %)).

Hos 452 patienter med RAI-refraktär DTC var dosreduktion och utsättning av lenvatinib de åtgärder som vidtogs vid en biverkning hos 63,1 % respektive 19,5 % av patienterna. De biverkningar som oftast ledde till dosreduktioner (hos ≥ 5 % av patienterna) var hypertoni, proteinuri, diarré, trötthet, PPE, viktminskning och minskad aptit. De biverkningar som oftast ledde till utsättning av lenvatinib var proteinuri, asteni, hypertoni, cerebrovaskulär händelse, diarré och lungemboli.

HCC

De oftast rapporterade biverkningarna (förekommer hos ≥ 30 % av patienterna) är hypertoni (44,0 %), diarré (38,1 %), minskad aptit (34,9 %), trötthet (30,6 %) och viktminskning (30,4 %).

De viktigaste allvarliga biverkningarna var leversvikt (2,8 %), hepatisk encefalopati (4,6 %), blödning i esofagusvaricer (1,4 %), cerebral blödning (0,6 %), arteriella tromboemboliska händelser (2,0 %) inklusive myokardinfarkt (0,8 %), cerebral infarkt (0,4 %) och stroke (0,4 %) samt biverkningar som rör njursvikt/nedsatt njurfunktion (1,4 %). Det fanns en högre förekomst av minskat neutrofilantal hos patienter med HCC (8,7 % med lenvatinib än vid andra icke-HCC-tumörtyper (1,4 %)) som inte associerades med infektion, sepsis eller bakteriell peritonit.

Hos 496 patienter med HCC var dosändring (behandlingsuppehåll eller dosreduktion) och utsättning de åtgärder som vidtogs för biverkningar hos 62,3 % respektive 20,2 % av patienterna. De biverkningar som oftast ledde till dosändringar (hos ≥ 5 % av patienterna) var minskad aptit, diarré, proteinuri, hypertoni, trötthet, PPE och minskat antal blodplättar. De biverkningar som oftast ledde till utsättning av lenvatinib var hepatisk encefalopati, trötthet, ökning av bilirubin i blodet, proteinuri och leversvikt.

EC

Säkerheten för lenvatinib i kombination med pembrolizumab har utvärderats hos 530 patienter med avancerad EC som fick 20 mg lenvatinib en gång dagligen och 200 mg pembrolizumab var tredje vecka. De vanligaste (förekom hos ≥ 20 % av patienterna) biverkningarna var hypertoni (63 %), diarré (57 %), hypotyreos (56 %), illamående (51 %), minskad aptit (47 %), kräkningar (39 %), trötthet (38 %), viktminskning (35 %), artralgi (33 %), proteinuri (29 %), förstoppning (27 %), huvudvärk

(27 %), urinvägsinfektion (27 %), dysfoni (25 %), buksmärta (23 %), asteni (23 %), palmoplantar erytrodysestesi (23 %), stomatit (23 %), anemi (22 %) och hypomagnesemi (20 %).

De vanligaste (förekom hos ≥ 5 % av patienterna) svåra (grad ≥ 3) biverkningarna var hypertoni (37,2 %), viktninskning (9,1 %), diarré (8,1 %), förhöjt lipas (7,7 %), minskad aptit (6,4 %), asteni (6 %), trötthet (6 %), hypokalemi (5,7 %), anemi (5,3 %) och proteinuri (5,1 %).

Utsättning av lenvatinib inträffade hos 30,6 % av patienterna, och utsättning av både lenvatinib och pembrolizumab inträffade hos 15,3 % av patienterna på grund av en biverkning. De vanligaste (förekom hos ≥ 1 % av patienterna) biverkningarna som ledde till utsättning av lenvatinib var hypertoni (1,9 %), diarré (1,3 %), asteni (1,3 %), minskad aptit (1,3 %), proteinuri (1,3 %) och viktninskning (1,1 %).

Uppehåll i lenvatinibdoseringen på grund av en biverkning inträffade hos 63,2 % av patienterna. Uppehåll i lenvatinib- och pembrolizumabdoseringen på grund av en biverkning inträffade hos 34,3 % av patienterna. De vanligaste (förekom hos ≥ 5 % av patienterna) biverkningarna som ledde till uppehåll i lenvatinibbehandlingen var hypertoni (12,6 %), diarré (11,5 %), proteinuri (7,2 %), kräkningar (7 %), trötthet (5,7 %) och minskad aptit (5,7 %).

Dosreduktion av lenvatinib på grund av biverkningar inträffade hos 67,0 % av patienterna. De vanligaste (förekom hos ≥ 5 % av patienterna) biverkningarna som resulterade i dosreduktion av lenvatinib var hypertoni (16,2 %), diarré (12,5 %), palmoplantar erytrodysestesi (9,1 %), trötthet (8,7 %), proteinuri (7,7 %), minskad aptit (6,6 %), illamående (5,5 %), asteni (5,1 %) och viktninskning (5,1 %).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen för lenvatinib som monoterapi är baserad på data från 452 DTC-patienter och 496 HCC-patienter och möjliggör endast karakterisering av vanliga biverkningar hos DTC- och HCC-patienter. Biverkningarna som presenteras i detta avsnitt är baserade på säkerhetsdata från både DTC- och HCC-patienter (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsprofilen för lenvatinib som kombinationsbehandling är baserad på data från 530 EC-patienter som behandlats med lenvatinib i kombination med pembrolizumab (se avsnitt 5.1).

Biverkningar som observerades i kliniska prövningar vid DTC, HCC och EC och rapporterades från användning av lenvatinib efter marknadsintroduktionen listas i tabell 6. Biverkningarnas frekvenskategorier motsvarar den mest konservativa uppskattningen av frekvensen utifrån de enskilda populationerna. Biverkningar som är kända vid monoterapi med lenvatinib eller de andra komponenterna i kombinationsbehandling som ges ensamt, kan även förekomma under kombinationsbehandling med dessa läkemedel, även om inte sådana biverkningar rapporterades i kliniska studier med kombinationsbehandling.

Se produktresumén för respektive kombinationskomponent (pembrolizumab) för ytterligare säkerhetsinformation angående kombinationsbehandling av lenvatinib.

Frekvenserna definieras som:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib[§]		
Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Infektioner och infestationer		
Mycket vanliga	Urinvägsinfektion	Urinvägsinfektion
Mindre vanliga	Perineal abscess	Perineal abscess
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Trombocytopeni ^{a,‡} Lymfopeni ^{a,‡} Leukopeni ^{a,‡} Neutropeni ^{a,‡}	Trombocytopeni ^{a,‡} Lymfopeni ^{a,‡} Leukopeni ^{a,‡} Neutropeni ^{a,‡} Anaemia
Mindre vanliga	Mjältinfarkt	
Endokrina systemet		
Mycket vanliga	Hypotyreos	Hypotyreos
	Förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod ^{*,‡}	Förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod [*] Hypertyreos
Vanliga		Binjuresvikt
Mindre vanliga	Binjuresvikt	
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	Hypokalcemi ^{*,‡}	Hypokalcemi ^{*,‡} Hypokalemi [‡]
	Hypokalemi [‡] Hyperkolesterolemi ^{b,‡} Hypomagnesemi ^{b,‡}	Hyperkolesterolemi ^{b,‡}
	Viktninskning	Hypomagnesemi ^{b,‡}
	Minskad aptit	Viktninskning Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering	Dehydrering
Psykiska störningar		
Mycket vanliga	Sömlöshet	
Vanliga		Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Yrsel	Yrsel
	Huvudvärk	Huvudvärk
	Dysgeusi	Dysgeusi
Vanliga	Cerebrovaskulär händelse [†]	
Mindre vanliga	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom
	Monopares	Cerebrovaskulär händelse [†]
	Transitorisk ischemisk attack	Monopares
		Transitorisk ischemisk attack

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib[§]		
Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Hjärtat		
Vanliga	Myokardinfarkt ^{c,†}	Förlängt QT-intervall på EKG
	Hjärtsvikt	
	Förlängt QT-intervall på EKG	
	Minskad ejektionsfraktion	
Mindre vanliga		Myokardinfarkt ^{c,†}
		Hjärtsvikt
		Minskad ejektionsfraktion
Blodkärl		
Mycket vanliga	Blödning ^{d,*,†}	Blödning ^{d,*,†}
	Hypertoni ^{e,*} Hypotoni	Hypertoni ^{e,*}
Vanliga		Hypotoni
Ingen känd frekvens	Aneurysmer och arteriella dissektioner	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket vanliga	Dysfoni	Dysfoni
Vanliga	Lungemboli [†]	Lungemboli [†]
Mindre vanliga	Pneumotorax	Pneumotorax
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Diarré	Diarré
	Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f	Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f
	Kräkningar	Kräkningar
	Illamående	Illamående
	Oral inflammation ^g	Oral inflammation ^g
	Oral smärta ^h	Oral smärta ^h
	Förstoppning	Förstoppning
	Dyspepsi	Muntorrhet
	Muntorrhet Förhöjt lipas [‡] Förhöjt amylas [‡]	Förhöjt lipas Förhöjt amylas [‡]
Vanliga	Analfistel	Pankreatiti
	Flatulens	Flatulens
	Gastrointestinal perforation	Dyspepsi
		Kolit
		Gastrointestinal perforation
Mindre vanliga	Pankreatit ⁱ Kolit	Analfistel

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib[§]		
Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Lever och gallvägar		
Mycket vanliga	Förhöjd bilirubinnivå i blod ^{l,*‡} Hypoalbuminemi ^{i,*‡} Förhöjd nivå av alaninaminotransferas ^{*‡}	Förhöjd bilirubinnivå i blod ^{l,*‡} Hypoalbuminemi ^{i,*‡} Förhöjd nivå av alaninaminotransferas ^{*‡}
	Förhöjd nivå av aspartataminotransferas ^{*‡} Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod [‡] Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas [‡]	Förhöjd nivå av aspartataminotransferas ^{*‡} Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod [‡]
Vanliga	Leversvikt ^{k,*‡}	Kolecystit
	Hepatisk encefalopati ^{l,*‡}	Onormal leverfunktion
	Onormal leverfunktion	Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas
	Kolecystit	
Mindre vanliga	Hepatocellulär skada/hepatit ^m	Leversvikt ^{k,*‡} Hepatisk encefalopati ^{l,†}
		Hepatocellulär skada/hepatit ^m
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Palmoplantar erythrodysestesi	Palmoplantar erythrodysestesi
	Utslag	Utslag
	Alopeci	
Vanliga	Hyperkeratos	Alopeci
Mindre vanliga		Hyperkeratos
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga	Ryggsmärta	Ryggsmärta
	Artralgi	Artralgi
	Myalgi	Myalgi
	Extremitetssmärta	Extremitetssmärta
	Muskuloskeletal smärta	
Vanliga		Muskuloskeletal smärta
Mindre vanliga	Osteonekros i käken	
Njurar och urinvägar		
Mycket vanliga	Proteinuri [*]	Proteinuri [*]
	Förhöjd kreatininnivå i blod [‡]	Förhöjd kreatininnivå i blod [‡]
Vanliga	Njursvikt ^{n,*‡}	Njursvikt ^{n,*‡}
	Nedsatt njurfunktion [*]	
	Förhöjd ureanivå i blod	
Mindre vanliga	Nefrotiskt syndrom	Nedsatt njurfunktion [*] Förhöjd ureanivå i blod

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib[§]		
Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Trötthet	Trötthet
	Asteni	Asteni
	Perifert ödem	Perifert ödem
Vanliga	Sjukdomskänsla	Sjukdomskänsla
Mindre vanliga	Försämrad läkning	Försämrad läkning
Ingen känd frekvens	Icke-gastrointestinal fistel ^o	

§: Biverkningsfrekvenserna i tabell 6 kanske inte till fullo kan hänföras till lenvatinib ensamt, utan kan även delvis bero på den underliggande sjukdomen eller på andra läkemedel som användes i kombination.

*: Se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar för ytterligare karakterisering.

†: Innefattar fall med dödlig utgång.

‡: Frekvensen bygger på laboratoriedata.

