

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 4 mg kapsler, harde
LENVIMA 10 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

LENVIMA 4 mg kapsler, harde

Én hard kapsel inneholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

LENVIMA 10 mg kapsler, harde

Én hard kapsel inneholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

LENVIMA 4 mg kapsler, harde

En gulrød kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 4 mg" på kapselbunnen.

LENVIMA 10 mg kapsler, harde

En gul kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 10 mg" på kapselbunnen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Differensiert tyreoideakarsinom (DTC)

LENVIMA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) tyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

Hepatocellulært karsinom (HCC)

LENVIMA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med progressiv eller ikke-resektabel hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling (se pkt. 5.1).

Endometriekarsinom (EC)

LENVIMA i kombinasjon med pembrolizumab er indisert for behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med alle typer platinaholdig behandling og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

LENVIMA-behandling skal innledes og veiledes av helsepersonell med erfaring innen bruk av kreftbehandling.

Optimal medisinsk behandling (dvs. behandling eller terapi) mot kvalme, oppkast og diaré bør innledes før midlertidig seponering eller dosereduksjon av lenvatinib. Gastrointestinal toksisitet skal behandles aktivt for å redusere risikoen for utvikling av nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt (se pkt. 4.4).

Dosering

Dersom en pasient glemmer en dose, og den ikke kan tas innen 12 timer, skal dosen droppes og neste dose tas til vanlig tid for administrering.

Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk effekt observeres eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Differensierte tyreoideakreft (DTC)

Den anbefalte døgndosen av lenvatinib er 24 mg (to 10 mg kapsler og én 4 mg kapsel) én gang daglig. Døgndosen skal tilpasses etter behov basert på behandlingsplanen for dosering/toksisitet.

Dosejustering og seponering for DTC

Behandling av bivirkninger kan kreve doseringsopphold, dosejustering eller seponering av lenvatinibbehandling (se pkt. 4.4). Lette til moderate bivirkninger (f.eks. grad 1 eller 2) krever vanligvis ikke midlertidig seponering av lenvatinib, hvis ikke de er uakseptable for pasienten til tross for optimal behandling. Alvorlige (f.eks. grad 3) eller uakseptable bivirkninger krever midlertidig seponering av lenvatinib inntil bedring av reaksjonen til grad 0 til 1 eller baseline.

Ved toksisitet som antas å være relatert til lenvatinib (se tabell 4) bør behandlingen gjenopptas med en redusert dose av lenvatinib som foreslått i tabell 1, etter opphør/bedring av en bivirkning til grad 0 til 1 eller baseline.

Tabell 1 Doseendringer av lenvatinib fra anbefalt døgndose hos pasienter med DTC^a		
Dosenivå	Døgndose	Antall kapsler
Anbefalt døgndose	24 mg oralt én gang daglig	To 10 mg kapsler pluss én 4 mg kapsel
Første dosereduksjon	20 mg oralt én gang daglig	To 10 mg kapsler
Andre dosereduksjon	14 mg oralt én gang daglig	Én 10 mg kapsel pluss én 4 mg kapsel
Tredje dosereduksjon	10 mg oralt én gang daglig ^a	Én 10 mg kapsel
a: Ytterligere dosereduksjoner skal være basert på en individuell vurdering av pasienten, da det foreligger begrensede data for doser under 10 mg.		

Behandling skal seponeres ved livstruende reaksjoner (f.eks. grad 4), med unntak av avvik i laboratorieprøver som ikke anses å være livstruende, som i så fall bør behandles som alvorlige reaksjoner (f.eks. grad 3).

Hepatocellulært karsinom

Den anbefalte døgndosen av lenvatinib er 8 mg (to 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt < 60 kg og 12 mg (tre 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt ≥ 60 kg. Doseendringene baserer seg utelukkende på observert toksisitet, og ikke på endringer i kroppsvekt under behandling. Den daglige dosen skal tilpasses etter behov i samsvar med behandlingsplanen for dosering/toksisitet.

Dosejusteringer og seponering for HCC

Behandling av bivirkninger kan kreve doseringsopphold, dosejustering eller seponering av lenvatinibbehandling. Lette til moderate bivirkninger (f.eks. grad 1 eller 2) krever vanligvis ikke midlertidig seponering av lenvatinib, hvis ikke de er uakseptable for pasienten til tross for optimal behandling. For toksisiteter knyttet til lenvatinib, se tabell 4. Detaljer om overvåking, dosejustering og seponering vises i tabell 2

Tabell 2 Doseendringer i forhold til anbefalt døgndose hos pasienter med HCC			
Startdose		≥ 60 kg kroppsvekt 12 mg (tre 4 mg kapsler oralt én gang daglig)	< 60 kg kroppsvekt 8 mg (to 4 mg kapsler oralt én gang daglig)
Vedvarende og uakseptabel toksisitet (grad 2 eller 3)^a			
Bivirkning	Endring	Justert dose^b (≥60 kg kroppsvekt)	Justert dose^b (<60 kg kroppsvekt)
Første forekomst ^c	Seponer midlertidig inntil bedring av reaksjonen til grad 0–1 eller baseline ^d	8 mg (to 4 mg kapsler) oralt én gang daglig	4 mg (én 4 mg kapsel) oralt én gang daglig
Andre forekomst (samme eller nye bivirkninger)	Seponer midlertidig inntil bedring av reaksjonen til grad 0–1 eller baseline ^d	4 mg (én 4 mg kapsel) oralt én gang daglig	4 mg (én 4 mg kapsel) annenhver dag
Tredje forekomst (samme eller nye bivirkninger)	Seponer midlertidig inntil bedring av reaksjonen til grad 0–1 eller baseline ^d	4 mg (én 4 mg kapsel) oralt annenhver dag	Seponer
Livstruende toksisitet (grad 4): Seponer^e			
a: Innled behandling mot kvalme, brekninger og diaré før midlertidig seponering eller dosereduksjon. b: Reduser dosen gradvis med utgangspunkt i tidligere dosenivå (12 mg, 8 mg, 4 mg eller 4 mg annenhver dag). c: Hematologisk toksisitet eller proteinuri: Ingen dosejusteringer er påkrevd ved første forekomst. d: For hematologisk toksisitet kan doseringen gjenopptas når reaksjonen er bedret til grad 2; for proteinuri gjenopptas den når doseringen er redusert til under 2g/24 timer e: Unntatt avvik i laboratorieprøvene som ikke anses for å være livstruende, som bør behandles som grad 3.			

Grad er basert på CTCAE-kriteriene (Common Terminology Criteria for Adverse Events) fra det nasjonale kreftinstituttet i USA, NCI (the National Cancer Institute).

Endometriekarsinom (EC)

Den anbefalte dosen av LENVIMA er 20 mg oralt én gang daglig, i kombinasjon med pembrolizumab enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter, inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon (se pkt. 5.1).

Se preparatomtalen for pembrolizumab for fullstendig doseringsinformasjon for pembrolizumab.

Dosejusteringer og seponering for EC

For toksisiteter knyttet til lenvatinib, se tabell 4. Ved administrering av LENVIMA i kombinasjon med pembrolizumab, skal LENVIMA seponeres midlertidig, dosereduseres eller seponeres etter behov (se tabell 3). Hold tilbake eller seponer pembrolizumab i henhold til anvisninger i preparatomtalen for pembrolizumab. Det anbefales ingen dosereduksjon for pembrolizumab.

Tabell 3 Doseendringer av lenvatinib fra anbefalt døgndose hos pasienter med EC ^a		
Startdose Kombinasjon med pembrolizumab		20 mg oralt én gang daglig (to 10 mg kapsler)
Vedvarende og uakseptabel toksisitet (grad 2 eller 3)		
Bivirkning	Endring	Justert dose
Første forekomst	Seponer midlertidig inntil bedring av reaksjonen til grad 0–1 eller baseline	14 mg oralt én gang daglig (én 10 mg kapsel + én 4 mg kapsel)
Andre forekomst (samme eller nye bivirkninger)	Seponer midlertidig inntil bedring av reaksjonen til grad 0–1 eller baseline	10 mg oralt én gang daglig (én 10 mg kapsel)
Tredje forekomst (samme eller nye bivirkninger)	Seponer midlertidig inntil bedring av reaksjonen til grad 0–1 eller baseline	8 mg oralt én gang daglig (to 4 mg kapsler)
Livstruende toksisiteter (grad 4): Seponer ^b		
a: Det foreligger begrensede data for doser under 8 mg. b: Behandling skal seponeres ved livstruende reaksjoner (f.eks. grad 4), med unntak av avvik i laboratorieprøver som ikke anses å være livstruende, som i så fall bør behandles som alvorlige reaksjoner (f.eks. grad 3).		

Tabell 4 Bivirkninger som krever doseendring av lenvatinib			
Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Tiltak	Reduser dose og gjenoppta lenvatinib
Hypertensjon	Grad 3 (til tross for optimal antihypertensiv behandling)	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0, 1 eller 2. Se detaljert veiledning i tabell 5 i avsnitt 4.4.
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta.
Proteinuri	≥ 2 g/24 timer	Seponer midlertidig	Opphører til mindre enn 2 g/24 timer
Nefrotisk syndrom	-----	Seponer	Ikke gjenoppta.
Nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4*	Seponer	Ikke gjenoppta.
Nedsatt hjertefunksjon	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta.
Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)	Alle grader	Seponer midlertidig	Vurder gjenopptagelse med redusert dose hvis opphører til grad 0-1.
Levertoksisitet	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4*	Seponer	Ikke gjenoppta.
Arteriell tromboembolisme	Alle grader	Seponer	Ikke gjenoppta.
Blødninger	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta.

