

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

LENVIMA är avsett som monoterapi 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).

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

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, Njursvikt och nedsatt njurfunktion).

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-/toxicitetshanteringsplanen.

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 0-1 eller som före behandling.

För toxiciteter relaterade till lenvatinib (se tabell 3) bör behandlingen återupptas med reducerad lenvatinibdosen enligt förslag i tabell 1, när biverkningen försvinner/förbättras till grad 0-1 eller som före behandling.

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 ^a	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 toxiciteter och inte på förändringar i kroppsvikt under behandlingen. Den dagliga dosen ska modifieras vid behov enligt dos-/toxicitetshanteringsplanen.

Dosjusteringar och utsättning vid HCC

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

Tabell 2 Dosjusteringar av rekommenderad daglig dos av lenavatinib 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 toxiciteter av grad 2 eller 3^a			
Biverkning	Ändring	Justerad dos^b (kroppsvikt ≥60 kg)	Justerad dos^b (kroppsvikt <60 kg)
Första förekomsten ^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 toxiciteter (grad 4): sätt ut behandlingen^e			
<p>a. Sätt in läkemedelsbehandling för illamående, kräkningar eller diarré före behandlingsuppehåll eller dosreduktion.</p> <p>b. Reducera dosen gradvis utifrån tidigare dosnivå (12 mg, 8 mg, 4 mg eller 4 mg varannan dag).</p> <p>c. Hematologisk toxicitet eller proteinuri: ingen dosjustering krävs vid första förekomsten.</p> <p>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.</p> <p>e. Gäller ej för avvikande laboratorievärden som inte bedöms vara livshotande. Dessa behandlas som grad 3.</p>			

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

Tabell 3 Biverkningar som kräver dosjusteringar av lenvatinib vid DTC och HCC

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 4 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

Tabell 3 Biverkningar som kräver dosjusteringar av lenvatinib vid DTC och HCC			
Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Dosreducering och återupptagning av lenvatinib
Nedsatt hjärtfunktion	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte
PRES/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

Äldre population

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, Andra särskilda populationer). 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). Se även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer.

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, Andra särskilda populationer.

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.

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 även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer.

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.

Äldre population

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

Pediatrisk population

Lenvatinib ska inte ges till barn under 2 års ålder av säkerhetsmässiga skäl som identifierats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Säkerhet och effekt för lenvatinib för barn i åldern 2 till <18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga.

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 även avsnitt 4.8, Andra särskilda populationer).

Administreringssätt

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

Alternativt kan lenvatinibkapslarna lösas upp i en matsked vatten eller äppeljuice i ett litet glas, dock utan att krossas eller öppnas. Kapslarna måste ligga i vätskan i minst 10 minuter. Rör om i minst 3 minuter för att lösa upp kapselskalen. Lösningen ska sväljas. Därefter ska samma mängd vatten eller äppeljuice (en matsked) tillsättas i glaset och snurras några gånger. Även denna vätska ska sväljas.

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, Beskrivning av utvalda biverkningar). Blodtrycket (BT) ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och, om det är känt att patienterna är hypertensiva, 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 normotensiva 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 läggas till. Vid behov hanteras hypertoni enligt rekommendationer i tabell 4.

Tabell 4 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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 rapporterades hos patienter med DTC som behandlades med lenvatinib omfattade öknings av alaninaminotransferas (ALT), aspartataminotransferas (AST) och bilirubin i blod. Leversvikt och akut hepatit ($< 1\%$; se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar) 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.

Noggrann övervakning rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se även 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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, Hypertoni). 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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 utvecklas 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, liksom 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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 större än 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, Beskrivning av utvalda biverkningar). Sköldkörtelfunktionen bör övervakas innan insättande av behandling med lenvatinib och regelbundet under hela behandlingen. Hypotyreos bör behandlas enligt medicinsk standardpraxis för att upprätthålla eutyreoidism.