Följande termer har kombinerats:

- a: Trombocytopeni omfattar trombocytopeni och minskat trombocytantal. Neutropeni omfattar neutropeni och minskat neutrofilantal. Leukopeni omfattar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar. Lymfopeni omfattar lymfopeni och minskat lymfocytantal.
- b: Hypomagnesemi omfattar hypomagnesemi och minskad magnesiumnivå i blod. Hyperkolesterolemi omfattar hyperkolesterolemi och ökad kolesterolnivå i blod.
- c: Myokardinfarkt omfattar myokardinfarkt och akut myokardinfarkt.
- d: Omfattar alla typer av blödningar.
Blödningar som förekom hos minst 5 patienter med DTC var: epistaxis, hemoptys, hematuri, kontusion, hematokesi, tandköttsblödning, petekier, lungblödning, rektalblödning, blod i urinen, hematom, vaginalblödning.
Blödningar som förekom hos minst 5 patienter med HCC var: epistaxis, hematuri, tandköttsblödning, hemoptys, blödning i esofagusvaricer, hemorrojdblödning, munblödning, rektalblödning och övre gastrointestinal blödning.
Blödning som förekom hos minst 5 patienter med EC var: vaginal blödning.
- e: Hypertoni omfattar: hypertoni, hypertonisk kris, ökat diastoliskt blodtryck, ortostatisk hypertoni och ökat blodtryck.
- f: Gastrointestinal smärta och buksmärta omfattar: magbesvär, buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken, ömhet i buken, epigastriska besvär och gastrointestinal smärta.
- g: Oral inflammation omfattar: aftös stomatit, aftös ulceration, ytligt sår i tandkötet, ulceration i tandkötet, blåsor i munnens slemhinna, stomatit, glossit, sår i munnen och slemhinneinflammation.
- h: Oral smärta omfattar: oral smärta, glossodyn, ömmande tandköt, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta och obehag i tungan.
- i: Pankreatit omfattar: pankreatit och akut pankreatit.
- j: Förhöjd bilirubinnivå i blod omfattar: hyperbilirubinemi, förhöjd bilirubinnivå i blod, gulsot och förhöjd nivå av konjugerat bilirubin. Hypoalbuminemi omfattar hypoalbuminemi och minskad nivå av albumin i blod.
- k: Leversvikt omfattar: leversvikt, akut leversvikt och kronisk leversvikt.
- l: Hepatisk encefalopati omfattar: hepatisk encefalopati, leverkoma, metabolisk encefalopati och encefalopati.
- m: Hepatocellulär skada och hepatit omfattar: läkemedelsinducerad leverskada, leversteatos och kolestatisk leverskada.
- n: Fall av njursvikt omfattar: akut prerenal njursvikt, njursvikt, akut njursvikt, akut njurskada och renal tubulär nekros.
- o: Icke-gastrointestinal fistel omfattar fall med fistlar som förekommer utanför magsäcken och tarmarna såsom trakeala fistlar, trakeoesofageala fistlar, esofagusfistlar, fistlar i de kvinnliga könsorganen och kutana fistlar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypertoni (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades hypertoni (omfattande hypertoni, hypertonisk kris, ökat diastoliskt blodtryck och ökat blodtryck) hos 72,8 % av de patienter som behandlades med lenvatinib och 16,0 % av patienterna i den placebobehandlade gruppen. Mediantiden till debut var 16 dagar hos patienter som behandlades med lenvatinib. Biverkningar av grad 3 eller högre (inklusive en biverkning av grad 4) förekom hos 44,4 % av de patienter som behandlades med lenvatinib jämfört med 3,8 % av de placebobehandlade patienterna. I majoriteten av

fallen försvann eller avtog biverkningarna efter behandlingsuppehåll eller dosreduktion, vilket skedde hos 13,0 % respektive 13,4 % av patienterna. Hos 1,1 % av patienterna ledde hypertoni till permanent utsättning av behandling.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades hypertoni (omfattande hypertoni, ökat blodtryck, ökat diastoliskt blodtryck och ortostatisk hypertoni) hos 44,5 % av de patienter som behandlades med lenvatinib, medan hypertoni av grad 3 förekom hos 23,5 %. Mediantiden till debut var 26 dagar. I majoriteten av fallen försvann biverkningarna efter behandlingsuppehåll eller dosreduktion, vilket skedde hos 3,6 % respektive 3,4 % av patienterna. En patient (0,2 %) fick lenvatinib utsatt på grund av hypertoni.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades hypertoni hos 65 % av patienterna i lenvatinib-plus pembrolizumabgruppen. Biverkningar av grad 3 eller högre inträffade hos 38,4 % av patienterna i lenvatinib- plus pembrolizumabgruppen. Mediantiden till debut i lenvatinib- plus pembrolizumabgruppen var 15 dagar. Upphåll, dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade hos 11,6 %, 17,7 % respektive 2,0 % av patienterna.

Proteinuri (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades proteinuri hos 33,7 % av de patienter som behandlades med lenvatinib och 3,1 % av patienterna i den placebobehandlade gruppen. Mediantiden till debut var 6,7 veckor. Biverkningar av grad 3 förekom hos 10,7 % av de patienter som behandlades med lenvatinib och ingen av de placebobehandlade patienterna. I majoriteten av fallen försvann eller avtog proteinurin efter behandlingsuppehåll eller dosreduktion, vilket skedde hos 16,9 % respektive 10,7 % av patienterna. Proteinuri ledde till permanent utsättning av behandling hos 0,8 % av patienterna.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades proteinuri hos 26,3 % av patienterna som behandlades med lenvatinib, medan biverkningar av grad 3 förekom hos 5,9 %. Mediantiden till debut var 6,1 veckor. I majoriteten av fallen försvann biverkningarna efter behandlingsuppehåll eller dosreduktion, vilket skedde hos 6,9 % respektive 2,5 % av patienterna. Proteinuri ledde till permanent utsättning av behandling hos 0,6 % av patienterna.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades proteinuri hos 29,6 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 5,4 % av patienterna. Mediantiden till debut var 34,5 dagar. Upphåll, dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade hos 6,2 %, 7,9 % respektive 1,2 % av patienterna.

Njursvikt och nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) utvecklade 5,0 % av patienterna njursvikt och 1,9 % utvecklade nedsatt njurfunktion (3,1 % av patienterna hade en händelse med njursvikt eller nedsatt njurfunktion av grad ≥ 3). I placebogruppen utvecklade 0,8 % av patienterna njursvikt eller nedsatt njurfunktion (0,8 % var av grad ≥ 3).

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) utvecklade 7,1 % av patienterna som behandlades med lenvatinib en händelse med njursvikt eller nedsatt njurfunktion. Biverkningar av grad 3 eller högre förekom hos 1,9 % av patienterna som behandlades med lenvatinib.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) utvecklade 18,2 % av patienterna som behandlats med lenvatinib plus pembrolizumab njursvikt/nedsatt njurfunktion. Biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 4,2 % av patienterna. Mediantiden till debut var 86,0 dagar. Uppehåll, dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade hos 3,0 %, 1,7 % respektive 1,2 % av patienterna.

Nedsatt hjärtfunktion (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades minskad ejektionsfraktion/hjärtsvikt hos 6,5 % av patienterna (1,5 % var av grad ≥ 3) i gruppen som behandlades med lenvatinib och 2,3 % i placebogruppen (ingen var av grad ≥ 3).

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades nedsatt hjärtfunktion (omfattande kongestiv hjärtsvikt, kardiogen chock och hjärt-lungsvikt) hos 0,6 % av patienterna (0,4 % var grad ≥ 3) i den grupp som behandlades med lenvatinib.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades nedsatt hjärtfunktion hos 1,0 % av patienterna som behandlats med lenvatinib plus pembrolizumab och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 0,5 % av patienterna. Mediantiden till debut var 112,0 dagar. Dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade båda hos 0,2 % av patienterna.

Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) förekom en händelse med PRES (grad 2) i gruppen som behandlades med lenvatinib och inga rapporter i placebogruppen.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) förekom en händelse med PRES (grad 2) i gruppen som behandlades med lenvatinib.

Bland 1 823 patienter som behandlades med lenvatinib som monoterapi i kliniska prövningar förekom fem fall (0,3 %) med PRES (0,2 % var av grad 3 eller 4), varav alla försvann efter behandlingen och/eller dosavbrott eller permanent utsättande.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) inträffade en PRES-händelse (av grad 1) i den lenvatinib-plus pembrolizumabbehandlade gruppen för vilken lenvatinib avbröts.

Levertoxicitet (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) var de vanligaste rapporterade leverrelaterade biverkningarna hypoalbuminemi (9,6 % för lenvatinib mot 1,5 % för placebo) och förhöjda nivåer av leverenzym, omfattande ökning av alaninaminotransferas (7,7 % för lenvatinib mot 0 för placebo), aspartataminotransferas (6,9 % för lenvatinib mot 1,5 % för placebo), samt bilirubin i blod (1,9 % för lenvatinib mot 0 för placebo). Mediantiden till debut av leverbiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib var 12,1 veckor. Leverrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre (inklusive en biverkning av grad 5 med leversvikt) förekom hos 5,4 % av de patienter som behandlades med lenvatinib jämfört med 0,8 % av de placebobehandlade patienterna. Leverrelaterade biverkningar ledde till behandlingsuppehåll och dosreduktioner hos 4,6 % respektive 2,7 % av patienterna och till permanent utsättning av lenvatinib hos 0,4 %.

Hos de 1 166 patienter som behandlades med lenvatinib förekom tre fall (0,3 %) av leversvikt, alla med dödlig utgång. Ett fall var en patient utan levermetastaser. Det förekom också ett fall av akut hepatit hos en patient utan levermetastaser.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) var de oftast rapporterade levertoxiska biverkningarna förhöjd bilirubinnivå i blod (14,9 %), förhöjd nivå av aspartataminotransferas (13,7 %), förhöjd nivå av alaninaminotransferas (11,1 %), hypoalbuminemi (9,2 %), hepatisk encefalopati (8,0 %), förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas (7,8%) och förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet (6,7 %). Mediantiden till debut av levertoxiska biverkningar var 6,4 veckor. Levertoxiska biverkningar av \geq grad 3 förekom hos 26,1 % av de patienter som behandlades med lenvatinib. Leversvikt (omfattande händelser med dödlig utgång hos 12 patienter) förekom hos 3,6 % av patienterna (samtliga var \geq grad 3). Hepatisk encefalopati (omfattande händelser med dödlig utgång hos 4 patienter) förekom hos 8,4 % av patienterna (5,5 % var \geq grad 3). Det förekom 17 (3,6 %) dödsfall till följd av levertoxiska händelser i lenvatinibarmen och 4 (0,8 %) dödsfall i sorafenibarmen. Levertoxiska biverkningar ledde till behandlingsuppehåll och dosreduktioner hos 12,2 % respektive 7,4 % av patienterna som behandlades med lenvatinib och till permanent utsättning hos 5,5 %.

I flera kliniska prövningar där 1 327 patienter fick lenvatinib som monoterapi för andra indikationer än HCC rapporterades leversvikt (inklusive händelser med dödlig utgång) hos 4 patienter (0,3 %), leverskada hos 2 patienter (0,2 %), akut hepatit hos 2 patienter (0,2 %) och levercellskada hos 1 patient (0,1 %).

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades levertoxicitet hos 33,7 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad \geq 3 inträffade hos 12,1 % av patienterna. Mediantiden till debut var 56,0 dagar. Uppehåll, dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade hos 5,2 %, 3,0 % respektive 1,2 % av patienterna.

Arteriella tromboembolier (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades händelser med arteriella tromboembolier hos 5,4 % av patienterna som behandlades med lenvatinib och 2,3 % av patienterna i placebogruppen.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades händelser med arteriella tromboembolier hos 2,3 % av patienterna som behandlades med lenvatinib.

Bland de 1 823 patienterna som behandlades med lenvatinib som monoterapi i kliniska prövningar förekom tio fall (0,5 %) av arteriella tromboembolier (fem fall av hjärtinfarkt och fem fall av stroke) med dödlig utgång.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades arteriella tromboembolier hos 3,7 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 2,2 % av patienterna. Mediantiden till debut var 59,0 dagar. Uppehåll och utsättning av lenvatinib inträffade hos 0,2 % respektive 2,0 % av patienterna.

Blödning (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades blödning hos 34,9 % (1,9 % var av grad ≥ 3) av de patienter som behandlades med lenvatinib mot 18,3 % (3,1 % var av grad ≥ 3) av patienterna i den placebobehandlade gruppen. De biverkningar som förekom i en frekvens som var $\geq 0,75$ % högre än för placebo var: epistaxis (11,9 %), hematuri (6,5 %), kontusion (4,6 %), tandköttblödning (2,3 %), hematokesi (2,3 %), rektalblödning (1,5 %), hematom (1,1 %), hemorrojdblödning (1,1 %), larynxblödning (1,1 %), petekier (1,1 %) och intrakraniell tumörblödning (0,8 %). I denna prövning förekom ett fall av intrakraniell blödning med dödlig utgång bland 16 patienter som fick lenvatinib och hade CNS-metastaser före behandlingen.

Mediantiden till debut hos patienter som behandlades med lenvatinib var 10,1 veckor. Inga skillnader observerades mellan lenvatinib- och placebobehandlade patienter när det gällde frekvenserna av allvarliga biverkningar (3,4 % mot 3,8 %), biverkningar som ledde till utsättning av behandling i förtid (1,1 % mot 1,5 %) eller biverkningar som ledde till behandlingsuppehåll (3,4 % mot 3,8 %) eller dosreduktion (0,4 % mot 0).

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades blödning hos 24,6 % av patienterna och 5,0 % var av grad ≥ 3 . Biverkningar av grad 3 förekom hos 3,4 %, biverkningar av grad 4 hos 0,2 % och 7 patienter (1,5 %) fick en biverkning av grad 5 omfattande cerebral blödning, övre gastrointestinal blödning, tarmlödning och tumörblödning. Mediantiden till första debut var 11,9 veckor. En blödningshändelse ledde till behandlingsuppehåll eller dosreduktion hos 3,2 % respektive 0,8 % av patienterna och till utsättning av behandling hos 1,7 % av patienterna.

I flera kliniska prövningar där 1 327 patienter fick lenvatinib som monoterapi för andra indikationer än HCC rapporterades blödning av grad ≥ 3 eller högre hos 2 % av patienterna, tre patienter (0,2 %) hade blödning av grad 4 och åtta patienter (0,6 %) hade en biverkning av grad 5 omfattande arteriell blödning, hemorragisk stroke, intrakraniell blödning, intrakraniell tumörblödning, hematemes, melena, hemoptys och tumörblödning.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades blödning hos 24,4 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 3,0 % av patienterna. Mediantiden till debut var 65,0 dagar. Uppehåll, dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade hos 1,7 %, 1,2 % respektive 1,7 % av patienterna.

Hypokalcemi (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades hypokalcemi hos 12,6 % av de patienter som behandlades med lenvatinib mot inga fall i den placebobehandlade armen. Mediantiden till debut hos patienter som behandlades med lenvatinib var 11,1 veckor. Biverkningar av grad 3 eller 4 förekom hos 5,0 % av de patienter som behandlades med lenvatinib mot ingen av de placebobehandlade patienterna. De flesta biverkningar försvann efter stödjande behandling, utan behandlingsuppehåll eller dosreduktion, vilket skedde hos 1,5 % respektive 1,1 % av patienterna; hos en patient med hypokalcemi av grad 4 skedde permanent utsättning av behandling.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1), rapporterades hypokalcemi hos 1,1 % av patienterna, däribland biverkningar av grad 3 hos 0,4 %. Behandlingsuppehåll med lenvatinib på grund av hypokalcemi förekom hos en patient (0,2 %) och det förekom ingen dosreduktion eller utsättning.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades hypokalcemi hos 3,9 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 1,0 % av patienterna. Mediantiden till debut var 148,0 dagar. Inga dosjusteringar av lenvatinib rapporterades.