Tabell 4 Bivirkninger som krever doseendring av lenvatinib			
Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Tiltak	Reduser dose og gjenoppta lenvatinib
Gastrointestinal perforasjon eller fistel	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta.
Ikke-gastrointestinale fistler	Grad 4	Seponer	Ikke gjenoppta.
Forlengelse av QT-tiden	> 500 ms	Seponer midlertidig	Opphører til < 480 ms eller baseline.
Diaré	Grad 3	Seponer midlertidig	Opphører til grad 0-1 eller baseline.
	Grad 4 (til tross for medisinsk behandling)	Seponer	Ikke gjenoppta.
*Avvik i laboratorieprøver av grad 4 som ikke anses å være livstruende, kan behandles som alvorlige reaksjoner (f.eks. grad 3)			

Spesielle populasjoner

DTC

Pasienter ≥ 75 år, av asiatisk avstamning, med komorbiditet (som hypertensjon og nedsatt lever- eller nyrefunksjon) eller kroppsvekt under 60 kg synes å ha redusert tolerabilitet overfor lenvatinib (se pkt. 4.8). Alle andre pasienter enn de med alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se nedenfor) skal starte behandlingen med den anbefalte dosen på 24 mg, og videre dosejustering gjøres basert på individuell tolerabilitet.

HCC

Pasienter ≥ 75 år, av europeisk avstamning, kvinner eller personer med svært nedsatt leverfunksjon som baseline (Child-Pugh A score 6 sammenlignet med score 5) ser ut til å ha nedsatt toleranse for lenvatinib.

Pasienter med HCC som ikke har moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal starte behandlingen på den anbefalte startdosen på 8 mg (to 4 mg kapsler) for kroppsvekt < 60 kg og 12 mg (tre 4 mg kapsler) for kroppsvekt ≥ 60 kg, og videre dosejustering gjøres basert på individuell toleranse.

Pasienter med hypertensjon

Blodtrykket bør være godt kontrollert før behandling med lenvatinib, og skal sjekkes regelmessig under behandling (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

DTC

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på leverfunksjon hos pasienter med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon er anbefalt startdose 14 mg tatt én gang daglig. Ytterligere dosejustering kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Se også pkt. 4.8.

HCC

I pasientpopulasjonene som deltok i HCC-studien, krevdes ingen dosejusteringer på grunnlag av nedsatt leverfunksjon hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). De tilgjengelige dataene er svært begrenset og ikke tilstrekkelig til å anbefale dosering for pasienter med HCC og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B). Det anbefales at disse pasientene blir nøye overvåket (se pkt. 4.4 og 5.2). Lenvatinib har ikke blitt undersøkt for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og anbefales ikke brukt hos disse pasientene.

EC

Det foreligger begrensede data for kombinasjonen av lenvatinib med pembrolizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er ikke nødvendig å justere startdosen av kombinasjonen basert på leverfunksjon hos pasienter med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) er anbefalt startdose med lenvatinib 10 mg én gang daglig. Se preparatomtalen for pembrolizumab for dosering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig på grunnlag av individuell toleranse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

DTC

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på nyrefunksjon hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er anbefalt startdose 14 mg tatt én gang daglig. Ytterligere dosejustering kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Pasienter med terminal nyresykdom ble ikke undersøkt, og derfor er bruk av lenvatinib hos disse pasientene ikke anbefalt (se pkt. 4.8).

HCC

Det er ikke nødvendig å justere dosen basert på nyrefunksjonen hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Tilgjengelige data er ikke tilstrekkelige til å anbefale dosering for pasienter med HCC og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

EC

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på nyrefunksjon hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er anbefalt startdose 10 mg lenvatinib tatt én gang daglig. Se preparatomtalen for pembrolizumab for dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ytterligere dosejustering kan være nødvendig basert på individuell tolerabilitet. Pasienter med terminal nyresykdom er ikke blitt undersøkt, og bruk av lenvatinib hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Eldre populasjon

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på alder. Begrensede data er tilgjengelige for bruk av lenvatinib hos pasienter ≥ 75 år (se også pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av lenvatinib hos barn i alderen 2 til < 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Lenvatinib bør ikke brukes hos barn under 2 år av hensyn til sikkerhet identifisert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Avstamning

Det er ikke nødvendig å justere startdosen basert på avstamning (se pkt. 5.2). Begrensede data er tilgjengelige for bruk av lenvatinib hos pasienter med annet annen avstamning enn europeisk eller asiatisk (se også pkt. 4.8).

Administrasjonsmåte

Lenvatinib er til oral bruk. Kapslene skal tas til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat (se pkt. 5.2). For å unngå gjentatt eksponering for kapselens innhold skal omsorgspersoner ikke åpne kapselen.

Lenvatinib-kapsler kan svelges hele med vann eller administreres som en suspensjon som tilberedes ved å dispergere hele kapsler i vann, eplejuice eller melk. Suspensjonen kan administreres oralt eller via sonde. Hvis den administreres via sonde, skal suspensjonen tilberedes med vann (se pkt. 6.6 for tilberedning og administrering av suspensjon).

Hvis lenvatinib-suspensjonen ikke brukes på tilberedningstidspunktet, kan den oppbevares i en tildekket beholder og må oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 24 timer. Etter at suspensjonen er tatt ut av kjøleskapet, skal den ristes i ca. 30 sekunder før bruk. Hvis suspensjonen ikke administreres innen 24 timer, skal den kastes.

For bruk i kombinasjon med pembrolizumab, se preparatomtalen for pembrolizumab.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon

Hypertensjon er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib, og oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (se pkt. 4.8). Blodtrykket (BT) bør være godt kontrollert før behandling med lenvatinib, og pasienter med kjent hypertensjon bør få en stabil dose av antihypertensiva i minst 1 uke før behandling med lenvatinib. Alvorlige komplikasjoner av dårlig kontrollert hypertensjon, deriblant aortadisseksjon, har blitt rapportert. Tidlig påvisning og effektiv behandling av hypertensjon er viktig for å begrense behovet for midlertidig seponering eller dosereduksjon av lenvatinib. Behandling med antihypertensiva bør starte så snart forhøyet blodtrykk er bekreftet. Blodtrykket bør sjekkes etter 1 ukes behandling med lenvatinib, deretter hver 2. uke de første 2 månedene og deretter hver måned. Valg av antihypertensiv behandling bør tilpasses den kliniske tilstanden til hver enkelt pasient og følge standard medisinsk praksis. Hos tidligere normotensive individer bør det startes monoterapi med en av gruppene av antihypertensiva når forhøyet blodtrykk observeres. Hos pasienter som allerede bruker antihypertensiva kan dosen av legemidlet som brukes økes, eventuelt med tillegg av ett eller flere legemidler fra en annen gruppe av antihypertensiva. Ved behov behandles hypertensjon som anbefalt i tabell 5.

Tabell 5 Anbefalt behandling av hypertensjon	
Blodtrykks (BT)-nivå	Anbefalt tiltak
Systolisk BT $\geq$ 140 mmHg opp til $<$ 160 mmHg eller diastolisk BT $\geq$ 90 mmHg opp til $<$ 100 mmHg	Fortsett med lenvatinib og start antihypertensiv behandling, hvis det ikke allerede brukes ELLER Fortsett med lenvatinib og øk dosen av antihypertensiv behandling som brukes, eller start med ytterligere antihypertensiv behandling
Systolisk BT $\geq$ 160 mmHg eller diastolisk BT $\geq$ 100 mmHg til tross for optimal antihypertensiv behandling	1. Seponer lenvatinib midlertidig 2. Når systolisk BT $\leq$ 150 mmHg, diastolisk BT $\leq$ 95 mmHg og pasienten har fått en stabil dose av antihypertensiv behandling i minst 48 timer, gjenopptas lenvatinib med en redusert dose (se pkt. 4.2)
Livstruende følger (malign hypertensjon, nevrologisk svikt eller hypertensiv krise)	Rask intervensjon er indisert. Seponer lenvatinib og start egnet medisinsk behandling.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med lenvatinib bør denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Proteinuri

Proteinuri er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib, og oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (se pkt. 4.8). Det bør sjekkes regelmessig for proteiner i urin. Ved påvisning av proteinuri $\geq$ 2+ på teststrimmel, kan det være nødvendig med doseringsopphold, dosejustering eller seponering (se pkt. 4.2). Tilfeller av nefrotisk syndrom er rapportert hos pasienter som bruker lenvatinib. Lenvatinib skal seponeres dersom nefrotisk syndrom oppstår.

Levertoksisitet

Med DTC omfatter de vanligst rapporterte leverrelaterte bivirkningene hos pasienter behandlet med lenvatinib økt alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og blodbilirubin. Leversvikt og akutt hepatitt ($<$ 1 %, se pkt. 4.8) er rapportert hos pasienter med DTC som er blitt behandlet med lenvatinib. Tilfeller av leversvikt ble vanligvis rapportert hos pasienter med progressive metastaser i leveren.

Hos pasienter med HCC som ble behandlet med lenvatinib i REFLECT-studien, ble det rapportert hyppigere forekomster av leverrelaterte bivirkninger, inkludert leverencefalopati og leversvikt (inkludert dødelig utfall) (se pkt. 4.8) sammenlignet med pasienter som ble behandlet med sorafenib. Pasienter med svært nedsatt leverfunksjon og/eller var belastet med en større leversvulst ved baseline, hadde en forhøyet risiko for å utvikle leverencefalopati og leversvikt. Forekomsten av leverencefalopati var også forhøyet hos pasienter som var 75 år og eldre. Omtrent halvdelen av tilfellene med leversvikt og en tredel av tilfellene med leverencefalopati ble rapportert hos pasienter med progressiv sykdom.

Det er svært begrenset data fra pasienter med HCC og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og det finnes for tiden ingen tilgjengelige data for pasienter med HCC og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Siden lenvatinib hovedsakelig metaboliseres i leveren, er en økt eksponering for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon forventet.