Lenvatinib försämrar exogen sköldkörtelsuppression (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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 rensättning 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 anti-resorptiv benbehandling och/eller andra angiogeneshämmare, t.ex. bevacizumab, TKI, mTOR-hämmare. Försiktighet ska därför iaktas när lenvatinib används antingen samtidigt eller sekventiellt med anti-resorptionsbehandling 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, Andra särskilda populationer).

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.

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

Säkerhetsprofilen för lenvatinib 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).

DTC

De oftast rapporterade biverkningarna (förekommer hos $\geq 30\%$ av patienterna) är hypertoni (68,6 %), diarré (62,8 %), minskad aptit (51,5 %), viktnedgång (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 erytrodysestesi (PPE) (32,7 %). Hypertoni och proteinuri tenderar att förekomma tidigt under behandling med lenvatinib (se avsnitt 4.4 och 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar). 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, viktninskning 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 viktninskning (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.

Tabell över biverkningar

Liknande biverkningar har observerats i kliniska prövningar vid DTC och HCC.

Biverkningar som observerades i kliniska prövningar vid DTC och HCC och rapporterades från användning av lenvatinib efter marknadsintroduktionen listas i tabell 5. Biverkningarnas frekvenskategorier motsvarar den mest konservativa uppskattningen av frekvensen utifrån de två enskilda populationerna.

Frekvenserna definieras som:

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib				
Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion		Perineal abscess	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ^a Leukopeni ^a Neutropeni ^a	Lymfopeni ^a	Mjältinfarkt	

Tabell 5 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet	Hypotyreos	Förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod [‡]		
Metabolism och nutrition	Hypokalcemi [‡] Hypokalemi Viktminskning Minskad aptit	Dehydrering Hypomagneseми ^b Hyperkolesterolemi ^b		
Psykiska störningar	Sömlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Cerebrovaskulär händelse [†]	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Monopares Transitorisk ischemisk attack	
Hjärtat		Myokardinfarkt ^{c,†} Hjärtsvikt Förlängt QT-intervall på EKG Minskad ejektionsfraktion		
Blodkärll	Blödning ^{d, †, ‡} Hypertoni ^{e, ‡} Hypotoni			Aneurysmer och arteriella dissektioner
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Lungemboli [†]	Pneumotorax	
Magtarmkanalen	Diarré Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f Kräkningar Illamående Oral inflammation ^g Oral smärta ^h Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet	Analfistel Flatulens Förhöjt lipas Förhöjt amylas	Pankreatit ^{i, †}	

Tabell 5 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib

Organsystem (MedDRA-terminologi*)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Förhöjd bilirubinnivå i blod [‡] Hypoalbuminemi [‡] Förhöjd nivå av alaninaminotransferas [‡] Förhöjd nivå av aspartataminotransferas [‡]	Leversvikt ^{‡,†} Hepatisk encefalopati ^{‡,†} Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod Onormal leverfunktion Förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas Kolecystit	Hepatocellulär skada/hepatit ^m	
Hud och subkutan vävnad	Palmoplantar erythrodysestesi Utslag Alopeci	Hyperkeratos		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Artralgi Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletal smärta		Osteonekros i käken	
Njurar och urinvägar	Proteinuri [‡]	Fall av njursvikt ^{n, †} Nedsatt njurfunktion Förhöjd kreatininnivå i blod Förhöjd ureanivå i blod	Nefrotiskt syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Asteni Perifert ödem	Sjukdomskänsla	Försämrad läkning*	Icke-gastrointestinal fistel ^o

*: Identifierades vid användning av lenvatinib efter marknadsintroduktionen.

†: Inklusiva fall med dödlig utgång.

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

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 är: epistaxis, hemoptyis, hematuri, kontusion, hematokesi, tandkötsblödning, petekier, lungblödning, rektalblödning, blod i urinen, hematom, vaginalblödning.