Gastrointestinal perforation och fistelbildning (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades händelser med gastrointestinal perforation eller fistelbildning hos 1,9 % av patienterna som behandlades med lenvatinib och 0,8 % av patienterna i placebogruppen.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades händelser med gastrointestinal perforation eller fistelbildning hos 1,9 % av patienterna som behandlades med lenvatinib.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades händelser av fistelbildning hos 2,5 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 2,5 % av patienterna. Mediantiden till debut var 117,0 dagar. Utsättning av lenvatinib inträffade hos 1,0 % av patienterna. Händelser av gastrointestinal perforation rapporterades hos 3,9 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 3,0 % av patienterna. Mediantiden till debut var 42 dagar. Uppehåll och utsättning av lenvatinib inträffade hos 0,5 % respektive 3,0 % av patienterna.

Icke-gastrointestinal fistel (se avsnitt 4.4)

Användning av lenvatinib har förknippats med fall med fistlar inklusive reaktioner som resulterat i dödsfall. Rapporter om fistlar som omfattar andra områden av kroppen än magsäcken eller tarmarna observerades vid olika indikationer. Reaktioner rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen, från två veckor till över 1 år från insättandet av lenvatinib, med en medianlatens på ungefär 3 månader.

Förlängning av QT-intervall (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades förlängt QT-/QTc-intervall hos 8,8 % av patienterna som behandlades med lenvatinib och 1,5 % av patienterna i placebogruppen. Incidensen med förlängt QT-intervall över 500 ms var 2 % hos patienterna i den lenvatinibbehandlade patientgruppen jämfört med inga rapporter i placebogruppen.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades förlängt QT-/QTc-intervall hos 6,9 % av patienterna som behandlades med lenvatinib. Incidensen med förlängt QTcF-intervall över 500 ms var 2,4 %.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades förlängt QT-intervall hos 3,9 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 0,5 % av patienterna. Mediantiden till debut var 115,5 dagar. Uppehåll och dosreduktion av lenvatinib inträffade hos 0,2 % respektive 0,5 % av patienterna.

Förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blodet (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) hade 88 % av alla patienter en utgångsnivå av TSH som var mindre eller lika med 0,5 millienheter/liter. Hos patienter med en normal utgångsnivå av TSH observerades en höjning av TSH-nivån över 0,5 millienheter/liter efter behandlingsstart hos 57 % av patienterna som behandlades med lenvatinib jämfört med 14 % av de placebobehandlade patienterna.

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) hade 89,6 % av alla patienter en utgångsnivå av TSH som var mindre än den övre normalgränsen. En höjning av TSH-nivån över den övre normalgränsen observerades efter behandlingsstart hos 69,6 % av patienterna som behandlades med lenvatinib.

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades hypotyreos hos 68,2 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 1,2 % av patienterna. Mediantiden till debut var 62,0 dagar. Uppehåll och dosreduktion av lenvatinib inträffade hos 2,2 % respektive 0,7 % av patienterna.

Förhöjt TSH i blod rapporterades hos 12,8 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna. Inga patienter rapporterade någon biverkning av grad ≥ 3 . Uppehåll inträffade hos 0,2 % av patienterna.

Diarré (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades diarré hos 67,4 % av patienterna i den lenvatinibbehandlade gruppen (9,2 % var av grad ≥ 3) och hos 16,8 % av patienterna i placebogruppen (ingen var av grad ≥ 3).

HCC

I fas 3-prövningen REFLECT (se avsnitt 5.1) rapporterades diarré hos 38,7 % av patienterna som behandlades med lenvatinib (4,2 % var av grad ≥ 3).

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades diarré hos 54,2 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna (7,6 % var av grad ≥ 3). Uppehåll, dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade hos 10,6 %, 11,1 % respektive 1,2 % av patienterna.

Pediatrik population

I de pediatrika studierna 207, 216, 230 och 231 (se avsnitt 5.1) överensstämde den övergripande säkerhetsprofilen för lenvatinib som enda läkemedel eller i kombination med antingen ifosfamid och etoposid eller everolimus med den säkerhetsprofil som har observerats hos vuxna som behandlas med lenvatinib. Hos patienter med recidiverande/refraktärt osteosarkom rapporterades pneumotorax med en högre frekvens än den frekvens som har observerats hos vuxna med DTC, HCC, RCC och EC. I studie 207 förekom pneumotorax hos 6 patienter (10,9 %) som behandlades med lenvatinib som enda läkemedel och hos 7 patienter (16,7 %) som behandlades med lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid. Totalt avbröt 2 patienter studiebehandlingen på grund av pneumotorax. I studie 230 rapporterades pneumotorax hos 12 patienter (11 patienter [28,2 %] som behandlades med lenvatinib plus ifosfamid och etoposid, och 1 patient [2,6 %] som behandlades med ifosfamid och etoposid). I studie 216 rapporterades pneumotorax hos 3 patienter (4,7 %) med Ewings sarkom, rabdomyosarkom (RMS) och Wilms tumör; alla 3 patienter hade lungmetastaser vid baslinjen. I studie 231 rapporterades pneumotorax hos 7 patienter (5,5 %) med spolcellssarkom, odifferentierat sarkom, rabdomyosarkom, malign perifer nervskidetumör, synovialt sarkom, spolcellskarcinom samt malign benbildande fibromyxoid tumör; alla 7 patienter hade lungmetastaser eller primär sjukdom i bröstorgsväggen eller pleurahålan vid baslinjen. I studierna 216, 230 och 231 var det ingen patient som avbröt studiebehandlingen på grund av pneumotorax. Förekomsten av pneumotorax verkade huvudsakligen vara förknippad med lungmetastaser och underliggande sjukdom.

I doseringskohorten med ett läkemedel i studie 207 var de vanligaste (≥ 40 %) rapporterade biverkningarna minskad aptit, diarré, hypotyreos, kräkningar, buksmärtor, feber, hypertoni och viktnedgång. I expansionskohorten med ett läkemedel för patienter med recidiverande eller refraktärt osteosarkom var de vanligaste (≥ 40 %) rapporterade biverkningarna minskad aptit, huvudvärk, kräkningar, hypotyreos och proteinuri.

I doseringskohorten med kombinerade läkemedel i studie 207 var de vanligaste (≥ 50 %) rapporterade biverkningarna kräkningar, anemi, illamående, diarré, hypotyreos, buksmärtor, artralgi, näsblod, neutropeni, förstoppning, huvudvärk och extremitetssmärta. I expansionskohorten med kombinerade läkemedel var de vanligaste (≥ 50 %) rapporterade biverkningarna anemi, illamående, minskat antal vita blodkroppar, diarré, kräkningar och minskat antal blodplättar.

I fas 1 (doseringskohorten med kombinerade läkemedel) av studie 216 var de mest förekommande (≥ 40 %) biverkningarna hypertoni, hypotyreos, hypertriglyceridemi, buksmärtor och diarré. I fas 2 (expansion av kohort för kombinerade läkemedel) var de mest förekommande (≥ 35 %) biverkningarna hypertriglyceridemi, proteinuri, diarré, minskat antal lymfocyter, minskat antal vita blodkroppar, förhöjd kolesterollhalt i blodet, trötthet samt minskat antal blodplättar.

I OLIE-studien (studie 230) var de mest förekommande (≥ 35 %) biverkningarna hypotyreos, anemi, illamående, minskat antal blodplättar, proteinuri, kräkningar, ryggsmärta, febril neutropeni, hypertoni, förstoppning, diarré, minskat antal neutrofiler och feber.

I studie 231 var de vanligaste rapporterade (≥ 15 %) biverkningarna hypotyreos, hypertoni, proteinuri, minskad aptit, diarré och minskat antal blodplättar.

Andra särskilda populationer

Äldre

DTC

Patienter i åldern ≥ 75 år var mer benägna att få hypertoni av grad 3 eller 4, proteinuri, minskad aptit och dehydrering.

HCC

Patienter i åldern ≥ 75 år hade högre sannolikhet för att drabbas av hypertoni, proteinuri, minskad aptit, asteni, dehydrering, yrsel, sjukdomskänsla, perifert ödem, pruritus och hepatisk encefalopati. Hepatisk encefalopati förekom med mer än två gånger så hög incidens hos patienter i åldern ≥ 75 år (17,2 %) som hos patienter < 75 år (7,1 %). Hepatisk encefalopati var i regel associerad med negativa sjukdomskaraktistika före behandlingsstart eller med samtidig användning av andra läkemedel. Händelser med arteriella tromboembolier förekom också med högre incidens i denna åldersgrupp.

EC

Patienter ≥ 75 år var mer benägna att drabbas av urinvägsinfektioner och hypertoni av grad ≥ 3 (vilket är en ≥ 10 % ökning jämfört med patienter < 65 år).

Kön

DTC

Kvinnor hade högre incidens av hypertoni (omfattande hypertoni av grad 3 eller 4), proteinuri och PPE, medan män hade högre incidens av minskad ejektionsfraktion och gastrointestinal perforation och fistelbildning.

HCC

Kvinnor hade högre incidens av hypertoni, trötthet, förlängt QT-intervall på EKG och alopeci. Män hade högre incidens (26,5 %) av dysfoni än kvinnor (12,3 %), viktminskning och minskat antal blodplättar. Leversvikt observerades endast hos manliga patienter.

Etniskt ursprung

DTC

Asiatiska patienter hade högre (≥ 10 % skillnad) incidens än kaukasiska patienter av perifert ödem, hypertoni, trötthet, PPE, proteinuri, stomatit, trombocytopeni och myalgi; medan kaukasiska patienter hade högre incidens av diarré, viktminskning, illamående, kräkningar, förstoppning, asteni, buksmärta, smärta i extremiteterna och muntorrhet. En större andel av de asiatiska patienterna fick en dosreduktion av lenvatinib jämfört med kaukasiska patienter. Mediantiden till den första dosreduktionen var också kortare hos asiatiska patienter, och den genomsnittliga dagliga dosen som togs var lägre hos asiatiska än hos kaukasiska patienter.

HCC

Asiatiska patienter hade högre incidens än kaukasiska patienter av proteinuri, minskat neutrofilantal, minskat antal blodplättar, minskat antal vita blodkroppar och PPE, medan kaukasiska patienter hade högre incidens av trötthet, hepatisk encefalopati, akut njurskada, ångest, asteni, illamående, trombocytopeni och kräkningar.

EC

Asiatiska patienter hade en högre ($\geq 10\%$ skillnad) incidens än kaukasiska patienter av anemi, sjukdomskänsla, minskat neutrofilantal, stomatit, minskat trombocytantal, proteinuri och PPE medan kaukasiska patienter hade en högre incidens av slemhinneinflammation, buksmärta, diarré, urinvägsinfektion, viktminskning, hypomagnesemi, yrsel, asteni och trötthet.

Hypertoni före behandling

DTC

Patienter med hypertoni före behandling hade högre frekvens av hypertoni, proteinuri, diarré och dehydrering av grad 3 eller 4 och fick fler allvarliga biverkningar i form av dehydrering, hypotoni, lungemboli, malign pleurautgjutning, förmaksflimmer och gastrointestinala symtom (buksmärta, diarré, kräkningar).

Nedsatt leverfunktion

DTC

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling hade högre frekvens av hypertoni och PPE och högre frekvens av hypertoni av grad 3 eller 4, asteni, trötthet och hypokalcemi jämfört med patienter med normal leverfunktion.

HCC

Patienter som hade en Child-Pugh (CP)-poäng på 6 (omkring 20 % av patienterna i REFLECT-studien) före behandlingsstart hade en högre incidens av minskad aptit, trötthet, proteinuri, hepatisk encefalopati och leversvikt jämfört med patienter som hade en CP-poäng på 5 före behandlingsstart. Levtoxiska händelser och blödningshändelser förekom också med högre incidens hos patienter med CP-poäng 6 jämfört med patienter med CP-poäng 5.

Nedsatt njurfunktion

DTC

Patienter med nedsatt njurfunktion före behandling hade högre frekvens av hypertoni av grad 3 eller 4, proteinuri, trötthet, stomatit, perifert ödem, trombocytopeni, dehydrering, förlängt QT-intervall, hypotyreos, hyponatremi, förhöjd nivå av tyreostimulerande hormon i blodet och pneumoni jämfört med patienter med normal njurfunktion. Dessa patienter hade också högre frekvens av njurbiverkningar och tendens till högre frekvens av leverbiverkningar.

HCC

Patienter med nedsatt njurfunktion före behandlingsstart hade högre incidens av trötthet, hypotyreos, dehydrering, diarré, minskad aptit, proteinuri och hepatisk encefalopati. Dessa patienter hade även högre incidens av njurbiverkningar och tromboemboliska händelser.

Patienter med kroppsvikt <60 kg

DTC

Patienter med låg kroppsvikt (<60 kg) hade högre frekvens av PPE, proteinuri, hypokalcemi och hyponatremi av grad 3 eller 4, samt en tendens till högre frekvens av minskad aptit av grad 3 eller 4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

De högsta doser av lenvatinib som studerades kliniskt var 32 mg och 40 mg per dag. Oavsiktliga medicineringsfel som resulterat i engångsdoser på 40 till 48 mg har inträffat i kliniska prövningar. De oftast observerade läkemedelsbiverkningarna vid dessa doser var hypertoni, illamående, diarré, trötthet, stomatit, proteinuri, huvudvärk och förvärrad PPE. Det har också förekommit rapporter om överdosering av lenvatinib, omfattande engångsadministreringar som var 6 till 10 gånger högre än den rekommenderade dagliga dosen. Dessa fall var förknippade med biverkningar som överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för lenvatinib (dvs. njur- och leversvikt) eller saknade biverkningar.