Med EC omfatter de vanligst rapporterte leverrelaterte bivirkningene hos pasienter behandlet med lenvatinib og pembrolizumab økt alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT). Leversvikt og hepatitt (< 1 %, se pkt. 4.8) er rapportert hos pasienter med EC som er blitt behandlet med lenvatinib og pembrolizumab.

Det anbefales at pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon blir nøye overvåket (se pkt. 4.2 og 5.2). Leverfunksjonsprøver skal tas før behandlingsstart, deretter hver 2. uke de første 2 månedene og deretter hver måned under behandling. Pasienter med HCC bør overvåkes for tegn på forverring av leverfunksjonen, inkludert leverencefalopati. Ved levertoksisitet kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). Den primære risikofaktoren som ble identifisert var dehydrering og/eller hypovolemi grunnet gastrointestinal toksisitet. Gastrointestinal toksisitet skal behandles aktivt for å redusere risikoen for utvikling av nedsatt nyrefunksjon eller nyresvikt. Doseringsopphold, dosejustering eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal startdosen av lenvatinib justeres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Diaré

Diaré er rapportert hyppig hos pasienter behandlet med lenvatinib, og oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (se pkt. 4.8). Medisinsk behandling av diaré skal iverksettes umiddelbart for å hindre dehydrering. Lenvatinib skal seponeres ved vedvarende diaré av grad 4 til tross for medisinsk behandling.

Nedsatt hjertefunksjon

Hjertesvikt (< 1 %) og redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske symptomer eller tegn på hjertedekompensering, da doseringsopphold, dosejustering eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES, også kjent som RPLS, er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (< 1 %, se pkt. 4.8). PRES er en nevrologisk lidelse som kan medføre hodepine, krampeanfall, letargi, forvirring, endret mental funksjon, blindhet eller andre syns- eller nevrologiske forstyrrelser. Lett til alvorlig hypertensjon kan foreligge. Magnetisk resonansdiagnostikk er nødvendig for å bekrefte diagnosen PRES. Egnede tiltak skal iverksettes for å kontrollere blodtrykket (se pkt. 4.4). Hos pasienter med tegn eller symptomer på PRES kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Arteriell tromboembolisme

Arteriell tromboembolisme (cerebrovaskulær hendelse, transitorisk iskemisk anfall og hjerteinfarkt) er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). Lenvatinib er ikke undersøkt hos pasienter som har hatt arteriell tromboembolisme de siste 6 månedene, og skal derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter. En beslutning om behandling skal tas på grunnlag av en vurdering av den enkelte pasients nytte/risiko. Lenvatinib skal seponeres etter et tilfelle av arteriell tromboembolisme.

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal bruke svært effektiv prevensjon mens de tar lenvatinib og i én måned etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6). Det er for tiden ukjent om lenvatinib øker risikoen for tromboembolisme ved kombinasjon med orale antikonseptiva.

Blødninger

Alvorlige tumorrelaterte blødninger, inkludert fatale blødningstilfeller, har forekommet i kliniske studier og har vært rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Ved overvåkning etter markedsføring ble alvorlige og fatale karotidarterieblødninger sett hyppigere hos pasienter med anaplastisk tyreoidakarsinom (ATC) enn ved DTC eller andre tumortyper. Graden av tumorinvasjon/infiltrasjon i store blodårer (f.eks. karotidarterien) bør vurderes på grunn av mulig risiko for alvorlige blødninger i forbindelse med tumorkrymping/nekrose etter lenvatinibbehandling. Noen blødningstilfeller har oppstått sekundært til tumorkrymping og fisteldannelse, f.eks. trakeo-øsofageal fistel. Tilfeller av fatal intrakraniell blødning er rapportert hos enkelte pasienter med hjernemetastaser. Blødninger andre steder enn i hjernen (f.eks. trachea, intraabdominelt, lunger) er også rapportert. Det er rapportert ett fatalt tilfelle av tumorblødning hos en pasient med HCC.

Screening for og deretter behandling av åreknuter på spiserøret hos pasienter med levercirrhose bør utføres som en del av standardbehandlingen før behandlingen med lenvatinib starter.

Ved blødninger kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2, tabell 3).

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse

Gastrointestinal perforasjon eller fistler er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). I de fleste tilfeller oppsto gastrointestinal perforasjon og fistler hos pasienter med risikofaktorer som tidligere kirurgi eller strålebehandling. Ved perforasjon eller fistler kan doseringsopphold, dosejustering eller seponering være nødvendig (se pkt. 4.2).

Ikke-gastrointestinale fistler

Pasienter kan ha økt risiko for utvikling av fistler ved behandling med lenvatinib. Tilfeller av fisteldannelse eller -forstørrelse som omfattet andre områder enn mage eller tarm, ble observert i kliniske studier og etter markedsføring (f.eks. trakeale, trakeo-øsofageale, øsofageale og kutane fistler og fistler i kvinnelige kjønnsorganer). I tillegg er pneumotoraks rapportert med eller uten klare bevis på bronkopleural fistel. Noen av de rapporterte tilfellene om forekomst av fistler og pneumotoraks skyldtes tumorregresjon eller nekrose. Tidligere kirurgi og stråling er risikofaktorer som kan bidra til dette. Lungemetastaser kan også øke risikoen for pneumotoraks. For å unngå forverring skal lenvatinibbehandling ikke startes hos pasienter med fistler, og lenvatinib skal seponeres permanent hos pasienter med øsofageale eller trakeo-bronkiale fistler og fistler av grad 4 (se pkt. 4.2). Det foreligger begrenset informasjon vedrørende bruk av doseringsopphold eller dosereduksjon ved behandling av andre hendelser, men forverring ble observert i noen tilfeller, og forsiktighet bør utvises. Lenvatinib kan hemme sårhelingsprosessen, som andre virkestoffer i samme gruppe.

Forlengelse av QT-tiden

Forlengelse av QT/QTc-tiden er rapportert med høyere forekomst hos pasienter behandlet med lenvatinib enn hos pasienter behandlet med placebo (se pkt. 4.8). Elektrokardiogram bør tas hos alle pasienter ved baseline og regelmessig under behandlingen, med spesiell oppmerksomhet på de med medfødt lang QT-syndrom, stuvningssvikt, bradyarytmi og de som bruker legemidler som forlenger QT-tiden, inkludert klasse Ia- og III- antiarytmika. Lenvatinib bør seponeres midlertidig ved utvikling av forlengelse av QT-tiden til > 500 ms. Lenvatinib bør gjenopptas i redusert dose når QTc-forlengelsen returnerer til < 480 ms eller baseline.

Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi øker risikoen for QT-forlengelse, og derfor skal elektrolyttforstyrrelser sjekkes og korrigeres hos alle pasienter før behandlingsstart. Elektrolytter (magnesium, kalium og kalsium) bør overvåkes regelmessig under behandling. Blodnivået av kalsium skal sjekkes minst hver måned og nødvendig kalsiumtilskudd bør gis under lenvatinibbehandling. Lenvatinibdosen bør seponeres midlertidig eller justeres etter behov avhengig av alvorlighetsgrad, eventuelle EKG-forandringer og vedvarende hypokalsemi.

Hemming av tyreoidestimulerende hormonsuppresjonsbehandling/nedsatt tyreoidafunksjon

Hypotyreose er rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib (se pkt. 4.8). Tyreoidafunksjonen bør overvåkes før oppstart og regelmessig under behandling med lenvatinib. Hypotyreose skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis for å opprettholde eutyreoid tilstand.

Lenvatinib hemmer eksogen suppresjonsbehandling med tyreoidhormon (se pkt. 4.8). Nivået av tyreoidestimulerende hormon (TSH) skal måles regelmessig, og tilførsel av tyreoidhormon skal justeres for å oppnå riktig TSH-nivå, basert på pasientens behandlingsmål.

Komplikasjoner ved sårheling

Ingen formelle studier er utført på effekten av lenvatinib på sårheling. Nedsatt sårheling har blitt rapportert hos pasienter som mottar lenvatinib. Midlertidig seponering av lenvatinib bør vurderes hos pasienter som skal gjennomgå større kirurgiske prosedyrer. Det foreligger begrenset klinisk erfaring når det gjelder tidsperspektivet før lenvatinib tas i bruk igjen etter en større kirurgisk prosedyre. Avgjørelsen om å gjenoppta lenvatinib etter en større kirurgisk prosedyre bør derfor baseres på klinisk bedømming av adekvat sårheling.

Osteonekrose i kjeven (ONJ)

Det er meldt om tilfeller av ONJ hos pasienter som behandles med lenvatinib. Noen tilfeller ble meldt hos pasienter som hadde fått tidligere eller samtidig behandling med anti-resorptiv beinbehandling og/eller andre angiogenesehemmere, for eksempel bevacizumab, TKI, mTOR-hemmere. Det må derfor utvises forsiktighet når lenvatinib brukes enten samtidig eller sekvensielt med anti-resorptiv behandling og/eller andre angiogenesehemmere.

Invasiv tannbehandling er en identifisert risikofaktor. Før behandling med lenvatinib bør tannlegeundersøkelse og passende forebyggende tannbehandling vurderes. Hos pasienter som tidligere har fått eller får intravenøse bisfosfonater, bør invasive tannbehandlinger om mulig unngås (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Lenvatinib kan forårsake TLS, som kan være fatalt. Risikofaktorer for TLS inkluderer, men er ikke begrenset til, høy tumorbyrde, eksisterende nedsatt nyrefunksjon og dehydrering. Disse pasientene skal overvåkes nøye og behandles som klinisk indisert, og profylaktisk hydrering bør vurderes.