Blödningar som förekom hos minst 5 patienter med HCC är: epistaxis, hematuri, tandkötsblödning, hemoptyis, blödning i esofagusvaricer, hemorrojdblödning, munblödning, rektalblödning och övre gastrointestinal 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 tandköttet, ulceration i tandköttet, blåsor i munnens slemhinna, stomatit, glossit, sår i munnen och slemhinneinflammation.
- h: Oral smärta omfattar: oral smärta, glossodynin, ömmande tandkött, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta och obehag i tungan.
- i: Pankreatit omfattar: pankreatit och akut pankreatit.
- j: Hyperbilirubinemi 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-gastrointestinala fistlar omfattar fall med fistlar som förekommer utanför magsäcken och tarmarna såsom trakeala, 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 behandlingssuppehåll 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 behandlingssuppehåll eller dosreduktion, vilket skedde hos 3,6 % respektive 3,4 % av patienterna. En patient (0,2 %) fick lenvatinib utsatt på grund av hypertoni.

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.

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.

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.

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.

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 leverenzzymer, omfattande öknings 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 %).

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.

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.

Hypokalcemi (se avsnitt 4.4, Förlängning av QT-intervall)

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.

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.

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 %.

Förhöjd nivå av tyreostimulerande hormon i blodet (se avsnitt 4.4, Försämrad suppression av tyreostimulerande hormon/nedsatt sköldkörtelfunktion)

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.

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).

Pediatriisk population

Inga kliniska data finns tillgängliga i denna population (se avsnitt 4.2).

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.

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 %), viktnedgång 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, viktnedgång, 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.

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 symptom (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 tyreoidestimulerande 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: L01XE29

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 receptortyrosinkinaser (RTK)-hämmare som selektivt hämmar kinasaktiviteterna hos de vaskulära endoteliala tillväxtfaktor (VEGF)-receptorerna VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) och VEGFR3 (FLT4), förutom andra proangiogena och onkogena 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.

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 hypotyroidism 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.

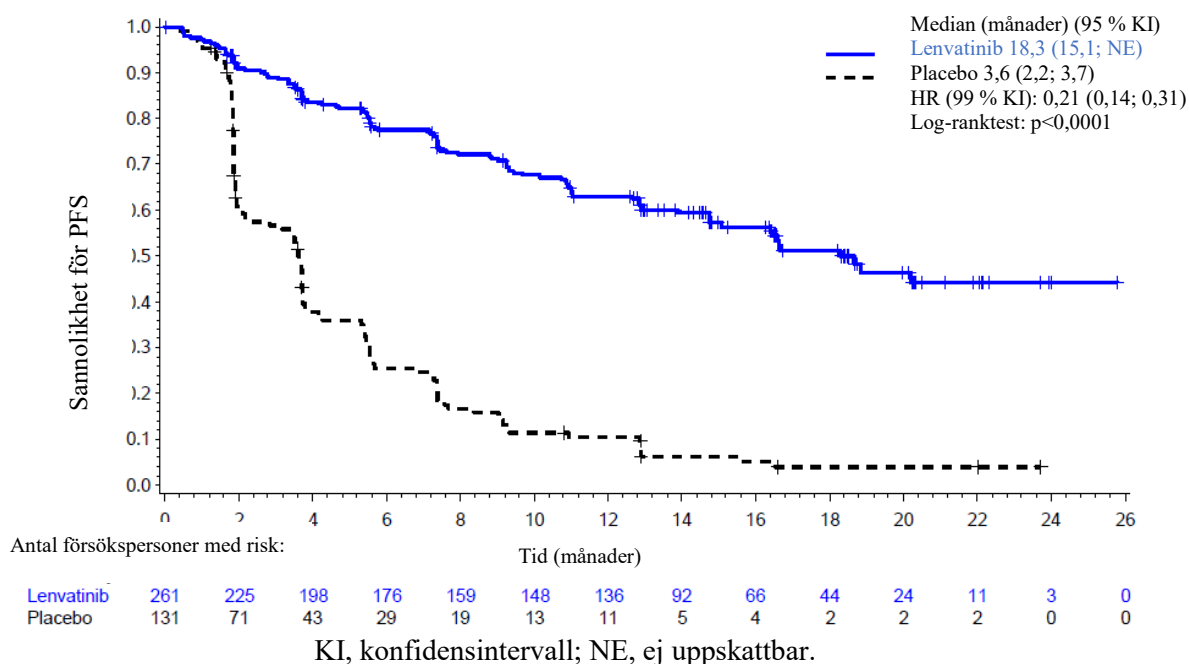
Analysen av total överlevnad stördes av det faktum att placebobehandlade försökspersoner med bekräftad sjukdomsprogression hade valmöjligheten att gå över till öppen behandling med lenvatinib. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan behandlingsgrupperna vid tidpunkten 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 6 Effektergebnat 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)	
	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)	
	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektiv responsfrekvens^a		
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 \geq 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 \geq 50 % leverengagemang, tydlig invasion i gallgången eller en huvudgren av portvenen (Vp4) enligt bildiagnostik 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 %)