Symtom och behandling

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av lenvatinib. Vid misstänkt överdosering ska inte lenvatinib ges och lämplig stödjande behandling ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX08

Lenvatinib är en multikinashämmare som främst har visat antiangiogeniska egenskaper *in vitro* och *in vivo*, och direkt hämning av tumörtillväxt observerades också i *in vitro*-modeller.

Verkningsmekanism

Lenvatinib är en receptortyrosinkinasa (RTK)-hämmare som selektivt hämmar kinasaktiviteterna hos de vaskulära endoteliala tillväxtfaktor (VEGF)-receptorerna VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) och VEGFR3 (FLT4), förutom andra proangiogena och onkoga signalvägsrelaterade RTK, omfattande fibroblasttillväxtfaktor (FGF)-receptorerna FGFR1, 2, 3 och 4, receptorn för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (PDGF) PDGFR α , KIT och RET.

Dessutom hade lenvatinib en selektiv, direkt antiproliferativ verkan i cellinjer i levern som är beroende av aktiverad FGFR-signalerings, vilket tillskrivs lenvatinibs hämmande effekt på FGFR-signalerings.

I syngena modeller av mustumörer ledde behandling med lenvatinib i kombination med en monoklonal anti-PD-1-antikropp till minskade nivåer av tumörassocierade makrofager, ökade nivåer av aktiverade cytotoxiska T-celler och större antitumöraktivitet jämfört med någon av behandlingarna ensamt.

Även om det inte studerats direkt med lenvatinib antas verkningsmekanismen för hypertoni medieras genom hämning av VEGFR2 i vaskulära endotelceller. Likaledes antas verkningsmekanismen för proteinuri medieras genom nedreglering av VEGFR1 och VEGFR2 i podocyterna i glomerulus, även om det inte studerats direkt.

Verkningsmekanismen för hypothyreoidism är inte helt klarlagd.

Klinisk effekt

Radiojodrefraktär differentierad sköldkörtelcancer

Studien SELECT var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterprövning som genomfördes på 392 patienter med radiojodrefraktär differentierad sköldkörtelcancer med oberoende, centralt granskade radiografiska bevis på sjukdomsprogression inom 12 månader (+1 månads fönster) före rekrytering. Radiojodrefraktär definierades som en eller flera mätbara lesioner antingen med avsaknad av jodupptag eller med progression trots behandling med radioaktivt jod (RAI), eller som hade en kumulativ aktivitet av RAI på >600 mCi eller 22 GBq med den sista dosen minst sex månader före inträde i studien. Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område (Europa, Nordamerika och övriga), tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling (patienterna kan ha fått 0 eller 1 tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling) och ålder (≤ 65 år eller >65 år). Det viktigaste effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) som bestämdes genom blindad, oberoende radiologisk granskning med hjälp av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1. De sekundära effektmåtten var total responsfrekvens och total överlevnad. Patienterna i placeboarmen kunde välja att få behandling med lenvatinib vid tidpunkten för bekräftad sjukdomsprogression.

Lämpliga patienter med mätbar sjukdom enligt RECIST 1.1 randomiserades i förhållandet 2:1 till att få lenvatinib 24 mg en gång dagligen (n=261) eller placebo (n=131). Demografi och sjukdomskaraktäristika före behandlingsstart var välbalanserade för båda behandlingsgrupperna. Av de 392 patienter som randomiserades var 76,3 % naiva för tidigare VEGF-/VEGFR-riktade behandlingar, 49,0 % var kvinnor, 49,7 % var européer och medianåldern var 63 år. Histologiskt hade 66,1 % bekräftad diagnos på papillär sköldkörtelcancer och 33,9 % hade follikulär sköldkörtelcancer som omfattade Hürthle-cellcancer 14,8 % och klarcellscancer 3,8 %. Metastaser förekom hos 99 % av patienterna: i lungor hos 89,3 %, i lymfknutor hos 51,5 %, i skelett hos 38,8 %, i lever hos 18,1 %, i pleura hos 16,3 % och i hjärna hos 4,1 %. Majoriteten av patienterna hade en prestationsstatus enligt ECOG på 0; 42,1 % hade en status på 1; 3,9 % hade en status över 1. Medianvärdet för kumulativ RAI-aktivitet administrerat före inträde i studien var 350 mCi (12,95 GBq).

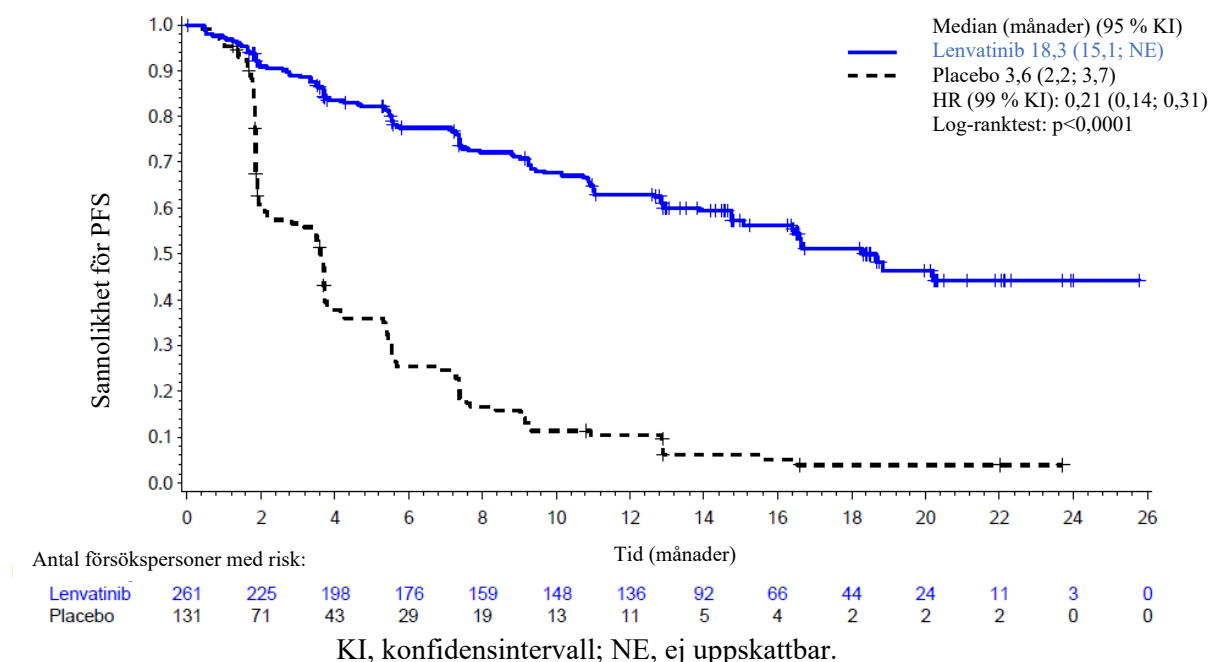
En statistiskt signifikant förlängning av PFS visades hos patienter som behandlades med lenvatinib jämfört med dem som fick placebo ($p < 0,0001$) (se figur 1). Den positiva effekten på PFS sågs i alla subgrupper för ålder (över eller under 65 år), kön, etnicitet, histologisk subtyp, geografiskt område och de som fått 0 eller 1 tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling. Efter att sjukdomsprogression bekräftats av oberoende granskning hade 109 (83,2 %) av de patienter som randomiserats till att få placebo bytt till öppen behandling med lenvatinib vid tidpunkten för primär effektanalys. Den objektiva responsfrekvensen (fullständig respons [CR] plus partiell respons [PR]) per oberoende radiologisk granskning var signifikant ($p < 0,0001$) högre i gruppen som behandlades med lenvatinib (64,8 %) än i den placebobehandlade gruppen (1,5 %). Fyra (1,5 %) försökspersoner som behandlades med lenvatinib uppnådde CR och 165 (63,2 %) försökspersoner hade PR, medan inga försökspersoner som behandlades med placebo hade CR och två (1,5 %) försökspersoner hade PR.

Mediantiden till första dosreduktion var 2,8 månader. Mediantiden till objektiv respons var 2,0 (95 % KI: 1,9; 3,5) månader. Av de patienter som fick fullständig eller partiell respons på lenvatinib observerades dock att 70,4 % utvecklade responsen vid eller inom 30 dagar med dosen 24 mg.

Analysen av total överlevnad stördes av det faktum att placebobehandlade försökspersoner med bekräftad sjukdomsprogression hade valmöjligheten att gå över till öppen behandling med lenvatinib. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan behandlingsgrupperna vid tidpunkten för den primära effektanalysen (HR=0,73; 95 % KI: 0,50; 1,07; $p=0,1032$). Mediantiden för total överlevnad (OS) hade inte uppnåtts varken för gruppen med lenvatinib eller ”cross-over” gruppen med placebo.

Tabell 7 Effekresultat hos DTC-patienter		
	Lenvatinib n=261	Placebo n=131
Progressionsfri överlevnad (PFS)^a		
Antal progressioner eller dödsfall (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Riskkvot (99 % KI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-värde ^b	<0,0001	
Patienter som hade fått 0 tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling (%)		
Antal progressioner eller dödsfall	195 (74,7)	104 (79,4)
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	76	88
Riskkvot (95 % KI) ^{b,c}	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
P-värde ^b	0,20 (0,14; 0,27)	
Patienter som hade fått 1 tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling (%)		
Antal progressioner eller dödsfall	66 (25,3)	27 (20,6)
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	31	25
Riskkvot (95 % KI) ^{b,c}	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
P-värde ^b	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektiv responsfrekvensa		
Antal objektiva responders (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % KI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P-värde ^b	<0,0001	
Antal fullständiga responders	4	0
Antal partiella responders	165	2
Mediantid till objektiv respons ^d , månader (95 % KI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Responsduration ^d , månader, median (95 % KI)	NE (16,8; NE)	NE (NE, NE)
Total överlevnad		
Antal dödsfall (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediantid för OS i månader (95 % KI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Riskkvot (95 % KI) ^{b,e}	0,73 (0,50; 1,07)	
P-värde ^{b,e}	0,1032	
KI, konfidensintervall; NE, ej uppskattbar; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad; RPSFT, Rank Preserving Structural Failure Time-modell; VEGF/VEGFR, vaskulär endotelial tillväxtfaktor/vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor.		
a: Oberoende radiologisk granskning.		
b: Stratifierades efter region (Europa mot Nordamerika mot övriga), åldersgrupp (≤65 år mot >65 år) och tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling (0 mot 1).		
c: Uppskattades med Cox proportionella riskmodell.		
d: Uppskattades med hjälp av Kaplan-Meiers metod; 95 % KI konstruerades med en generaliserad metod av Brookmeyer och Crowley hos patienter med bästa totala respons av fullständig respons eller partiell respons.		
e: Inte justerad för överkorsningseffekt.		

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad – DTC



Levercellskarcinom

Klinisk effekt och säkerhet för lenvatinib har utvärderats i en internationell, öppen, randomiserad multicenterstudie i fas 3 (REFLECT) hos patienter med icke resektabelt levercellskarcinom (HCC).

Totalt 954 patienter randomiserades 1:1 till att få antingen lenvatinib (12 mg [kroppsvikt ≥ 60 kg före behandlingsstart] eller 8 mg [kroppsvikt < 60 kg före behandlingsstart]) som gavs oralt en gång dagligen eller sorafenib 400 mg som gavs oralt två gånger dagligen.

Patienterna tilläts delta om de hade en leverfunktionsstatus motsvarande Child-Pugh klass A och Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 eller 1. Patienterna tilläts inte delta om de hade fått tidigare systemisk cancerbehandling för framskridet/icke resektabelt HCC eller någon tidigare anti-VEGF-behandling. Mållesioner som tidigare behandlats med strålbehandling eller lokoregional behandling måste uppvisa radiografisk evidens för sjukdomsprogression. Patienter med ≥ 50 % leverengagemang, tydlig invasion i gallgången eller en huvudgren av portvenen (Vp4) enligt bilddiagnostik uteslöts också.