Spesielle populasjoner

Begrensede data er tilgjengelige hos pasienter med annen avstamning enn europeisk eller asiatisk og hos pasienter ≥ 75 år. Lenvatinib skal brukes med forsiktighet hos slike pasienter, gitt den reduserte tolerabiliteten overfor lenvatinib hos asiatiske og eldre pasienter (se pkt. 4.8).

Det foreligger ingen data på bruk av lenvatinib rett etter sorafenib eller annen kreftbehandling, og uten en tilstrekkelig utvaskingsperiode mellom behandlingene kan det være en potensiell risiko for tilleggstoksitet. Minste utvaskingsperiode i kliniske studier var 4 uker.

Pasienter med ECOG PS ≥ 2 ble ekskludert fra kliniske studier (bortsett fra tyreoidakarsinom).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers påvirkning av lenvatinib

Kjemoterapeutika

Samtidig bruk av lenvatinib, karboplatin eller paklitaksel hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til noen av disse tre legemidlene.

Lenvatinibs påvirkning av andre legemidler

En klinisk interaksjonsstudie (DDI) hos kreftpasienter viste at plasmakonsentrasjonen av midazolam (et sensitivt CYP3A og P-gp-substrat) ikke ble endret når lenvatinib var til stede. Det forventes derfor ingen signifikant interaksjon mellom lenvatinib og andre CYP3A4/P-gp-substrater.

Orale antikonseptiva

Det er for tiden ukjent om lenvatinib kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva, og derfor skal kvinner som bruker orale hormonelle antikonseptiva bruke en barrieremetode i tillegg (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal unngå å bli gravide og bruke svært effektiv prevensjon mens de får behandling med lenvatinib, og i minst én måned etter avsluttet behandling. Det er for tiden ukjent om lenvatinib kan redusere effekten av hormonelle antikonseptiva, og derfor skal kvinner som bruker orale hormonelle antikonseptiva i tillegg bruke en barrieremetode.

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av lenvatinib hos gravide kvinner. Lenvatinib var embryotoksisk og teratogent når det ble gitt til rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Lenvatinib skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, og først etter en grundig vurdering av morens behov og risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om lenvatinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Lenvatinib og dets metabolitter skilles ut i melk hos rotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte eller spedbarn som ammes kan ikke utelukkes, og derfor er lenvatinib kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Effekter hos mennesker er ikke kjent. Det er imidlertid observert testikkel- og ovarietoksisitet hos rotter, hunder og aper (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lenvatinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, på grunn av bivirkninger som fatigue og svimmelhet. Pasienter som opplever slike symptomer skal utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

DTC

De hyppigst rapporterte bivirkningene (som forekom hos ≥ 30 % av pasientene) er hypertensjon (68,6 %), diaré (62,8 %), redusert appetitt (51,5 %), vekttap (49,1 %), fatigue (45,8 %), kvalme (44,5 %), proteinuri (36,9 %), stomatitt (35,8 %), oppkast (34,5 %), dysfoni (34,1 %), hodepine (34,1 %) og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPE) (32,7 %). Hypertensjon og proteinuri oppstår oftest tidlig under lenvatinibbehandling (se pkt. 4.4 og 4.8). De fleste bivirkninger av grad 3 til 4 oppsto de første 6 behandlingsmånedene, unntatt diaré som forekom gjennom hele behandlingen, og vekttap som ofte var kumulativt over tid.

De viktigste alvorlige bivirkningene var nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon (2,4 %), arteriell tromboembolisme (3,9 %), hjertesvikt (0,7 %), intrakraniell tumorblødning (0,7 %), PRES/RPLS (0,2 %), leversvikt (0,2 %) og arteriell tromboembolisme (cerebrovaskulær hendelse (1,1 %), transitorisk iskemisk anfall (0,7 %) og hjerteinfarkt (0,9 %)).

Hos 452 pasienter med RAI-refraktær DTC ble dosereduksjon og seponering foretatt som følge av en bivirkning hos henholdsvis 63,1 % og 19,5 % av pasientene. Bivirkningene som oftest medførte dosereduksjon (hos ≥ 5 % av pasientene) var hypertensjon, proteinuri, diaré, fatigue, PPE, vekttap og redusert appetitt. Bivirkningene som oftest medførte seponering av lenvatinib var proteinuri, asteni, hypertensjon, cerebrovaskulær hendelse, diaré og lungeemboli.

HCC

De hyppigst rapporterte bivirkningene (som forekom hos ≥ 30 % av pasientene) er hypertensjon (44,0 %), diaré (38,1 %), redusert appetitt (34,9 %), fatigue (30,6 %) og vekttap (30,4 %).

De viktigste alvorlige bivirkningene var leversvikt (2,8 %), leverencefalopati (4,6 %), åreknuter på spiserøret (1,4 %), hjerneblødning (0,6 %), arterielle tromboemboliske hendelser (2,0 %) inkludert hjerteinfarkt (0,8 %), hjerneinfarkt (0,4 %), cerebrovaskulær hendelse (0,4 %) og nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (1,4 %). Det var høyere forekomst av redusert antall nøytrofile granulocytter hos pasienter med HCC (8,7 % med lenvatinib i forhold til andre svulsttyper enn HCC (1,4 %)), og som ikke var forbundet med infeksjon, blodforgiftning eller bakteriell bukhinnebetennelse.

Hos 496 pasienter med HCC ble dosen endret (seponert midlertidig eller redusert) eller seponert grunnet bivirkninger hos henholdsvis 62,3 % og 20,2 % av pasientene. Bivirkningene som oftest medførte doseendringer (hos ≥ 5 % av pasientene) var redusert appetitt, diaré, proteinuri, økt blodtrykk, fatigue, PPE og redusert antall nøytrofile granulocytter. Bivirkningene som oftest medførte seponering av lenvatinib var leverencefalopati, fatigue, økt blodbilirubin, proteinuri og leversvikt.

EC

Sikkerheten til lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab er blitt evaluert hos 530 pasienter med avansert EC som fikk 20 mg lenvatinib én gang daglig og 200 mg pembrolizumab hver 3. uke. De vanligste bivirkningene (som forekom hos ≥ 20 % av pasientene) var hypertensjon (63 %), diaré (57 %), hypotyreose (56 %), kvalme (51 %), redusert appetitt (47 %), oppkast (39 %), fatigue (38 %), vekttap (35 %), artralgi (33 %), proteinuri (29 %), forstoppelse (27 %), hodepine (27 %), urinveisinfeksjon (27 %), dysfoni (25 %), abdominalsmerter (23 %), asteni (23 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (23 %), stomatitt (23 %), anemi (22 %) og hypomagnesemi (20 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene (grad ≥ 3) (som forekom hos ≥ 5 % av pasientene) var hypertensjon (37,2 %), vekttap (9,1 %), diaré (8,1 %), økt lipase (7,7 %), redusert appetitt (6,4 %), asteni (6 %), fatigue (6 %), hypokalemi (5,7 %), anemi (5,3 %) og proteinuri (5,1 %).

Seponering av lenvatinib forekom hos 30,6 % av pasientene, og seponering av både lenvatinib og pembrolizumab forekom hos 15,3 % av pasientene på grunn av en bivirkning. De vanligste bivirkningene (som forekom hos ≥ 1 % av pasientene) som førte til seponering av lenvatinib, var hypertensjon (1,9 %), diaré (1,3 %), asteni (1,3 %), redusert appetitt (1,3 %), proteinuri (1,3 %) og vekttap (1,1 %).

Doseringsopphold av lenvatinib på grunn av en bivirkning forekom hos 63,2 % av pasientene. Doseringsoffhold av lenvatinib og pembrolizumab på grunn av en bivirkning forekom hos 34,3 % av pasientene. De vanligste bivirkningene (som forekom hos ≥ 5 % av pasientene) som førte til doseringsoffhold av lenvatinib var hypertensjon (12,6 %), diaré (11,5 %), proteinuri (7,2 %), oppkast (7 %), fatigue (5,7 %) og redusert appetitt (5,7 %).

Dosereduksjon av lenvatinib på grunn av bivirkninger forekom hos 67,0 % av pasientene. De vanligste bivirkningene (som forekom hos ≥ 5 % av pasientene) som resulterte i dosereduksjon av lenvatinib var hypertensjon (16,2 %), diaré (12,5 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (9,1 %), fatigue (8,7 %), proteinuri (7,7 %), redusert appetitt (6,6 %), kvalme (5,5 %), asteni (5,1 %) og vekttap (5,1 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen til lenvatinib som monoterapi er basert på data fra 452 pasienter med DTC og 496 pasienter med HCC, og det er derfor bare beskrevet vanlige bivirkninger hos pasienter med DTC og HCC. Bivirkningene som presenteres under dette punktet er basert på sikkerhetsdata både fra pasienter med DTC og HCC (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilen til lenvatinib som kombinasjonsbehandling er basert på data fra 530 pasienter med EC behandlet med lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab (se pkt. 5.1).

Bivirkninger observert i kliniske studier av DTC, HCC og EC og rapportert fra bruk av lenvatinib etter markedsføring, er oppført i tabell 6. Kategoriene for frekvenshyppigheten på bivirkningene er de mest konservative anslagene for frekvens hos de individuelle populasjonene. Bivirkninger som er kjent for å oppstå sammen med lenvatinib eller kombinasjonsbehandlingskomponenter gitt som monoterapi, kan forekomme under behandling med disse legemidlene i kombinasjon, selv om disse reaksjonene ikke er rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling.

For ytterligere sikkerhetsinformasjon når lenvatinib administreres i kombinasjon vises det til preparatomtalen for den aktuelle kombinasjonsbehandlingskomponenten (pembrolizumab).