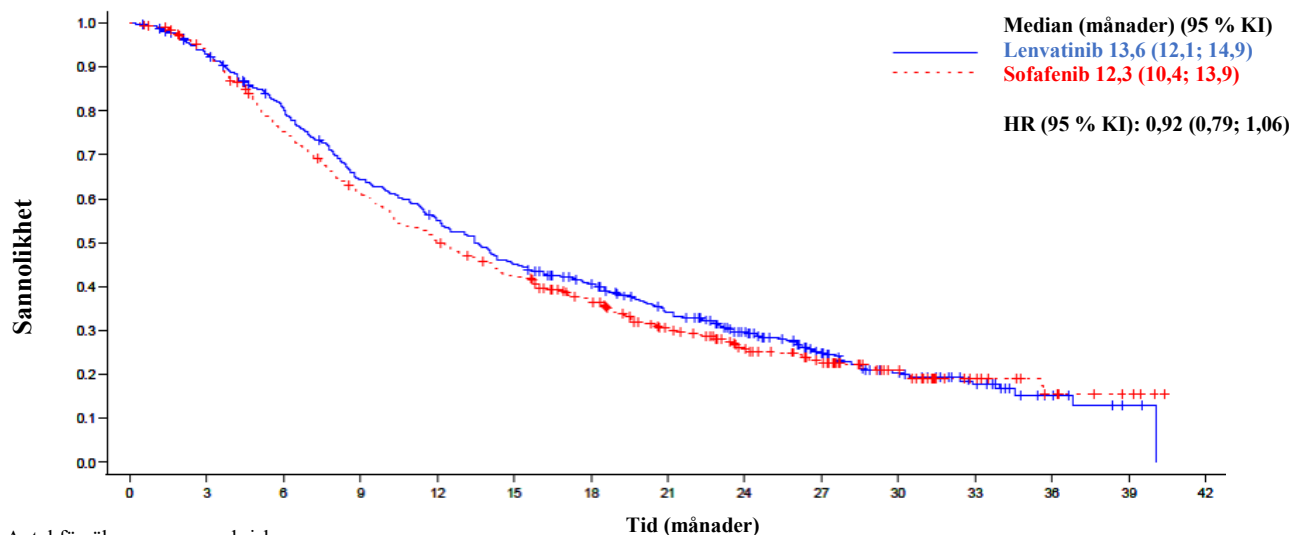
Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (Overall Survival, OS). Gällande OS var lenvatinib inte sämre än (non-inferior) sorafenib med HR = 0,92 [95 % KI (0,79; 1,06)] och median-OS på 13,6 månader jämfört med 12,3 månader (se tabell 7 och figur 2). Resultaten för surrogat-effektmått (PFS och ORR) presenteras i tabell 7 nedan.