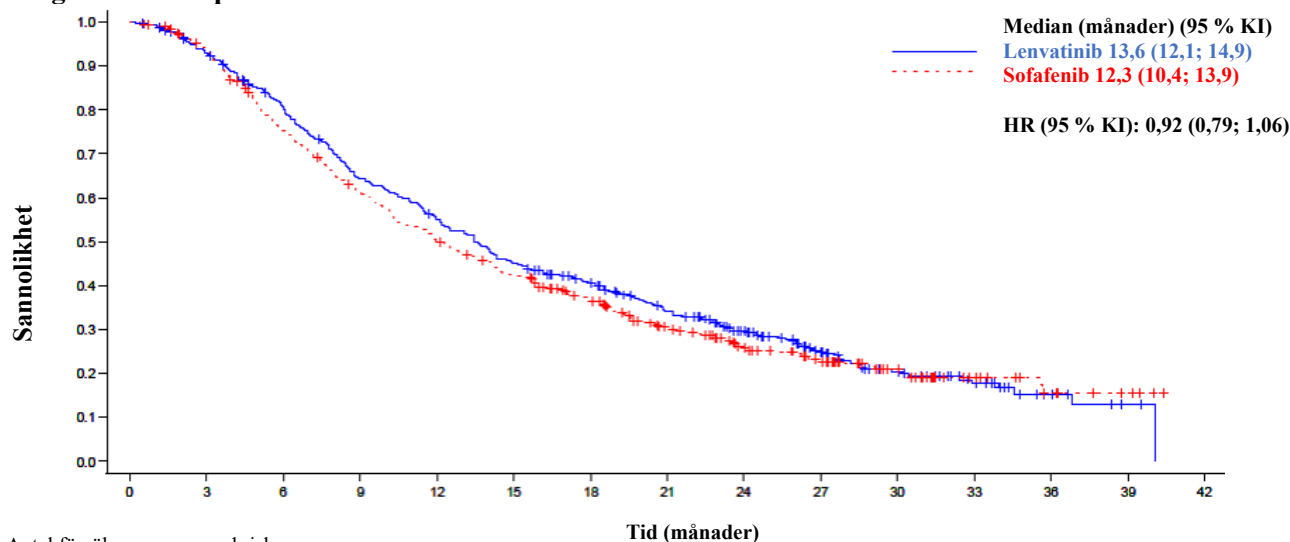
- Demografi och sjukdomskaraktäristika före behandlingsstart var jämförbar mellan lenvatinibgruppen och sorafenibgruppen och redovisas nedan för samtliga 954 randomiserade patienter:
- Medianålder: 62 år
- Män: 84 %
- Vita: 29 %, asiater: 69 %, svarta eller afroamerikaner: 1,4 %
- Kroppsvikt: < 60 kg: 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 %
- Etiologi: hepatit B (50 %), hepatit C (23 %), alkohol (6 %)
- Frånvaro av makroskopisk portvensinvasion (MPVI): 79 %
- Frånvaro av MPVI, extrahepatisk tumörspridning (EHS) eller båda: 30 %
- Bakomliggande cirros (enligt oberoende granskning av bilddiagnostik): 75 %
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-stadium B: 20 %; BCLC-stadium C: 80 %

- Tidigare behandlingar: hepatektomi (28 %), strålbehandling (11 %), lokoregional behandling omfattande transarteriell (kemo)embolisering (52 %), radiofrekvensablation (21 %) och perkutan etanolinjektion (4 %)

Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (Overall Survival, OS). Gällande OS var lenvatinib inte sämre än (non-inferior) sorafenib med HR = 0,92 [95 % KI (0,79; 1,06)] och median-OS på 13,6 månader jämfört med 12,3 månader (se tabell 8 och figur 2). Resultaten för surrogat-effektmått (PFS och ORR) presenteras i tabell 8 nedan.

Tabell 8 Effektnät från REFLECT-studien vid HCC				
Effektparameter	Riskkvot ^{a, b} (95 % KI)	P-värde ^d	Median (95 % KI) ^e	
			Lenvatinib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	Ej tillämpligt	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)
			Procentandelar (95 % KI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	Ej tillämpligt	<0,00001	41 % (36 %; 45 %)	12 % (9 %; 15 %)
Databrytpunkt: 13 nov 2016. a Riskkvot (HR) för lenvatinib jämfört med sorafenib, baserad på en Cox-modell som omfattar behandlingsgrupp som en faktor. b Stratifierat efter region (Region 1: Asien-Stillahavsområdet, Region 2: väst), makroskopisk portvensinvasion eller extrahepatisk spridning eller båda (ja, nej), ECOG PS (0, 1) och kroppsvikt (<60 kg, ≥60 kg). c Resulten baseras på bekräftad och icke-bekräftad respons. d P-värde för jämförelsen av lenvatinib med sorafenib ("superiority test"). e Kvartilerna uppskattades med hjälp av Kaplan-Meiers metod och 95 % KI uppskattades med en generaliserad metod av Brookmeyer och Crowley. f Responsfrekvens (fullständig eller partiell respons). g Enligt retrospektiv analys av oberoende radiologisk granskning. Mediandurationen av den objektiva responsen var 7,3 (95 % KI 5,6; 7,4) månader i lenvatinibarmen och 6,2 (95 % KI 3,7; 11,2) månader i sorafenibarmen.				

Figur 2 Kaplan-Meier-kurva över totalöverlevnad - HCC



Antal försökspersoner med risk:

	Tid (månader)														
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. Databrytpunkt = 13 nov 2016.
2. Icke-inferioritetsmarginal för riskkvot (HR: lenvatinib jämfört med sorafenib = 1,08).
3. Medianen uppskattades med Kaplan-Meiers metod och 95 % KI konstruerades med en generaliserad metod av Brookmeyer och Crowley.
4. HR uppskattades med Cox proportionella riskmodell med behandling som oberoende variabel och stratifierades med IxRS-stratifieringsfaktorer. Efron-metoden användes vid lika resultat.
5. + = censurerade observationer.

I subgruppsanalyser enligt stratifieringsfaktorer (närvaro eller frånvaro av MPVI eller EHS eller båda, ECOG PS 0 eller 1, kroppsvikt <60 kg eller ≥60 kg samt region) visade HR konsekvent på fördel för lenvatinib jämfört med sorafenib, med undantag för västregionen [HR 1,08 (95 % KI 0,82; 1,42), patienter utan EHS [HR 1,01 (95 % KI 0,78; 1,30)] och patienter utan MPVI, EHS eller båda [HR 1,05 (0,79; 1,40)]. Resultaten för subgruppsanalyserna bör tolkas med försiktighet.

Mediandurationen för behandlingen var 5,7 månader (Q1: 2,9; Q3: 11,1) i lenvatinibarmen och 3,7 månader (Q1: 1,8; Q3: 7,4) i sorafenibarmen.

I båda behandlingsarmarna i REFLECT-studien var median-OS omkring 9 månader längre hos patienter som fick efterbehandling med cancerläkemedel än hos de patienter som inte fick det. I lenvatinibarmen var median-OS 19,5 månader (95 % KI: 15,7; 23,0) för patienter som fick efterbehandling med cancerläkemedel (43 %) och 10,5 månader (95 % KI: 8,6; 12,2) för de patienter som inte fick det. I sorafenibarmen var median-OS 17,0 månader (95 % KI: 14,2; 18,8) för patienter som fick efterbehandling med cancerläkemedel (51 %) och 7,9 månader (95 % KI: 6,6; 9,7) för de patienter som inte fick det. Median-OS var omkring 2,5 månader längre i lenvatinibarmen jämfört med sorafenibarmen i de båda patientgrupperna (med eller utan efterbehandling med cancerläkemedel).

Endometrieccancer

Effekten av lenvatinib i kombination med pembrolizumab undersöktes i studie 309, en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad multicenterstudie av patienter med avancerad EC som hade behandlats med minst en tidigare platinabaserad kemoterapiregim i någon behandlingsform, bland annat som neoadjuvanta och adjuvanta behandlingar. Deltagarna fick upp till två platinainnehållande behandlingar, förutsatt att en gavs som neoadjuvant eller adjuvant behandling. I studien uteslöts patienter med endometriellt sarkom (inklusive carcinosarkom) och patienter med en aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter MMR-status (felparningsreparation) (dMMR eller pMMR [inte dMMR]) med hjälp av ett validerat IHC-test. pMMR-stratumet stratifierades ytterligare efter ECOG-funktionsstatus, geografisk

region och historik av bäckenstrålning. Patienterna randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

- 20 mg lenvatinib oralt en gång dagligen i kombination med 200 mg pembrolizumab intravenöst var tredje vecka.
- prövarens val bestående av antingen 60 mg/m² doxorubicin var tredje vecka eller 80 mg/m² paklitaxel givet veckovis i en cykel om tre behandlingsveckor följt av en behandlingsfri vecka.

Behandlingen med lenvatinib och pembrolizumab fortgick fram till sjukdomsprogression, (verifierad av BICR (Blinded Independent Central Review) i enlighet med kriterierna för RECIST v. 1.1), oacceptabel toxicitet eller, efter högst 24 månader med pembrolizumab-behandling. SKombinationsbehandlingen tilläts efter sjukdomsprogression verifierad med RECIST v. 1.1, om den behandlande läkaren ansåg att patienten hade klinisk nytta och om behandlingen tolererades. Totalt 121/411 (29 %) av de lenvatinib- och pembrolizumabbehandlade patienterna fick fortsatt studiebehandling efter RECIST-definierad sjukdomsprogression. Behandlingslängden efter progression var 2,8 månader i median. Bedömning av tumörstatus utfördes var 8:e vecka.

Totalt 827 patienter inkluderades och randomiserades till att få lenvatinib i kombination med pembrolizumab (n = 411) eller till prövarens val av antingen doxorubicin (n = 306) eller paklitaxel (n = 110). Patienternas baslinjeegenskaper var: medianålder på 65 år (intervall 30 till 86), 50 % 65 år eller äldre; 61 % vita, 21 % av asiatiskt ursprung och 4 % svarta; ECOG-funktionsstatus på 0 (59 %) eller 1 (41 %) och 84 % med pMMR-tumörstatus samt 16 % med dMMR-tumörstatus. De histologiska subtyperna var endometrioid karcinom (60 %), serös typ (26 %), klarcellscancer (6 %), blandad typ (5 %) och övriga (3 %). Alla 827 patienter hade fått tidigare systemisk behandling mot EC: 69 % hade genomgått en, 28 % hade genomgått två och 3 % hade genomgått tre eller flera tidigare systemiska behandlingar. Trettiosju procent av patienterna hade endast fått tidigare neoadjuvant eller adjuvant behandling.

Studiebehandlingens mediantid var 7,6 månader (intervall 1 dag till 26,8 månader). Mediantiden för behandling med lenvatinib var 6,9 månader (intervall 1 dag till 26,8 månader)

De primära effektmått var OS och PFS (verifierade av BICR i enlighet med kriterierna för RECIST v.1.1). Sekundära effektmått innefattade ORR Verifierade av BICR i enlighet med kriterierna för RECIST v.1.1. Vid den förspecificerade interimanalysen, med en medianuppföljningstid på 11,4 månader (intervall: 0,3 till 26,9 månader), visade studien på en statistiskt signifikant förbättring för OS och PFS i populationen i stort.

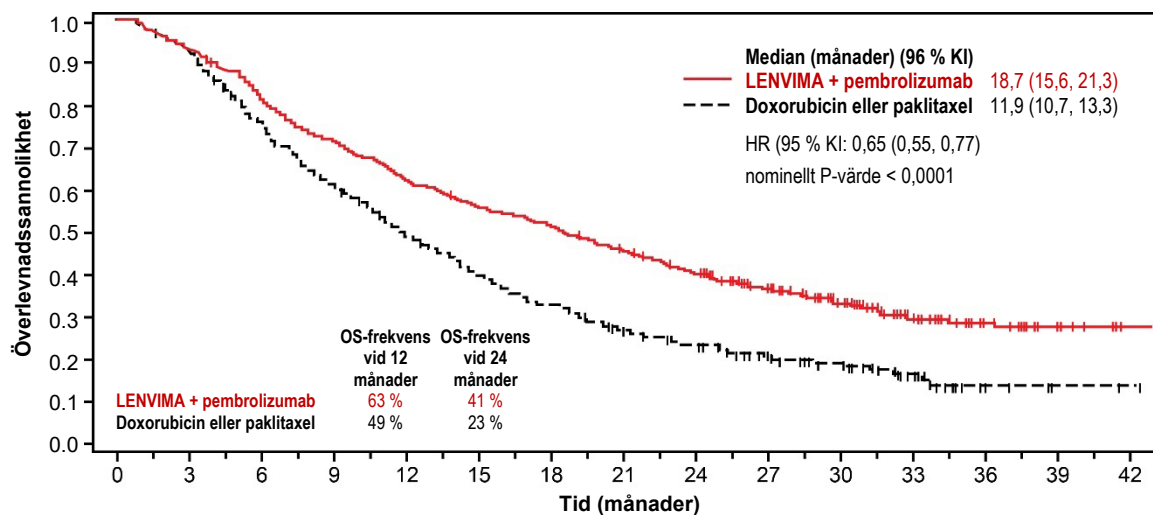
Effektresultaten för MMR-subgrupper överensstämde med de övergripande studieresultaten.

Den förspecificerade OS-slutanalysen med ca 16 månaders ytterligare uppföljning efter interimanalysen (med en övergripande medianuppföljningstid på 14,7 månader [intervall: 0,3 till 43,0 månader]) utfördes utan justering för multiplicitet. Effektresultaten i populationen i stort sammanfattas i tabell 9. Kaplan-Meier-kurvor för OS-slutanalysen och PFS-interimanalysen visas i figur 3 respektive figur 4.

Tabell 9 Effektresultat för endometrie-cancer i studie 309		
Effektmått	LENVIMA med pembrolizumab N = 411	Doxorubicin eller paklitaxel N = 416
OS		
Antal (%) patienter med händelse	276 (67 %)	329 (79 %)
Median i månader (95 % KI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Risikvot ^a (95 % KI)	0,65 (0,55, 0,77)	
P-värde ^b	< 0,0001	

Tabell 9 Effektnytt för endometrie-cancer i studie 309		
Effektmått	LENVIMA med pembrolizumab N = 411	Doxorubicin eller paklitaxel N = 416
PFS^d		
Antal (%) patienter med händelse	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i månader (95 % KI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Riskkvot ^a (95 % KI)	0,56 (0,47, 0,66)	
P-värde ^c	< 0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95 % KI)	32 % (27, 37)	15 % (11,18)
Total respons	7 %	3 %
Partiell respons	25 %	12 %
P-värde ^f	< 0,0001	
Responsduration^d		
Median i månader ^g (intervall)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
^a Baserat på den stratifierade Cox-regressionsmodellen. ^b Ensidigt nominellt P-värde baserat på det stratifierade log-rank-testet (slutanalys). Vid den förspecificerade interimanalysen av OS med en medianuppföljningstid på 11,4 månader (intervall: 0,3 till 26,9 månader) uppnåddes statistiskt signifikant överlägsenhet för OS jämfört med kombinationen av lenvatinib och pembrolizumab med doxorubicin eller paklitaxel (HR: 0,62 [95 % KI: 0,51, 0,75] P-värde < 0,0001). ^c Ensidigt P-värde baserat på det stratifierade log-rank-testet. ^d Vid förspecificerad interimanalys ^e Respons: bästa objektiva svar som bekräftad total respons eller partiell respons. ^f Baserat på Miettinen och Nurminen-metoden stratifierat efter ECOG-funktionsstatus, geografisk region och historik av bäckenstrålning. ^g Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningen.		