Frekvenser er definert som:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib[§]		
Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombinasjon med pembrolizumab
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Urinveisinfeksjon	Urinveisinfeksjon
Mindre vanlige	Perineal abscess	Perineal abscess

Tabell 6 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib [§]		
Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombinasjon med pembrolizumab
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Trombocytopeni ^{a,†} Lymfopeni ^{a,†} Leukopeni ^{a,†} Nøytropeni ^{a,†}	Trombocytopeni ^{a,†} Lymfopeni ^{a,†} Leukopeni ^{a,†} Nøytropeni ^{a,†} Anemi
Mindre vanlige	Miltinfarkt	
Endokrine sykdommer		
Svært vanlige	Hypotyreose Økt blodnivå av tyreoideastimulerende hormon ^{*,‡}	Hypotyreose Økt blodnivå av tyreoideastimulerende hormon [*] Hypertyreose
Vanlige		Binyreinsuffisiens
Mindre vanlige	Binyreinsuffisiens	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	Hypokalsemi ^{*,‡} Hypokalemi [‡] Hyperkolesterolemi ^{b,‡} Hypomagnesemi ^{b,‡} Vekttap Redusert appetitt	Hypokalsemi ^{*,‡} Hypokalemi [‡] Hyperkolesterolemi ^{b,‡} Hypomagnesemi ^{b,‡} Vekttap Redusert appetitt
Vanlige	Dehydrering	Dehydrering
Sjeldne	Tumorlysesyndrom [†]	Tumorlysesyndrom [†]
Psykiatriske lidelser		
Svært vanlige	Søvnløshet	
Vanlige		Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	Svimmelhet Hodepine Dysgeusi	Svimmelhet Hodepine Dysgeusi
Vanlige	Cerebrovaskulær hendelse [†]	
Mindre vanlige	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom Monoparese Transitorisk iskemisk anfall	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom Cerebrovaskulær hendelse [†] Monoparese Transitorisk iskemisk anfall
Hjertesykdommer		
Vanlige	Hjerteinfarkt ^{c,†} Hjertesvikt QT-forlengelse i elektrokardiogram Redusert ejeksjonsfraksjon	QT-forlengelse i elektrokardiogram
Mindre vanlige		Hjerteinfarkt ^{c,†} Hjertesvikt Redusert ejeksjonsfraksjon
Karsykdommer		
Svært vanlige	Blødninger ^{d, *,†} Hypertensjon ^{e,*} Hypotensjon	Blødninger ^{d, *,†} Hypertensjon ^{e,*}
Vanlige		Hypotensjon

Tabell 6 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib [§]		
Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombinasjon med pembrolizumab
Ikke kjent	Aneurismer og arteriedisseksjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	Dysfoni	Dysfoni
Vanlige	Lungeembolisme [†]	Lungeembolisme [†]
Mindre vanlige	Pneumothorax	Pneumothorax
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Diaré Gastrointestinale smerter og abdominalsmerter ^f Oppkast Kvalme Oral inflammasjon ^g Orale smerter ^h Forstoppelse Dyspepsi Tørr munn Økt lipase [‡] Økt amylase [‡]	Diaré Gastrointestinale smerter og abdominalsmerter ^f Oppkast Kvalme Oral inflammasjon ^g Orale smerter ^h Forstoppelse Tørr munn Økt lipase Økt amylase [‡]
Vanlige	Anal fistel Flatulens Gastrointestinal perforasjon	Pankreatitt ⁱ Flatulens Dyspepsi Kolitt Gastrointestinal perforasjon
Mindre vanlige	Pankreatitt ⁱ Kolitt	Anal fistel
Sykdommer i lever og galleveier		
Svært vanlige	Økt blodbilirubin ^{j,* ,‡} Hypoalbuminemi ^{j,* ,‡} Økt alaninaminotransferase ^{*, ‡} Økt aspartataminotransferase ^{*, ‡} Økt alkalisk fosfatase i blod [‡] Økt gammaglutamyltransferase [‡]	Økt blodbilirubin ^{j,* ,‡} Hypoalbuminemi ^{j,* ,‡} Økt alaninaminotransferase ^{*, ‡} Økt aspartataminotransferase ^{*, ‡} Økt alkalisk fosfatase i blod [‡]
Vanlige	Leversvikt ^{k,* ,†} Leverencefalopati ^{l,* ,†} Leverfunksjonsforstyrrelser Kolecystitt	Kolecystitt Leverfunksjonsforstyrrelser Økt gammaglutamyltransferase
Mindre vanlige	Levercelleskade/hepatitt ^m	Leversvikt ^{k,* ,†} Leverencefalopati ^{l,†} Levercelleskade/hepatitt ^m
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom Utslett Alopesi	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom Utslett
Vanlige	Hyperkeratose	Alopesi
Mindre vanlige		Hyperkeratose

Tabell 6 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med lenvatinib[§]		
Organklasse-system (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib som monoterapi	Kombinasjon med pembrolizumab
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	Ryggsmerter Artralgi Myalgi Smerter i ekstremiteter Muskel- og skjelettsmerter	Ryggsmerter Artralgi Myalgi Smerter i ekstremiteter
Vanlige		Muskel- og skjelettsmerter
Mindre vanlige	Osteonekrose i kjeven	
Sykdommer i nyre og urinveier		
Svært vanlige	Proteinuri* Økt blodkreatinin [‡]	Proteinuri* Økt blodkreatinin [‡]
Vanlige	Nyresvikt ^{n, *, †} Nedsatt nyrefunksjon* Økt blodurea	Nyresvikt ^{n, *, †}
Mindre vanlige	Nefrotisk syndrom	Nedsatt nyrefunksjon* Økt blodurea
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Fatigue Asteni Perifert ødem	Fatigue Asteni Perifert ødem
Vanlige	Sykdomsfølelse	Sykdomsfølelse
Mindre vanlige	Nedsatt sårheling	Nedsatt sårheling
Ikke kjent	Ikke-gastrointestinale fistler ^o	

§: Bivirkningsfrekvensene i tabell 6 kan ikke fullt ut tilskrives lenvatinib alene, men kan inneholde bidrag fra den underliggende sykdommen eller fra andre legemidler som brukes i en kombinasjon.

*: Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for ytterligere beskrivelse.

†: Inkluderer tilfeller med fatalt utfall.

‡: Frekvens basert på laboratoriedata.

Følgende betegnelser har blitt slått sammen:

- a: Trombocytopeni omfatter trombocytopeni og redusert trombocytall. Nøytropeni omfatter nøytropeni og redusert nøyτροφiltall. Leukopeni omfatter leukopeni og redusert antall hvite blodlegemer. Lymfopeni omfatter lymfopeni og redusert lymfocytall.
- b: Hypomagnesemi omfatter hypomagnesemi og redusert magnesium i blod. Hyperkolesterolemi omfatter hyperkolesterolemi og økt blodkolesterol.
- c: Hjerterinfarkt omfatter hjerterinfarkt og akutt hjerterinfarkt.
- d: Omfatter alle typer blødninger.
Blødningstyper som forekom hos 5 eller flere pasienter med DTC var: epistakse, hemoptyse, hematuri, kontusjon, hematochezi, gingivalblødning, petekkier, lungeblødning, rektalblødning, blod i urinen, hematoma og vaginalblødning.
Blødningstyper som forekom hos 5 eller flere pasienter med HCC var: epistakse, hematuri, gingivalblødning, hemoptyse, øsofagusvaricer blødning, hemoroidalblødning, munnblødning, rektalblødning og øvre gastrointestinal blødning.
Blødningstyper som forekom hos 5 eller flere pasienter med EC var: vaginal blødning.
- e: Hypertensjon omfatter: hypertensjon, hypertensiv krise, økt diastolisk blodtrykk og økt ortostatisk hypertensjon og økt blodtrykk.
- f: Gastrointestinale og abdominalsmerter omfatter: abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre abdomen, smerter i øvre abdomen, abdominal ømhet, ubehag i epigastriet og gastrointestinale smerter.
- g: Oral inflammasjon omfatter: aftøs stomatitt, aftøs ulcerasjon, gingival erosjon, gingival ulcerasjon, blemmer i munnens slimhinner, stomatitt, glossitt, munnsår og slimhinneinflammasjon.
- h: Orale smerter omfatter: orale smerter, glossodyn, gingivalsmerter, orofaryngalt ubehag, orofaryngealsmerter og ubehag på tungen.
- i: Pankreatitt omfatter: pankreatitt og akutt pankreatitt.

- j: Økt blodbilirubin omfatter: hyperbilirubinemi, økt blodbilirubin, gulsott og økt bilirubin konjugert. Hypoalbuminemi omfatter hypoalbuminemi og redusert blodalbumin.
- k: Leversvikt omfatter: leversvikt, akutt leversvikt og kronisk leversvikt.
- l: Leverencefalopati omfatter: leverencefalopati, leverkoma, metabolisk encefalopati og encefalopati.
- m: Levercelleskade og hepatitt omfatter: legemiddelindusert leverskade, leversteatose og kolestatisk leverskade.
- n: Nyresviktilfeller omfatter: akutt prenyresvikt, nyresvikt, akutt nyresvikt, akutt nyreskade og nyretubulinekrose.
- o: Ikke-gastrointestinale fistler omfatter tilfeller av fistler utenom mage og tarm, som trakeale, trakeo-øsofageale, øsofageale, fistler i kvinnelige kjønnsorganer, og kutane fistler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypertensjon (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble hypertensjon (som omfattet hypertensjon, hypertensiv krise, økt diastolisk blodtrykk og økt blodtrykk) rapportert hos 72,8 % av pasientene behandlet med lenvatinib og 16,0 % av pasientene i placebogruppen. Median tid til forekomst hos pasienter behandlet med lenvatinib var 16 dager. Reaksjoner av grad 3 eller høyere (inkludert 1 reaksjon av grad 4) forekom hos 44,4 % av pasientene behandlet med lenvatinib sammenlignet med 3,8 % av pasientene som fikk placebo. De fleste tilfellene opplevde bedring eller restitusjon etter doseringsopphold eller dosereduksjon, som forekom hos henholdsvis 13,0 % og 13,4 % av pasientene. Hos 1,1 % av pasientene medførte hypertensjon permanent seponering av behandlingen.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble hypertensjon (som omfattet hypertensjon, økt blodtrykk, økt diastolisk blodtrykk og ortostatisk hypertensjon) rapportert hos 44,5 % av pasientene behandlet med lenvatinib, og hypertensjon grad 3 forekom hos 23,5 %. Median tid til forekomst var 26 dager. De fleste tilfellene opplevde bedring eller restitusjon etter doseringsopphold eller dosereduksjon, som forekom hos henholdsvis 3,6 % og 3,4 % av pasientene. Hos én pasient (0,2 %) medførte hypertensjon seponering av lenvatinib.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble hypertensjon rapportert hos 65 % av pasientene i lenvatinib pluss pembrolizumab-gruppen. Reaksjoner av grad 3 eller høyere forekom hos 38,4 % av pasientene i lenvatinib pluss pembrolizumab-gruppen. Median tid til forekomst i lenvatinib pluss pembrolizumab-gruppen var 15 dager. Doseringsopphold, dosereduksjon og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 11,6 %, 17,7 % og 2,0 % av pasientene.