Tabell 7: Effekresultat 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.

- Riskkvot för lenvatinib jämfört med sorafenib, baserad på en Cox-modell som omfattar behandlingsgrupp som en faktor.
- 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).
- Resulten baseras på bekräftad och icke-bekräftad respons.
- P-värde för jämförelsen av lenvatinib med sorafenib ("superiority test").
- Kvartilerna uppskattades med hjälp av Kaplan-Meiers metod och 95 % KI uppskattades med en generaliserad metod av Brookmeyer och Crowley.
- Responsfrekvens (fullständig eller partiell respons).
- 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:

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).

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 att skicka in studieresultat för lenvatinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av radiojodrefraktär differentierad sköldkörtelcancer och har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för lenvatinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av levercellskarcinom (HCC).

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 α 1-syräglykoprotein 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 transportproteinet 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 $IC_{50} > 50 \times C_{max, obunden}$.

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 aldehydoxidias 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 (Rac) från 0,96 (20 mg) till 1,54 (6,4 mg). Rac 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 plasmaproteinbindning 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 lenvima i den pivotala prövningen) och finns inga tillgängliga data för HCC-patienter med Child-Pugh C (kraftigt nedsatt leverfunktion). Lenvatinib eliminerar 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 plasmaproteinbinding 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 signifikanta effekter på clearance (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Pediatrika patienter har inte studerats.

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 återhämningsperioden 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 återhämningsperiod på fyra veckor.

Administrering av lenvatinib under organogenes resulterade i embryofetalitet 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 kroppsytta; mg/m^2) 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 råtta.

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 upprepade exponeringar för kapselns innehåll ska vårdgivare inte öppna kapseln.

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

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 tillverkningsatts

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

Eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

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 IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – 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 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/1/15/1002/002 (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.

Hur LENVIMA verkar

LENVIMA blockerar effekten av proteiner som kallas receptortyrosinaser (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 sårhäkningsprocessen. 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 bensjukdomar 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 bensjukdomar 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 till barn och ungdomar. Effekterna av LENVIMA hos personer som är yngre än 18 år är inte kända.

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.

Hur du tar detta läkemedel

- Du kan ta kapslarna med eller utan mat.
- Svälj kapslarna hela med vatten eller upplösta. Om du vill lösa upp kapslarna mäter du upp en matsked vatten eller äppeljuice i ett litet glas och lägger i kapslarna utan att öppna eller ha sönder dem. Låt dem ligga i minst 10 minuter och rör sedan om i minst 3 minuter så att kapselskalen löser upp sig ordentligt. Drick blandningen. När du har druckit upp tillsätter du samma mängd vatten eller äppeljuice igen, snurrar glaset och sväljer vätskan.
- Ta kapslarna vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Vårdgivare ska inte öppna kapslarna för att undvika upprepad exponering för kapselns innehåll.

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. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel.

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, andfåddhet, 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.

Andra biverkningar är:

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 och ryggsmärta
- rodnad, ömhet och svullnad i huden på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysese)
- 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.

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)
- förändringar av blodprovsresultat beträffande nivåer av magnesium i blodet (lågt), kolesterol (högt) och nivå av sköldkörtelstimulerande hormon (högt)
- förändringar i blodprovsresultat gällande njurfunktion och njursvikt
- förhöjt lipas och amylas (enzymer som har betydelse för matsmältningen).

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 (bukn) som kan vara förknippad med feber, frossbrytningar, illamående och kräkningar (mjältinfarkt)
- inflammation i bukspottkörteln
- sårläkningsproblem
- benskada i käken (osteonekros).

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).

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, manitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxietylcellulosa, lågsobstituerad hydroxietylcellulosa 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 Manufacturing Ltd
Mosquito Way
Hatfield,
Herts AL10 9SN,
Storbritannien.

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

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
(Nemčija)

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)

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.

Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Denna bipacksedel ändrades senast

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