Figur 3 Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad i studie 309*

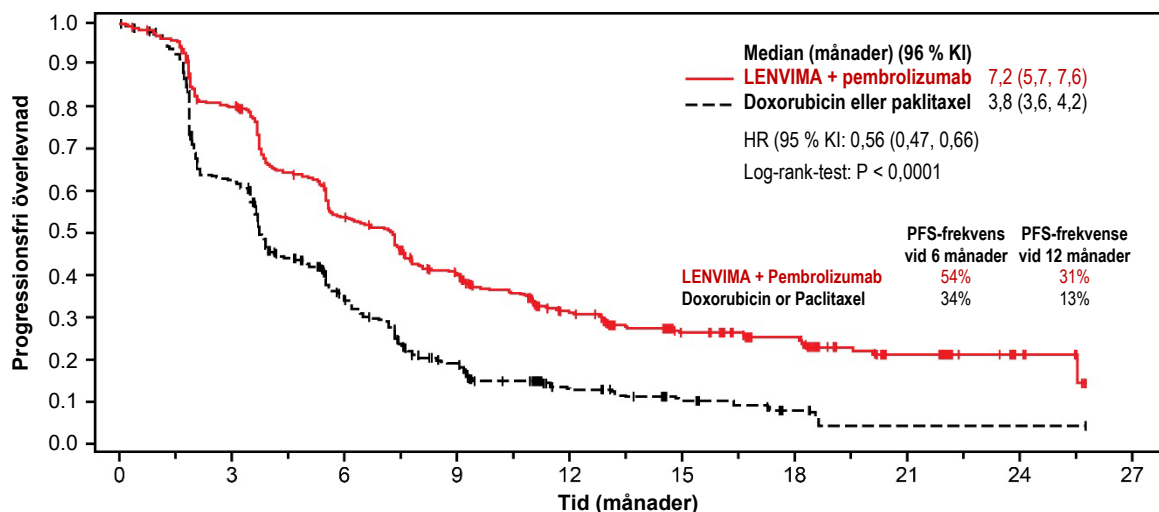


Antal försökspersoner med risk:

LENVIMA + pembrolizumab	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doxorubicin eller paklitaxel	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

*Baserat på den protokollspecifierade slutanalysen

Figur 4 Kaplan-Meier-kurvor över progressionsfri överlevnad i studie 309



Antal försökspersoner med risk:

LENVIMA + pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicin eller paklitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Förlängning av QT-intervallet

En engångsdos på 32 mg av lenvatinib förlängde inte QT/QTc-intervallet baserat på resultat från en grundlig QT-studie på friska frivilliga försökspersoner; förlängning av QT/QTc-intervallet har dock rapporterats i högre frekvens hos patienter som behandlades med lenvatinib än hos patienter som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet på att skicka in studieresultat för lenvatinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av levercellskarcinom (HCC) och endometrie-cancer (EC) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Pediatrika studier

Effekten av lenvatinib har utvärderats, men inte fastställts, i fyra öppna studier:

Studie 207 var en fas 1/2-, öppen, multicenter-, dosfinnande och aktivitetsuppskattande studie av lenvatinib som enda läkemedel och i kombination med ifosfamid och etoposid hos pediatrika patienter (i åldrarna 2 till < 18 år, 2 till ≤ 25 år för osteosarkom) med recidiverande eller refraktära solida tumörer. Totalt 97 patienter ingick i studien. I doseringskohorten för lenvatinib som enda läkemedel ingick 23 patienter som fick lenvatinib peroralt en gång dagligen på en av 3 dosnivåer (11, 14 eller 17 mg/m²). I doseringskohorten för lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid ingick totalt 22 patienter som fick lenvatinib på en av 2 dosnivåer (11 eller 14 mg/m²). Den rekommenderade dosen (RD) av lenvatinib som enda läkemedel och i kombination med ifosfamid och etoposid fastställdes vara 14 mg/m² peroralt en gång dagligen.

I expansionskohorten med lenvatinib som enda läkemedel för recidiverande eller refraktär DTC var det primära effektmåttet objektiv svarsfrekvens (ORR, fullständigt svar [CR] + partiellt svar [PR]). En patient ingick och denna patient uppnådde ett PR. I både expansionskohorten med lenvatinib som enda läkemedel och expansionskohorten med lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid för recidiverande eller refraktärt osteosarkom var det primära effektmåttet frekvens av progressionsfri överlevnad vid 4 månader (PFS-4): PFS-4 genom binomial uppskattning inklusive alla 31 patienter som behandlades med lenvatinib som enda läkemedel var 29 % (95 % KI: 14,2, 48,0), och PFS-4

genom binomial uppskattning hos alla 20 patienter i expansionskohorten som behandlades med lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid var 50 % (95 % KI: 27,2, 72,8).

Studie 216 var en öppen, enarmad fas 1/2-studie på flera center för att avgöra säkerhet, tolerabilitet och antitumöraktivitet hos lenvatinib administrerat i kombination med everolimus till pediatrika patienter (och unga vuxna ≤ 21 år) med recidiverande eller refraktära solida tumörer, inklusive CNS-tumörer. Totalt 64 patienter antogs till studien och behandlades. I fas 1 (doseringskohorten för kombinerade läkemedel) ingick och behandlades 23 patienter: 5 på dosnivå -1 (lenvatinib 8 mg/m² och everolimus 3 mg/m²) och 18 på dosnivå 1 (lenvatinib 11 mg/m² och everolimus 3 mg/m²). Den rekommenderade dosen av kombinationen var lenvatinib 11 mg/m² och everolimus 3 mg/m² en gång per dag. I fas 2 (expansionskohort för kombinerade läkemedel) ingick och behandlades 41 patienter med rekommenderad dos i följande kohorter: Ewings sarkom (EWS, n=10), rabdomyosarkom (RMS, n=20) och högmalignt gliom (HGG, n=11). Det primära utfallsmåttet för effekt var objektiv svarsfrekvens (ORR) vid vecka 16 hos bedömningsbara patienter baserat på forskarens bedömning med användning av RECIST v1.1 eller RANO (för patienter med HGG). Inga objektiva svar observerades i kohorterna med EWS och HGG; 2 partiella svar (PR) observerades i kohorten med RMS vilket gav en ORR vid vecka 16 på 10 % (95 % KI: 1,2, 31,7).

OLIE-studien (studie 230) var en öppen fas 2-, multicenter-, randomiserad, kontrollerad studie av patienter (i åldrarna 2 till ≤ 25 år) med recidiverande eller refraktärt osteosarkom. Totalt 81 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 (78 behandlades med 39 i varje arm) till 14 mg/m² lenvatinib i kombination med 3 000 mg/m² ifosfamid och 100 mg/m² etoposid (arm A) eller 3 000 mg/m² ifosfamid och 100 mg/m² etoposid (arm B). Ifosfamid och etoposid administrerades intravenöst på dag 1 till 3 i varje 21-dagarscykel under maximalt 5 cykler. Behandling med lenvatinib var tillåten tills RECIST v. 1.1-definierad sjukdomsprogression enligt verifiering genom blindad oberoende central granskning (BICR) eller oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST 1.1 genom BICR. Prövningen visade ingen statistiskt signifikant skillnad i median-PFS: 6,5 månader (95 % KI: 5,7, 8,2) för lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid jämfört med 5,5 månader (95 % KI: 2,9, 6,5) för ifosfamid och etoposid (HR = 0,54 [95 % KI: 0,27, 1,08]).

Studie 231 är en öppen "basket study" i fas 2 på flera center för att utvärdera antitumöraktiviteten och säkerheten hos lenvatinib hos barn, ungdomar och unga vuxna i åldern 2 till ≤ 21 med recidiverande eller refraktära solida tumörer, inklusive EWS, RMS och HGG. Totalt 127 patienter ingick och behandlades med den rekommenderade dosen av lenvatinib (14 mg/m²) i följande kohorter: EWS (n=9), RMS (n=17), HGG (n=8), och andra solida tumörer (n=9 vardera för diffust gliom i medellinjen, medulloblastom och ependymom; alla andra solida tumörer n=66). Det primära utfallsmåttet för effekt var ORR vid vecka 16 hos bedömningsbara patienter baserat på forskarens bedömning med användning av RECIST v1.1 eller RANO (för patienter med HGG). Inga objektiva svar observerades hos patienterna med HGG, diffust gliom i medellinjen, medulloblastom eller ependymom. Två partiella svar observerades i både kohorterna med EWS och RMS vilket gav en ORR vid vecka 16 på 22,2 % (95 % KI: 2,8, 60,0) respektive 11,8 % (95 % KI: 1,5, 36,4). Fem partiella svar (hos patienter med synovialt sarkom [n=2], kaposiformt hemangioendoteliom [n=1], nefroblastom (Wilms tumör) [n=1] samt klarcelligt adenokarcinom [n=1]) observerades bland alla övriga solida tumörer vilket gav en ORR vid vecka 16 på 7,7 % (95 % KI: 2,5, 17,0).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för lenvatinib har studerats hos friska vuxna försökspersoner och vuxna försökspersoner med nedsatt leverfunktion, nedsatt njurfunktion och solida tumörer.

Absorption

Lenvatinib absorberas snabbt efter oral administrering med t_{max} som normalt observeras mellan 1 och 4 timmar efter dosering. Mat påverkar inte absorptionsgraden, men sänker absorptionshastigheten. När lenvatinib administreras tillsammans med mat till friska försökspersoner är maximala plasmakoncentrationer fördröjda med 2 timmar. Absolut biotillgänglighet har inte bestämts hos

människa; data från en massbalansstudie tyder dock på att den är i storleksordningen 85 %. Lenvatinib visade god oral biotillgänglighet hos hund (70,4 %) och apa (78,4 %).

Distribution

Bindningen av lenvatinib till humana plasmaproteiner *in vitro* är hög och varierade mellan 98 % och 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Denna bindning skedde främst till albumin med mindre bindning till α₁-syraglykoprotein och γ-globulin.

Koncentrationskvoten mellan blod och plasma *in vitro* för lenvatinib varierade mellan 0,589 och 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

Lenvatinib är substrat för P-gp och BCRP. Lenvatinib är inte substrat för OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K eller transportproteinerna för gallsalter, BSEP.

Hos patienter varierade medianvärdet för den skenbara distributionsvolymen (V_z/F) för den första dosen mellan 50,5 liter och 92 liter och överensstämde i allmänhet i alla dosgrupperna från 3,2 mg till 32 mg. Det analoga medianvärdet för den skenbara distributionsvolymen vid jämvikt (V_z/F_{ss}) överensstämde också i allmänhet och varierade mellan 43,2 liter och 121 liter.

Metabolism

In vitro var cytokrom P450 3A4 den dominerande (>80 %) isoformen som var involverad i den P450-medierade metabolismen av lenvatinib. *In vivo*-data indikerade dock att metaboliska vägar som inte medieras av P450 till en betydande del bidrog till den totala metabolismen av lenvatinib. *In vivo* hade följaktligen inducerare och hämmare av CYP 3A4 minimal effekt på exponeringen för lenvatinib (se avsnitt 4.5).

I humana levermikrosomer identifierades den demetylerade formen av lenvatinib (M2) som huvudmetabolit. M2' och M3', huvudmetaboliterna i human feces, bildades från M2 respektive lenvatinib, av aldehydoxidase.

I plasmaprover som samlades in under upp till 24 timmar efter administrering utgjorde lenvatinib 97 % av radioaktiviteten i radiokromatogram för plasma, medan M2-metaboliten stod för ytterligare 2,5 %. Baserat på AUC(0–inf), stod lenvatinib för 60 % och 64 % av den totala radioaktiviteten i plasma respektive blod.

Data från en human massbalans-/utsöndringsstudie indikerar att lenvatinib genomgår en omfattande metabolism hos människa. De huvudsakliga metaboliska vägarna hos människa identifierades som oxidation av aldehydoxidase, demetylering via CYP3A4, glutationkonjugering med eliminering av O-aryl-gruppen (klorofenyl) och kombinationer av dessa vägar följt av ytterligare biotransformationer (t.ex. glukuronidering, hydrolys av glutationdelen, nedbrytning av cysteindelen och intramolekylär rearrangering av cysteinglycin och cysteinkonjugat med efterföljande dimerisering). Dessa metaboliska vägar *in vivo* stämmer med de data som erhållits i *in vitro*-studier som använt humant biomaterial.

In vitro-studier av transportörer

För följande transportörer, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 och BSEP, uteslöts kliniskt relevant hämning baserat på en brytpunkt på IC₅₀ >50 × C_{max}, obunden.

Lenvatinib visade minimala eller inga hämmande aktiviteter mot P-gp-medierade och bröstcancerresistent protein (BCRP)-medierade transportaktiviteter. Likaledes observerades ingen induktion av mRNA-uttrycket av P-gp.

Lenvatinib visade minimal eller ingen hämmande effekt på OATP1B3 och MATE2-K. Lenvatinib har en svag hämmande effekt på MATE1. Lenvatinib hämmade inte aktiviteten hos aldehydoxidase i human levercytosol.

Eliminering

Plasmakoncentrationerna sjunker biexponentiellt efter C_{max}. Den genomsnittliga exponentiella halveringstiden för lenvatinib är cirka 28 timmar.

Efter administrering av radioaktivt märkt lenvatinib till sex patienter med solida tumörer eliminerades cirka två tredjedelar och en fjärdedel av radioaktiviteten i feces respektive urin. M3-metaboliten var den dominerande analyten i exkret (ca 17 % av dosen) följt av M2' (ca 11 % av dosen) och M2 (ca 4,4 % av dosen).