Proteinuri (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble proteinuri rapportert hos 33,7 % av pasientene behandlet med lenvatinib og 3,1 % av pasientene i placebogruppen. Median tid til forekomst var 6,7 uker. Reaksjoner av grad 3 forekom hos 10,7 % av pasientene behandlet med lenvatinib og ingen pasienter i placebogruppen. De fleste tilfellene hadde et utfall med bedring eller restitusjon etter doseringsopphold eller dosereduksjon, som forekom hos henholdsvis 16,9 % og 10,7 % av pasientene. Proteinuri medførte permanent seponering av behandlingen hos 0,8 % av pasientene.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble proteinuri rapportert hos 26,3 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib, og reaksjoner av grad 3 forekom hos 5,9 %. Median tid til forekomst var

6,1 uker. De fleste tilfellene hadde bedring etter doseringsopphold eller dosereduksjon, som forekom hos henholdsvis 6,9 % og 2,5 % av pasientene. Proteinuri medførte permanent seponering av behandlingen hos 0,6 % av pasientene.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble proteinuri rapportert hos 29,6 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 5,4 % av pasientene. Median tid til forekomst var 34,5 dager. Doseringsopphold, dosereduksjon og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 6,2 %, 7,9 % og 1,2 % av pasientene.

Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) utviklet 5,0 % av pasientene nyresvikt og 1,9 % utviklet nedsatt nyrefunksjon (3,1 % av pasientene hadde et tilfelle av nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon av grad 3). I placebogruppen utviklet 0,8 % av pasientene nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon (0,8 % var grad ≥ 3).

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) utviklet 7,1 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon. Bivirkninger av grad 3 eller kraftigere forekom hos 1,9 % av pasientene behandlet med lenvatinib.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) utviklet 18,2 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab et tilfelle av nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon. Grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 4,2 % av pasientene. Median tid til forekomst var 86,0 dager. Doseringsopphold, dosereduksjon og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 3,0 %, 1,7 % og 1,2 % av pasientene.

Nedsatt hjertefunksjon (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble redusert ejeksjonsfraksjon/hjertesvikt rapportert hos 6,5 % av pasientene (1,5 % var grad ≥ 3) i gruppen behandlet med lenvatinib, og 2,3 % i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble det rapportert hjertesvikt (inkludert dobbeltsidig hjerteinfarkt, kardiogent sjokk og kardiopulmonal svikt) hos 0,6 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib (0,4 % var grad ≥ 3).

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble det rapportert nedsatt hjertefunksjon hos 1,0 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 0,5 % av pasientene. Median tid til forekomst var 112,0 dager. Både dosereduksjon og seponering av lenvatinib forekom hos 0,2 % av pasientene.

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) var det ett tilfelle av PRES (grad 2) i gruppen behandlet med lenvatinib, og ingen rapporter i placebogruppen.

HCC

I fase 3-gruppen REFLECT (se pkt. 5.1) var det ett tilfelle av PRES (grad 2) i gruppen behandlet med lenvatinib.

Blant 1823 pasienter behandlet med lenvatinib som monoterapi i kliniske studier var det fem tilfeller (0,3 %) av PRES (0,2 % var grad 3 eller 4), som alle opphørte etter midlertidig seponering av behandling og/eller doseringsopphold eller permanent seponering.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) var det ett tilfelle av PRES (grad 1) i gruppen behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab hvor lenvatinib ble seponert.

Levertoksisitet (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) var de vanligst rapporterte leverrelaterte bivirkningene hypoalbuminemi (9,6 % lenvatinib vs. 1,5 % placebo) og økte leverenzyminivåer, som omfattet økt alaninaminotransferase (7,7 % lenvatinib vs. 0 placebo), aspartataminotransferase (6,9 % lenvatinib vs. 1,5 % placebo) og blodbilirubin (1,9 % lenvatinib vs. 0 placebo). Median tid til forekomst av leverreaksjoner hos pasienter behandlet med lenvatinib var 12,1 uker. Leverrelaterte reaksjoner av grad 3 eller høyere (inkludert 1 tilfelle av leversvikt grad 5) forekom hos 5,4 % av pasientene behandlet med lenvatinib sammenlignet med 0,8 % i placebogruppen. Leverrelaterte reaksjoner medførte doseringsopphold og dosereduksjon hos henholdsvis 4,6 % og 2,7 % av pasientene, og permanent seponering hos 0,4 %.

Blant 1166 pasienter behandlet med lenvatinib var det tre tilfeller (0,3 %) av leversvikt, alle med fatalt utfall. Ett oppsto hos en pasient uten levermetastaser. Det var også et tilfelle av akutt hepatitt hos en pasient uten levermetastaser.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) var de vanligst rapporterte bivirkningene med levertoksisitet økt blodbilirubin (14,9 %), økt aspartataminotransferase (13,7 %), økt alaninaminotransferase (11,1 %), hypoalbuminemi (9,2 %), hepatisk encefalopati (8,0 %), økt gammaglutamyltransferase (7,8 %) og økt alkalisk fosfatase i blodet (6,7 %). Median tid til forekomst av bivirkninger med levertoksisitet var 6,4 uker. Levertoksisitet med reaksjoner $\geq$ grad 3 forekom hos 26,1 % av pasientene behandlet med lenvatinib. Leversvikt (inkludert død hos 12 pasienter) forekom hos 3,6 % av pasientene (alle var $\geq$ grad 3). Hepatisk encefalopati (inkludert død hos 4 pasienter) forekom hos 8,4 % av pasientene (5,5 % var $\geq$ grad 3). Det var 17 (3,6 %) dødsfall som skyldtes levertoksisitet i lenvatinib-gruppen og 4 (0,8 %) dødsfall i sorafenib-gruppen. Bivirkninger med levertoksisitet medførte doseringsopphold og dosereduksjon hos henholdsvis 12,2 % og 7,4 % hos pasienter behandlet med lenvatinib og permanent seponering hos 5,5 %.

På tvers av kliniske studier med 1327 pasienter som fikk lenvatinib som monoterapi for andre indikasjoner enn HCC ble det rapportert leversvikt (inkludert dødsfall) hos 4 pasienter (0,3 %),

leverskader hos 2 pasienter (0,2 %), akutt hepatitt hos 2 pasienter (0,2 %) og hepatocellulær skade hos én pasient (0,1 %).

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble hepatotoksisitet rapportert hos 33,7 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 12,1 % av pasientene. Median tid til forekomst var 56,0 dager. Doseringsopphold, dosereduksjon og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 5,2 %, 3,0 % og 1,2 % av pasientene.

Arteriell tromboembolisme (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble tilfeller av arteriell tromboembolisme rapportert hos 5,4 % av pasientene behandlet med lenvatinib og 2,3 % av pasientene i placebogruppen.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble tilfeller av arteriell tromboembolisme rapportert hos 2,3 % av pasientene behandlet med lenvatinib.

Blant 1823 pasienter behandlet med lenvatinib som monoterapi i kliniske studier var det 10 tilfeller (0,5 %) av arteriell tromboembolisme (5 tilfeller av hjerteinfarkt og 5 tilfeller av cerebrovaskulær hendelse) med fatalt utfall.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble arteriell tromboembolisme rapportert hos 3,7 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 2,2 % av pasientene. Median tid til forekomst var 59,0 dager. Doseringsopphold og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 0,2 % og 2,0 % av pasientene.

Blødninger (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble blødninger rapportert hos 34,9 % (1,9 % var grad ≥ 3) av pasientene behandlet med lenvatinib og 18,3 % (3,1 % var grad ≥ 3) av pasientene i placebogruppen. Reaksjoner som forekom med en forekomst $\geq 0,75$ % høyere enn placebo var: epistakse (11,9 %), hematuri (6,5 %), kontusjon (4,6 %), gingivalblødning (2,3 %), hematochezi (2,3 %), rektalblødning (1,5 %), hematom (1,1 %), hemoroidalblødning (1,1 %), laryngealblødning (1,1 %), petekkier (1,1 %) og intrakraniell tumorblødning (0,8 %). I denne studien var det ett tilfelle av fatal intrakraniell blødning blant 16 pasienter som fikk lenvatinib og hadde CNS-metastaser ved baseline.

Median tid til første forekomst hos pasienter behandlet med lenvatinib var 10,1 uker. Det ble ikke observert noen forskjell mellom pasienter behandlet med lenvatinib og placebo med hensyn til forekomst av alvorlige reaksjoner (3,4 % vs. 3,8 %), reaksjoner som medførte prematur seponering (1,1 % vs. 1,5 %) eller reaksjoner som medførte doseringsopphold (3,4 % vs. 3,8 %) eller dosereduksjon (0,4 % vs. 0).

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble blødninger rapportert hos 24,6 % av pasientene, og 5,0 % var grad ≥ 3 . Reaksjoner av grad 3 forekom hos 3,4 %, reaksjoner av grad 4 hos 0,2 % og 7 pasienter (1,5 %) hadde en reaksjon av grad 5, herunder cerebral blødning, øvre gastrointestinal blødning,

tarmblødning og tumorblødning. Median tid til første forekomst var 11,9 uker. Blødningstilfeller medførte doseringsopphold eller dosereduksjon hos henholdsvis 3,2 % og 0,8 % av pasientene og seponering av behandlingen for 1,7 % av pasientene.

På tvers av kliniske studier med 1327 pasienter som fikk lenvatinib som monoterapi for andre indikasjoner enn HCC ble blødninger av grad ≥ 3 eller høyere rapportert hos 2 % av pasientene, tre pasienter (0,2 %) fikk en blødning av grad 4 og åtte pasienter (0,6 %) fikk en reaksjon av grad 5 som omfattet arteriell blødning, blødningsslag, intrakraniell blødning, intrakraniell tumorblødning, hematemesis, melena, hemoptyse og tumorblødning.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble blødninger rapportert hos 24,4 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 3,0 % av pasientene. Median tid til forekomst var 65,0 dager. Doseringsopphold, dosereduksjon og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 1,7 %, 1,2 % og 1,7 % av pasientene.

Hypokalsemi (se pkt. 4.4, Forlengelse av QT-tiden)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble hypokalsemi rapportert hos 12,6 % av pasientene behandlet med lenvatinib mot ingen tilfeller i placebogruppen. Median tid til forekomst hos pasienter behandlet med lenvatinib var 11,1 uker. Reaksjoner med alvorlighetsgrad 3 eller 4 forekom hos 5,0 % av pasientene behandlet med lenvatinib mot ingen tilfeller i placebogruppen. De fleste reaksjonene ble restituert etter symptomatisk behandling, uten doseringsopphold eller dosereduksjon, noe som forekom hos henholdsvis 1,5 % og 1,1 % av pasientene. En pasient med hypokalsemi grad 4 seponerte behandlingen permanent.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble hypokalsemi rapportert hos 1,1 % av pasientene, med forekomster av reaksjoner av grad 3 hos 0,4 %. Doseringsopphold av lenvatinib som følge av hypokalsemi forekom hos én pasient (0,2 %), og det var ingen andre dosereduksjoner eller seponeringer.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble hypokalsemi rapportert hos 3,9 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 1,0 % av pasientene. Median tid til forekomst var 148,0 dager. Det ble ikke rapportert om doseendringer av lenvatinib.

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble tilfeller av gastrointestinal perforasjon eller fistler rapportert hos 1,9 % av pasientene behandlet med lenvatinib og hos 0,8 % av pasientene i placebogruppen.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble tilfeller av gastrointestinal perforasjon og fister rapportert hos 1,9 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble tilfeller av fisteldannelse rapportert hos 2,5 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 2,5 % av pasientene. Median tid til forekomst var 117,0 dager. Seponering av lenvatinib forekom hos 1,0 % av pasientene. Tilfeller av gastrointestinal perforasjon ble rapportert hos 3,9 % av pasientene behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 3,0 % av pasientene. Median tid til forekomst var 42 dager. Doseringsopphold og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 0,5 % og 3,0 % av pasientene.

Ikke-gastrointestinale fistler (se pkt. 4.4)

Lenvatinibbehandling har vært forbundet med tilfeller av fistler, inkludert reaksjoner som medførte dødsfall. Tilfeller av fistler som omfattet andre områder enn mage eller tarm ble observert ved ulike indikasjoner. Reaksjoner ble rapportert ved ulike tidspunkter i løpet av behandlingen, fra to uker til mer enn 1 år fra behandlingsstart med lenvatinib, med en median latenstid på ca. 3 måneder.

Forlengelse av QT-tiden (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble forlengelse av QT/QTc-tiden rapportert hos 8,8 % av pasientene behandlet med lenvatinib og 1,5 % av pasientene i placebogruppen. Forekomsten av QT-tid lengre enn 500 ms var 2 % for lenvatinibbehandlede pasienter sammenlignet med ingen rapporter for placebogruppen.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble forlengelse av QT/QTc-tiden rapportert hos 6,9 % av pasientene behandlet med lenvatinib. Forekomsten av QTcF-tid lenger enn 500 ms var 2,4 %.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble forlengelse av QT-tiden rapportert hos 3,9 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 0,5 % av pasientene. Median tid til forekomst var 115,5 dager. Doseringsopphold og dosereduksjon av lenvatinib forekom hos henholdsvis 0,2 % og 0,5 % av pasientene.

Økt blodnivå av tyreostimulerende hormon (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) hadde 88 % av pasientene et TSH-nivå ved baseline som var lavere eller likt 0,5 mE/l. Hos pasientene med normalt TSH-nivå ved baseline ble det observert TSH-nivåøkning til over 0,5 mE/l etter baseline hos 57 % av pasientene behandlet med lenvatinib sammenlignet med 14 % i placebogruppen.

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) hadde 89,6 % av pasientene et TSH-nivå ved baseline som var lavere enn den øvre normalgrensen. TSH-økning over den øvre normalgrensen ble observert etter baseline hos 69,6 % av pasientene behandlet med lenvatinib.

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble hypotyreose rapportert hos 68,2 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og grad ≥ 3 -reaksjoner forekom hos 1,2 % av

pasientene. Median tid til forekomst var 62,0 dager. Doseringsopphold og dosereduksjon av lenvatinib forekom hos henholdsvis 2,2 % og 0,7 % av pasientene.

TSH-økning i blod ble rapportert hos 12,8 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab, og ingen pasienter rapporterte om grad ≥ 3 -reaksjoner. Doseringsopphold forekom hos 0,2 % av pasientene.

Diaré (se pkt. 4.4)

DTC

I den avgjørende fase 3-studien SELECT (se pkt. 5.1) ble diaré rapportert hos 67,4 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib (9,2 % var grad ≥ 3) og hos 16,8 % av pasientene i placebogruppen (ingen var grad ≥ 3).

HCC

I fase 3-studien REFLECT (se pkt. 5.1) ble diaré rapportert hos 38,7 % av pasientene i gruppen behandlet med lenvatinib (4,2 % var grad ≥ 3).

EC

I fase 3-studien 309 (se pkt. 5.1) ble diaré rapportert hos 54,2 % av pasientene som ble behandlet med lenvatinib pluss pembrolizumab (7,6 % var grad ≥ 3). Doseringsopphold, dosereduksjon og seponering av lenvatinib forekom hos henholdsvis 10,6 %, 11,1 % og 1,2 % av pasientene.

Pediatrisk populasjon

I de pediatrike studiene 207, 216, 230 og 231 (se pkt. 5.1) var den samlede sikkerhetsprofilen til lenvatinib som et enkeltlegemiddel eller i kombinasjon med enten ifosfamid og etoposid eller everolimus samsvarende med det som er observert hos voksne som behandles med lenvatinib. Hos pasienter med residivert/refraktært osteosarkom ble pneumotoraks rapportert ved en høyere frekvens enn det som er observert hos voksne med DTC, HCC, RCC og EC. I studie 207 oppstod pneumotoraks hos 6 pasienter (10,9 %) behandlet med lenvatinib som enkeltlegemiddel og hos 7 pasienter (16,7 %) behandlet med lenvatinib i kombinasjon med ifosfamid og etoposid. Totalt avsluttet 2 pasienter studiebehandlingen på grunn av pneumotoraks. I studie 230 ble pneumotoraks rapportert hos totalt 14 pasienter (11 pasienter [28,2 %] behandlet med lenvatinib pluss ifosfamid og etoposid, og 3 pasienter [7,7 %] behandlet med ifosfamid og etoposid). I studie 216 ble pneumotoraks rapportert hos 3 pasienter (4,7 %) med Ewing-sarkom, rhabdomyosarkom (RMS) og Wilms-svulst. Alle de 3 pasientene hadde lungemetastaser ved baseline. I studie 231 ble pneumotoraks rapportert hos 7 pasienter (5,5 %) med spindelcellesarkom, udifferensiert sarkom, RMS, ondartet perifer nerveskjedetumor, synovialt sarkom, spindelcellekarsinom og malign fibromyksoid ossifiserende tumor. Alle de 7 pasientene hadde lungemetastaser eller primær sykdom i brystveggen eller pleurahulen ved baseline. For studiene 216, 230 og 231 avsluttet ingen pasienter studiebehandlingen på grunn av pneumotoraks. Forekomst av pneumotoraks virket å være hovedsakelig forbundet med lungemetastaser og underliggende sykdom.

I den dosefinnende enkeltlegemiddel-kohorten i studie 207 var de hyppigst (≥ 40 %) rapporterte bivirkningene redusert appetitt, diaré, hypotyreose, oppkast, magesmerter, pyreksi, hypertensjon og vektreduksjon; og i den utvidede enkeltlegemiddel-kohorten av pasienter med residivert eller refraktært osteosarkom var de hyppigst (≥ 40 %) rapporterte bivirkningene redusert appetitt, hodepine, oppkast, hypotyreose og proteinuri.

I den dosefinnende kombinasjon-kohorten i studie 207 var de hyppigst (≥ 50 %) rapporterte bivirkningene oppkast, anemi, kvalme, diaré, hypotyreose, magesmerter, artralgi, epistakse, nøytropeni, forstoppelse, hodepine og smerter i ekstremiteter; og i den utvidede kombinasjon-kohorten

var de hyppigst ($\geq 50\%$) rapporterte bivirkningene anemi, kvalme, redusert antall hvite blodceller, diaré, oppkast og redusert platetall.