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionalitet och ackumulering

Hos patienter med solida tumörer som fått engångsdoser och flera doser av lenvatinib en gång dagligen ökade exponeringen för lenvatinib (C_{max} och AUC) i direkt proportion till den administrerade dosen i intervallet 3,2 till 32 mg en gång dagligen.

Lenvatinib visar minimal ackumulering vid jämvikt. Inom detta intervall varierade medianvärdet för ackumuleringsindex (R_{ac}) från 0,96 (20 mg) till 1,54 (6,4 mg). R_{ac} för HCC-patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion var jämförbar med den som rapporterats för andra solida tumörer.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för lenvatinib efter en engångsdos på 10 mg utvärderades hos sex försökspersoner med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A respektive Child-Pugh B). En dos på 5 mg utvärderades hos sex försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Åtta friska, demografiskt matchande försökspersoner utgjorde kontroller och fick en dos på 10 mg. Baserat på dosjusterad AUC_{0-t} och data för AUC_{0-inf} var exponeringen för lenvatinib 119 %, 107 % och 180 % av den normala hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt leverfunktion. Det har bestämts att plasmaproteinbinding i plasma från försökspersoner med nedsatt leverfunktion var jämförbar med respektive matchade friska försökspersoner och inget koncentrationsberoende observerades. Doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

Det saknas tillräckliga data för HCC-patienter med Child-Pugh B (måttligt nedsatt leverfunktion, 3 patienter som behandlades med lenvatinib i den pivotala prövningen) och finns inga tillgängliga data för HCC-patienter med Child-Pugh C (kraftigt nedsatt leverfunktion). Lenvatinib elimineras huvudsakligen via levern och exponeringen kan vara ökad hos dessa patientpopulationer.

Medianhalveringstiden var jämförbar hos försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion liksom hos dem med normal leverfunktion och varierade mellan 26 timmar och 31 timmar. Den procentandel av dosen av lenvatinib som utsöndrades i urin var låg i alla kohorter (<2,16 % i alla behandlingskohorter).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för lenvatinib efter en engångsdos på 24 mg utvärderades hos sex försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion och jämfördes med åtta friska, demografiskt matchande försökspersoner. Försökspersoner med terminal njursjukdom studerades inte.

Baserat på data för AUC_{0-inf} var exponeringen för lenvatinib 101 %, 90 % och 122 % av den normala hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive kraftigt nedsatt njurfunktion. Det har bestämts att plasmaproteinbindning i plasma från försökspersoner med nedsatt njurfunktion var jämförbar med respektive matchade friska försökspersoner och inget koncentrationsberoende observerades. Doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.

Ålder, kön, vikt, etnicitet

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av patienter som fick upp till 24 mg lenvatinib en gång dagligen hade ålder, kön, vikt och etnicitet (japansk mot övriga, kaukasisk mot övriga) inga kliniskt relevanta effekter på clearance (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av pediatrika patienter från 2 till 12 år, som inkluderade data på 3 pediatrika patienter i åldrarna 2 till < 3 år, 28 pediatrika patienter i åldrarna ≥ 3 till < 6 år och 89 pediatrika patienter i åldrarna 6 till ≤ 12 år i det pediatrika programmet för lenvatinib, påverkades oralt clearance av lenvatinib (CL/F) av kroppsvikt men inte av ålder. Prognostiserade exponeringsnivåer i form av area under kurvan vid steady-state (AUC_{ss}) hos pediatrika patienter som fick 14 mg/m² var jämförbara med dem hos vuxna patienter som fick en fast dos på 24 mg. I dessa studier var det inga uppenbara skillnader i farmakokinetiken för den aktiva substansen lenvatinib bland barn (2–12 år), ungdomar eller unga vuxna patienter med de studerade tumörtyperna, men data hos barn är relativt begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier avseende allmäntoxicitet (upp till 39 veckor) orsakade lenvatinib toxikologiska förändringar i olika organ och vävnader relaterade till de förväntade farmakologiska effekterna av lenvatinib omfattande glomerulopati, testikelhypocellularitet, ovarialfollikelatresi, gastrointestinala förändringar, skelettförändringar, förändringar av binjurarna (råtta och hund) och arteriella (arteriell fibrinoid nekros, medial degeneration eller blödning) lesioner hos råtta, hund och cynomolgus apa. Förhöjda transaminasnivåer förknippade med tecken på levertoxicitet observerades också hos råtta, hund och apa. Reversibilitet av de toxikologiska förändringarna observerades hos alla undersökta djurarter i slutet av återhämtningsperioden på fyra veckor.

Gentoxicitet

Lenvatinib var inte gentoxiskt.

Karcinogenicitetsstudier med lenvatinib har inte utförts.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Inga specifika studier med lenvatinib har genomförts på djur för att utvärdera effekten på fertilitet. Testikelförändringar (hypocellularitet i det sädesproducerande epitelet) och ovarieförändringar (follikelatresi) observerades dock i allmäntoxikologiska studier på djur vid exponeringar som var 11 till 15 gånger högre (råtta) eller 0,6 till 7 gånger högre (apa) än den förväntade kliniska exponeringen (baserat på AUC) vid den högsta rekommenderade humana dosen. Dessa fynd var reversibla i slutet av en återhämtningsperiod på fyra veckor.

Administrering av lenvatinib under organogenes resulterade i embryoletalitet och teratogenicitet hos råtta (yttre och skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) vid den högsta tolererade humana dosen och hos kanin (yttre, visceral eller skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på kroppsyta; mg/m²) vid den högsta tolererade humana dosen. Dessa fynd

indikerar att lenvatinib har en teratogen potential, sannolikt relaterad till den farmakologiska aktiviteten hos lenvatinib som antiangiogenetiskt medel.

Lenvatinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor.

Toxicitetsstudier på juvenila djur

Mortalitet var den dosbegränsande toxiciteten hos juvenila råttor hos vilka dosering påbörjades dag 7 eller 21 efter födelsen och observerades vid exponeringar som var 125 respektive 12 gånger lägre jämfört med exponeringen vid vilken mortalitet observerades hos vuxna råttor, vilket tyder på en ökad känslighet för toxicitet med avtagande ålder. Därför kan mortalitet tillskrivas komplikationer relaterade till primära duodenalsår med möjligt bidrag från ytterligare toxiciteter i omogna målorgan. Toxiciteten var mer uttalad hos yngre råttor (dosering påbörjades dag 7 efter födelsen) jämfört med dem hos vilka dosering påbörjades dag 21 efter födelsen och mortalitet och vissa toxiciteter observerades tidigare hos de juvenila råttorna vid 10 mg/kg jämfört med vuxna råttor vid samma dosnivå. Tillväxthämning, sekundär fördröjning av fysisk utveckling och lesioner som ansågs bero på farmakologiska effekter (framtänder, lårben [epifyseal tillväxtplatta], njurar, binjuror och duodenum) observerades också hos juvenila råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kalciumkarbonat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Talk

Kapselhölje

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av polyamid/aluminium/PVC/aluminium innehållande 10 kapslar. Varje kartong innehåller 30, 60 eller 90 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att undvika upprepad exponering för kapselns innehåll ska vårdgivare inte öppna kapseln.

Beredning och administrering av suspension:

- Suspensionen kan beredas med vatten, äppeljuice eller mjölk. Om suspensionen administreras via en näringssond ska den beredas med vatten.
- Placera kapslarna motsvarande den ordinerade dosen (upp till 5 kapslar) i en liten behållare (ungefär 20 ml (4 tsk) volym) eller oral spruta (20 ml); dela eller krossa inte kapslarna.
- Tillsätt 3 ml vätska i behållaren eller den orala sprutan. Vänta 10 minuter på att kapselhöljet (ytterskiktet) löses upp och rör sedan om i eller skaka blandningen i 3 minuter tills kapslarna har lösts upp helt.
 - Om du använder en oral spruta sätter du på ett lock på sprutan, tar bort kolven och använder en andra spruta eller en kalibrerad pipett för att tillsätta vätskan till den första sprutan och sätter sedan tillbaka kolven innan du blandar.
- Administrera behållarens eller den orala sprutans hela innehåll. Suspensionen kan administreras direkt från behållaren in i munnen, eller direkt från den orala sprutan in i munnen eller via näringssond.
- Tillsätt därefter ytterligare 2 ml vätska till behållaren eller den orala sprutan med hjälp av en andra spruta eller en pipett, snurra eller skaka och administrera. Upprepa det här steget minst två gånger och tills det inte finns några synliga rester för att säkerställa att allt läkemedel tas.

Obs! Kompatibilitet har bekräftats för polypropylensprutor och för näringssonder med diameter på minst 5 French (polyvinylklorid- eller polyuretansond), med diameter på minst 6 French (silikonsond) och med diameter på upp till 16 French för polyvinylklorid-, polyuretan- eller silikonslang.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lenvima 4 mg hårda kapslar

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

Lenvima 10 mg hårda kapslar

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 maj 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 20 maj 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

LENVIMA 4 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 4 mg lenvatinib (som mesilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar
60 hårda kapslar
90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1002/001 (förpackningsstorlek à 30 hårda kapslar)
EU/1/15/1002/003 (förpackningsstorlek à 60 hårda kapslar)
EU/1/15/1002/004 (förpackningsstorlek à 90 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

LENVIMA 4 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LENVIMA 4 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

LENVIMA 10 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg lenvatinib (som mesilat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar
60 hårda kapslar
90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalblistерförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1002/002 (förpackningsstorlek à 30 hårda kapslar)
EU/1/15/1002/005 (förpackningsstorlek à 60 hårda kapslar)
EU/1/15/1002/006 (förpackningsstorlek à 90 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

LENVIMA 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LENVIMA 10 mg hårda kapslar
lenvatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

LENVIMA 4 mg hårda kapslar

LENVIMA 10 mg hårda kapslar

lenvatinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LENVIMA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar LENVIMA
3. Hur du tar LENVIMA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LENVIMA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad LENVIMA är och vad det används för

Vad LENVIMA är

LENVIMA är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen lenvatinib. Det används ensamt för att behandla fortskridande eller framskriden sköldkörtelcancer hos vuxna när behandling med radioaktiv jod inte har kunnat stoppa sjukdomen.

LENVIMA kan också användas ensamt för att behandla levercancer (*levercellskarcinom*) hos vuxna som inte redan har fått behandling med ett annat cancerläkemedel som ges i blodet. Som patient får du LENVIMA om din levercancer har spridit sig eller inte går att operera bort.

LENVIMA kan även användas tillsammans med ett annat cancerläkemedel som kallas pembrolizumab för att behandla avancerad cancer i livmoderslemhinnan (*endometriecancer*) hos vuxna vars cancer har spridit sig efter att de tidigare har behandlats med ett annat cancerläkemedel via blodomloppet och vars cancer inte kan avlägsnas genom operation eller strålbehandling.

Hur LENVIMA verkar

LENVIMA blockerar effekten av proteiner som kallas receptortyrosinkinaser (RTK), som är involverade i utvecklingen av nya blodkärl som försörjer cellerna med syre och näringsämnen och hjälper dem att växa. Dessa proteiner kan förekomma i stora mängder i cancerceller och genom att blockera deras effekt kan LENVIMA sänka den hastighet med vilken cancercellerna förökar sig och tumören växer och bidra till att den blodförsörjning som cancercellerna behöver skärs av.

2. Vad du behöver veta innan du tar LENVIMA

Ta inte LENVIMA:

- om du är allergisk mot lenvatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar (se avsnittet nedan om Preventivmedel, graviditet och amning).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar LENVIMA om du:

- har högt blodtryck
- är en kvinna som kan bli gravid (se avsnittet nedan om Preventivmedel, graviditet och amning)
- har haft hjärtproblem eller stroke
- har lever- eller njurproblem
- nyligen har genomgått operation eller fått strålbehandling
- ska opereras. Din läkare kan överväga att göra ett uppehåll med LENVIMA om du ska genomgå ett större kirurgiskt ingrepp, eftersom LENVIMA kan påverka sår läkningen. LENVIMA kan startas igen när såret har läkt tillräckligt mycket.
- är över 75 år
- tillhör annan etnisk grupp än vita eller asiater
- väger mindre än 60 kg
- tidigare har haft onormala förbindelser (kallas fistlar) mellan olika organ i kroppen eller från ett organ till huden.
- om du har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg.
- har eller har haft smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningar eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning. Du kan rekommenderas att göra en tandundersökning innan du påbörjar LENVIMA eftersom benskadorna i käken (osteonekros) har rapporterats hos patienter som behandlas med LENVIMA. Om du behöver genomgå en invasiv tandbehandling eller tandkirurgi ska du berätta för din tandläkare att du behandlas med LENVIMA, särskilt när du också får eller har fått injektioner av bisfosfonater (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar).
- får eller har fått vissa läkemedel som används för att behandla osteoporos (antiresorptiva läkemedel) eller cancerläkemedel som förändrar bildandet av blodkärl (så kallade angiogeneshämmare), eftersom risken för benskadorna i käken kan öka.

Innan du tar LENVIMA kan det hända att din läkare kontrollerar blodtrycket och tar olika prover, till exempel för att kontrollera lever- eller njurfunktion och för att se om du har låga saltnivåer och höga nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon i blodet. Din läkare kommer att diskutera resultaten av dessa prover med dig och avgöra om du kan behandlas med LENVIMA. Du kan behöva ytterligare behandling med andra läkemedel, ta en lägre dos av LENVIMA eller vara extra försiktig på grund av den ökade risken för biverkningar.

Tala med läkare innan du tar LENVIMA om du är osäker.

Barn och ungdomar

LENVIMA rekommenderas inte för närvarande till barn och ungdomar som är yngre än 18 år.

Andra läkemedel och LENVIMA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även örtpreparat och receptfria läkemedel.

Preventivmedel, graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Om du kan bli gravid ska du använda ett mycket effektivt preventivmedel under tiden du tar detta läkemedel och i minst en månad efter att du har avslutat behandlingen. Det är inte känt om LENVIMA kan minska effekten av p-piller. Om detta är din normala preventivmetod ska du därför se till att du även lägger till en barriärmetod såsom pessar eller kondom om du har sex under tiden du behandlas med LENVIMA.
- Ta inte LENVIMA om du planerar att bli gravid under behandlingen, eftersom det kan skada ditt barn allvarligt.
- Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under tiden du behandlas med LENVIMA. Din läkare kommer att hjälpa dig att bestämma om behandlingen ska fortsätta.

- Amma inte om du tar LENVIMA, eftersom läkemedlet passerar över i bröstmjölken och kan skada ditt ammade barn allvarligt.

Körförmåga och användning av maskiner

LENVIMA kan orsaka biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Undvik att köra bil eller använda maskiner om du känner dig yr eller trött.

3. Hur du tar LENVIMA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Sköldkörtelcancer

- Rekommenderad dos av LENVIMA är vanligtvis 24 mg en gång per dag (2 kapslar à 10 mg och 1 kapsel à 4 mg).
- Om du har allvarliga lever- eller njurproblem är den rekommenderade dosen 14 mg en gång per dag (1 kapsel à 10 mg och 1 kapsel à 4 mg).
- Din läkare kan minska dosen om du får problem med biverkningar.

Levercancer

- Rekommenderad dos av LENVIMA beror på din kroppsvikt när du påbörjar behandlingen. Dosen är vanligtvis 12 mg en gång dagligen (3 kapslar på 4 mg) om du väger 60 kg eller mer, och 8 mg en gång dagligen (2 kapslar på 4 mg) om du väger mindre än 60 kg.
- Din läkare kan minska dosen om du får problem med biverkningar.

Livmodercancer

- Rekommenderad dos av LENVIMA är 20 mg en gång dagligen (2 kapslar om 10 mg) i kombination med pembrolizumab. Pembrolizumab ges av läkaren via injektion i en ven, antingen 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka.
- Din läkare kan minska dosen om du får problem med biverkningar.

Hur du tar detta läkemedel

- Du kan ta kapslarna med eller utan mat.
- För att undvika exponering av kapselns innehåll ska du inte öppna kapslarna.
- Svälj kapslarna hela med vatten. Om du inte kan svälja kapslarna hela kan en vätskeblandning beredas med vatten, äppeljuice eller mjölk. Vätskeblandningen kan sväljas eller ges genom en näringssond. Om vätskeblandningen ges genom en näringssond ska den beredas med vatten. Om vätskeblandningen inte används vid tidpunkten för beredning kan den förvaras i en övertäckt behållare och måste kylförvaras vid 2 °C till 8 °C i maximalt 24 timmar. Skaka vätskeblandningen i 30 sekunder när den tagits ut ur kylskåpet. Om vätskeblandningen inte används inom 24 timmar efter beredning ska den kasseras.

Beredning och administrering av vätskeblandningen:

- Placera de hela kapslarna motsvarande den ordinerade dosen (upp till 5 kapslar) i en liten behållare (ungefär 20 ml (4 tsk) volym) eller oral spruta (20 ml); dela eller krossa inte kapslarna.
- Tillsätt 3 ml vätska i behållaren eller den orala sprutan. Vänta 10 minuter på att kapselhöljet (ytterskiktet) löses upp och rör sedan om i eller skaka blandningen i 3 minuter tills kapslarna har lösts upp helt.
 - Om vätskeblandningen bereds i en oral spruta sätter du på ett lock på sprutan, tar bort kolven och använder en andra spruta eller en läkemedelspipett för att tillsätta vätskan till den första sprutan. Sätt sedan tillbaka kolven innan du blandar.
- Drink vätskeblandningen från behållaren eller använd en oral spruta för att ta vätskan direkt in i munnen eller genom en näringssond.

- Tillsätt därefter ytterligare 2 ml vätska till behållaren eller den orala sprutan med hjälp av en andra spruta eller en pipett, snurra eller skaka och ta vätskeblandningen. Upprepa det här steget minst två gånger och tills det inte finns några synliga spår av blandningen för att säkerställa att allt läkemedel tas.
- Ta kapslarna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Hur länge du ska ta LENVIMA

Du kommer vanligtvis att fortsätta att ta detta läkemedel så länge du har nytta av det.

Om du har tagit för stor mängd av LENVIMA

Om du har tagit mer LENVIMA än du borde ska du genast tala med läkare eller apotekspersonal. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta LENVIMA

Ta inte dubbel dos (två doser på samma gång) för att kompensera för glömd dos.

Vad du ska göra om du glömmet att ta din dos beror på hur lång tid det är till nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mer till nästa dos: ta den missade dosen så snart du kommer ihåg det. Ta sedan nästa dos vid normal tidpunkt.
- Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos: hoppa över den missade dosen. Ta sedan nästa dos vid normal tidpunkt.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast om för din läkare om du märker någon av följande biverkningar – du kan behöva få akut medicinsk behandling:

- känner dig stel eller svag på ena sidan av kroppen, får svår huvudvärk, krampanfall, förvirring, talsvårigheter, synförändringar eller yrsel – detta kan vara tecken på en stroke, blödning i hjärnan eller effekter på hjärnan vid en kraftig blodtryckshöjning.
- smärta eller tryck i bröstet, smärta i armar, rygg, nacke eller käke, andfäddhet, snabb eller oregelbunden hjärtfrekvens, hosta, blåaktig färg på läppar eller fingrar, känner dig mycket trött – detta kan vara tecken på hjärtproblem, en blodpropp i lungorna eller att det läcker luft från lunga till bröst så att lungan inte fylls.
- svår smärta i magen (buken) – detta kan bero på ett hål i tarmväggen eller en fistel (ett hål i tarmen som genom en rörliknande passage står i förbindelse med en annan del av kroppen eller huden).
- svart, tjärliknande eller blodig avföring eller upphostning av blod – detta kan vara tecken på blödning inuti kroppen.
- gul hud eller gulnade ögonvitor (gulsot) eller dåsighet, förvirring eller dålig koncentration – detta kan vara tecken på leverproblem.
- diarré, illamående och kräkningar – detta är mycket vanliga biverkningar som kan bli allvarliga om de gör att du blir uttorkad, vilket kan leda till njursvikt. Din läkare kan ge dig läkemedel för att minska dessa biverkningar.
- smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningar eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning – detta kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros).

Tala omedelbart om för din läkare om du märker någon av ovanstående biverkningar.

Följande biverkningar kan förekomma när detta läkemedel ges ensamt:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- högt eller lågt blodtryck

- aptitförlust eller viktninskning
- illamående och kräkningar, förstoppning, diarré, buksmärta, matsmältningsbesvär
- att känna sig mycket trött eller svag
- heshet
- svullna ben
- utslag
- torr, öm eller inflammerad mun, konstig smakupplevelse
- led- eller muskelsmärta
- att känna sig yr
- håravfall
- blödning (oftast näsblödningar, men även andra typer av blödning såsom blod i urinen, blåmärken, blödning från tandköttet eller tarmväggen)
- sömnsvårigheter
- förändringar av urinprovresultat beträffande protein (högt) och urinvägsinfektioner (ökad urineringsfrekvens och smärtsam urinerings)
- huvudvärk
- ryggsmärta
- rodnad, ömhet och svullnad i huden på händer och fötter (palmar-plantar erythrodysestesi)
- nedsatt sköldkörtelfunktion (trötthet, viktuppgång, förstoppning, frusenhet, torr hud)
- förändringar av blodprovresultat beträffande kaliumnivåer (låga) och kalciumnivåer (låga)
- minskat antal vita blodkroppar
- förändringar av blodprovresultat beträffande leverfunktionen
- låga nivåer av blodplättar i blodet vilket kan leda till blåmärken och svårighet att läka sår
- förändringar av blodprovresultat beträffande nivåer av magnesium i blodet (lågt), kolesterol (högt) och nivå av sköldkörtelstimulerande hormon (högt)
- förändringar i blodprovresultat gällande njurfunktion och njursvikt
- förhöjt lipas och amylas (enzymer som har betydelse för matsmältningen)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- förlust av kroppsvätska (uttorkning)
- hjärtklappning
- torr hud, förtjockning av huden och hudklåda
- uppblåsthet eller gasbesvär
- hjärtproblem eller blodproppar i lungorna (andningssvårigheter, bröstsmärta) eller andra organ
- leversvikt
- dåsighet, förvirring, dålig koncentration, medvetandeförlust som kan vara tecken på leversvikt
- sjukdomskänsla
- inflammation i gallblåsan
- stroke
- analfistel (en liten kanal som bildas mellan ändtarmen och den omgivande huden)
- ett hål (perforation) i magen eller tarmen

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- smärtsam infektion eller irritation nära anus
- ministroke
- leverskada
- svår smärta i övre delen av magen (buken) som kan vara förknippad med feber, frossbrytningar, illamående och kräkningar (mjältinfarkt)
- inflammation i bukspottkörteln
- sår läkningsproblem
- benskada i käken (osteonekros)
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna

Ingen känd frekvens (följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen av LENVIMA men frekvensen för dem är inte känd)

- andra typer av fistlar (en onormal förbindelse mellan olika organ i kroppen eller mellan huden och en underliggande struktur såsom hals och luftstrupe). Symtomen beror på var fisteln finns. Tala med din läkare om du upplever några nya eller ovanliga symtom såsom hosta när du sväljer.
- en förstoring och försvagning av en kärlvägg eller en bristning i en kärlvägg (aneurysmer och arteriella dissektioner).

Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel när det ges i kombination med pembrolizumab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- förändrade urintester avseende protein (höga nivåer) och urinvägsinfektioner (ökad urineringsfrekvens och smärta vid urinering)
- låga nivåer av blodplättar i blodet, vilket kan leda till blåmärken och svårigheter vid sårhäkning
- minskat antal vita blodkroppar
- minskat antal röda blodkroppar
- underaktiv sköldkörtel (trötthet, viktökning, förstoppning, frusenhet, torr hud) och förändrade blodprovresultat avseende sköldkörtelstimulerande hormon (höga nivåer)
- överaktiv sköldkörtel (symtom kan innefatta snabb puls, svettning och viktnedgång)
- förändrade blodprovresultat avseende kalciumnivåer (låga nivåer)
- förändrade blodprovresultat avseende kaliumnivåer (låga nivåer)
- förändrade blodprovresultat avseende kolesterolnivåer (höga nivåer)
- förändrade blodprovresultat avseende magnesiumnivåer (låga nivåer)
- minskad aptit eller viktnedgång
- yrsel
- huvudvärk
- ryggsmärta
- torr, öm eller inflammerad mun, underliga smakupplevelser
- blödning (oftast näsblödning, men även andra typer av blödningar såsom blod i urinen, blåmärken, tandkötsblödning eller blödning i tarmväggen)
- högt blodtryck
- heshet
- illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, buksmärta
- förhöjt amylas (matsmältningsenzym)
- förhöjt lipas (matsmältningsenzym)
- förändrade blodprovresultat avseende leverfunktion
- förändrade blodprovresultat avseende njurfunktion
- rodnad, ömhet och svullnad i huden på händer och fötter (palmoplantar erytrodysestesi)
- utslag
- led- eller muskelvärk
- stor trötthet eller svaghet
- bensvullnad

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- uttorkning
- sömnsvärigheter
- hjärtklappning
- lågt blodtryck
- blodproppar i lungorna (andningssvårigheter, bröstsmärta)
- inflammation i bukspottkörteln
- uppblåsthet eller gasbildning
- matsmältningsproblem
- inflammation i gallblåsan

- håravfall
- njursvikt
- sjukdomskänsla
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna
- ett hål (perforation) i magen eller tarmen

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- huvudvärk, förvirring, krampanfall och synförändringar
- tecken på stroke såsom domningar eller svaghet på ena sidan av kroppen, svår huvudvärk, krampanfall, förvirring, talsvårigheter, synförändringar eller yrsel
- mini-stroke (TIA)
- tecken på hjärtproblem såsom smärta eller tryck i bröstet, smärta i armar, rygg, nacke eller käke, andfåddhet, snabb eller oregelbunden puls, hosta, blåaktig färg på läppar eller fingrar och stor trötthet
- allvarliga andningssvårigheter och bröstsmärta orsakade av luftläckage från lungan till bröstet så att lungan inte kan blåsas upp
- smärtsam infektion eller irritation nära ändtarmsöppningen
- analfistel (en liten kanal som bildas mellan ändtarmsöppningen och omgivande hud)
- leversvikt eller tecken på leverskada såsom gul hud eller gula ögonvitor (gulsot) eller dåsigheit, förvirring, dålig koncentrationsförmåga
- torr hud, hudförtjockning och klåda
- sår läkningsproblem

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LENVIMA ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje blister efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lenvatinib.
 - LENVIMA 4 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 4 mg lenvatinib (som mesilat).
 - LENVIMA 10 mg hårda kapslar: Varje hård kapsel innehåller 10 mg lenvatinib (som mesilat).
- Övriga innehållsämnen är kalciumkarbonat, mannitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa och talk. Kapselhöljet innehåller hypromellos, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172). Tryckfärgen innehåller schellack, svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid, propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- 4 mg-kapseln har en gulröd underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med "C" i svart färg på locket och "LENV 4 mg" på underdelen.
- 10 mg-kapseln har en gul underdel och ett gulrött lock, ungefär 14,3 mm lång, märkt med "C" i svart färg på locket och "LENV 10 mg" på underdelen.
- Kapslarna levereras i blister av polyamid/aluminium/PVC förslutna med en tryckfolie av aluminium i kartonger med 30, 60 eller 90 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.