I fase 1 (kombinasjonsdosefinnende kohort) av studie 216 var de hyppigst ($\geq 40\%$) rapporterte bivirkningene hypertensjon, hypotyreose, hypertriglyseridemi, magesmerter og diaré, og i fase 2 (kombinasjonsekspanjonskohort) var de hyppigst rapporterte ($\geq 35\%$) bivirkningene hypertriglyseridemi, proteinuri, diaré, redusert antall lymfocytter, redusert antall hvite blodceller, økt kolesterol i blodet, fatigue og redusert platetall.

I OLIE-studien (studie 230) var de hyppigst ($\geq 35\%$) rapporterte bivirkningene hypotyreose, anemi, kvalme, redusert platetall, proteinuri, oppkast, ryggsmert, febril nøytropeni, hypertensjon, forstoppelse, diaré, redusert nøytrofittall og pyreksi.

I studie 231 var de hyppigst rapporterte ($\geq 15\%$) bivirkningene hypotyreose, hypertensjon, proteinuri, nedsatt appetitt, diaré og redusert platetall.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

DTC

Pasienter ≥ 75 år var mer utsatt for å få hypertensjon, proteinuri, redusert appetitt og dehydrering av grad 3 eller 4.

HCC

Pasienter ≥ 75 år var mer utsatt for å få hypertensjon, proteinuri, redusert appetitt, asteni, dehydrering, svimmelhet, sykdomsfølelse, perifere ødemer, prutius og leverencefalopati. Det var dobbelt så mange forekomster av leverencefalopati hos pasienter ≥ 75 år (17,2 %) sammenlignet med de < 75 år (7,1 %). Leverencefalopati var ofte forbundet med tegn på bivirkninger ved baseline eller ved bruk av flere legemidler samtidig. Det var også økt forekomst av arterielle tromboemboliske hendelser hos denne aldersgruppen.

EC

Pasienter ≥ 75 år opplevde med større sannsynlighet urinveisinfeksjoner og hypertensjon av grad ≥ 3 ($\geq 10\%$ økning sammenlignet med pasienter < 65 år).

Kjønn

DTC

Kvinner hadde høyere forekomst av hypertensjon (inkludert hypertensjon grad 3 eller 4), proteinuri og PPE, mens menn hadde høyere forekomst av redusert ejeksjonsfraksjon og gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse.

HCC

Kvinner hadde høyere forekomst av hypertensjon, fatigue, forlenget QT-intervall på EKG og alopesi. Menn hadde høyere forekomst (26,5 %) av dysfoni enn kvinner (12,3 %), vekttap og redusert platetall. Forekomster av leversvikt ble kun observert hos mannlige pasienter.

Etnisk opphav

DTC

Asiatiske pasienter hadde høyere (≥ 10 % forskjell) forekomst enn kaukasiske pasienter av perifert ødem, hypertensjon, fatigue, PPE, proteinuri, stomatitt, trombocytopeni og myalgi, mens kaukasiske pasienter hadde en høyere forekomst av diaré, vektreduksjon, kvalme, oppkast, forstoppelse, asteni, abdominalsmerter, smerter i ekstremiteter og munntørrehet. En større andel av asiatiske pasienter hadde en dosereduksjon av lenvatinib sammenlignet med kaukasiske pasienter. Mediantiden til første dosereduksjon og den gjennomsnittlige daglige dosen var lavere hos asiatiske enn hos kaukasiske pasienter.

HCC

Asiatiske pasienter hadde høyere forekomst enn kaukasiske pasienter av proteinuri, redusert nøytrofilitall, redusert platetall, redusert antall hvite blodceller og PPE. På den annen side hadde kaukasiske pasienter høyere forekomst av fatigue, leverencefalopati, akutt nyreskade, angst, asteni, kvalme, trombocytopeni og oppkast.

EC

Asiatiske pasienter hadde høyere (≥ 10 % forskjell) forekomst enn kaukasiske pasienter av anemi, sykdomsfølelse, redusert nøytrofilitall, stomatitt, redusert platetall, proteinuri og PPE mens kaukasiske pasienter hadde en høyere forekomst av slimhinnebetennelse, abdominalsmerter, diaré, urinveisinfeksjon, vekttap, hypomagnesemi, svimmelhet, asteni og fatigue.

Hypertensjon ved baseline

DTC

Pasienter med hypertensjon ved baseline hadde høyere forekomst av hypertensjon, proteinuri, diaré og dehydrering av grad 3 eller 4, og fikk flere alvorlige tilfeller av dehydrering, hypotensjon, lungeemboli, malign pleuraeffusjon, atrieflimmer og GI-symptomer (abdominalsmerter, diaré, oppkast).

Nedsatt leverfunksjon

DTC

Pasienter med nedsatt leverfunksjon ved baseline hadde høyere forekomst av hypertensjon og PPE samt høyere forekomst av hypertensjon, asteni, fatigue og hypokalsemi av grad 3 eller 4 sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

HCC

Pasienter med Child-Pugh score (CP) ved baseline på 6 (omtrent 20 % av pasientene i studien REFLECT) hadde høyere forekomst av redusert appetitt, fatigue, proteinuri, leverencefalopati og leversvikt sammenlignet med pasienter med CP-score på 5 ved baseline. Hendelser med levertoksisitet og blødninger forekom også hyppigere hos pasienter med CP-score 6 sammenlignet med pasienter med CP-score 5.

Nedsatt nyrefunksjon

DTC

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline hadde høyere forekomst av hypertensjon, proteinuri, fatigue, stomatitt, perifert ødem, trombocytopeni, dehydrering, forlenget QT-tid, hypotyreose,

hyponatremi, økt blodnivå av tyreoidestimulerende hormon og pneumoni av grad 3 eller 4 sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Disse pasientene hadde også høyere forekomst av nyrereaksjoner og en tendens til høyere forekomst av leverreaksjoner.

HCC

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline hadde høyere forekomst av fatigue, hypotyreose, dehydrering, diaré, redusert appetitt, proteinuri og leverencefalopati. Disse pasientene hadde også høyere forekomst av nyrereaksjoner og arteriell tromboembolisme.

Pasienter med kroppsvekt < 60 kg

DTC

Pasienter med lav kroppsvekt (< 60 kg) hadde høyere forekomst av PPE og proteinuri, av hypokalsemi og hyponatremi av grad 3 eller 4, og en tendens til høyere forekomst av redusert appetitt av grad 3 eller 4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

De høyeste klinisk undersøkte dosene er 32 mg og 40 mg lenvatinib daglig. Utsiktet feilmedisinering som medførte enkeltdoser på 40 til 48 mg har også forekommet i kliniske studier. De hyppigst observerte bivirkningene ved disse dosene var hypertensjon, kvalme, diaré, fatigue, stomatitt, proteinuri, hodepine og forverring av PPE. Det har også vært rapporter om overdosering med lenvatinib som omfattet enkeltdoser på 6 til 10 ganger anbefalt døgndose. Disse tilfellene var forbundet med bivirkninger sammenfallende med lenvatinibs kjente sikkerhetsprofil (dvs. nyre- og hjertesvikt), eller ingen bivirkninger.

Symptomer og behandling

Det finnes intet spesifikt antidot ved overdosering med lenvatinib. Ved mistenkt overdosering skal lenvatinib seponeres midlertidig og egnet symptomatisk behandling gis ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX08

Lenvatinib er en multikinasehemmer som hovedsakelig har vist antiangiogene egenskaper *in vitro* og *in vivo*, og direkte hemming av tumorvekst ble også observert i *in vitro*-modeller.

Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-reseptor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4), i tillegg til andre RTKs forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvektsfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFRα, KIT og RET.

I tillegg hadde lenvatinib selektiv, direkte antiproliferativ aktivitet i hepatocellulære cellelinjer som avhenger av aktiverte FGFR-reseptorer, siden lenvatinib hemmer aktiviteten i FGFR.

I syngeneiske musetumormodeller reduserte lenvatinib tumorassosierte makrofager, økte aktiverte cytotoksiske T-celler og viste større antitumoraktivitet i kombinasjon med et monoklonalt anti-PD-1-antistoff sammenlignet med begge behandlingene alene.

Selv om det ikke er utført direkte undersøkelser med lenvatinib, antas det at virkningsmekanismen ved hypertensjon medieres av hemming av VEGFR2 i vaskulære endotelceller. Selv om det ikke er undersøkt direkte, antas det at også virkningsmekanismen ved proteinuri medieres av nedregulering av VEGFR1 og VEGFR2 i podocyttene i glomerulus.

Virkningsmekanismen ved hypotyreose er ikke helt klarlagt.

Klinisk effekt

Differensiert tyreoidakreft refraktær overfor radioaktivt jod

SELECT-studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie som ble gjennomført hos 392 pasienter med differensiert tyreoidakreft refraktær overfor radioaktivt jod og uavhengig, sentralt vurdert, radiografiverifisert sykdomsprogresjon siste 12 måneder (+1 måneds vindu) før inklusjon. Refraktær overfor radioaktivt jod ble definert som én eller flere målbare lesjoner med manglende jodopptak eller med progresjon til tross for behandling med radioaktivt jod (RAI), eller med en kumulativ aktivitet av RAI > 600 mCi eller 22 GBq med siste dose minst 6 måneder før studiestart. Randomiseringen var stratifisert etter geografisk region (Europa, Nord-Amerika og Annen), tidligere VEGF/VEGFR-rettet behandling (pasientene kunne ha fått 0 eller 1 tidligere VEGF/VEGFR-rettet behandling) og alder (≤ 65 år eller > 65 år). Primært effektmål var progresjonsfri overlevelse (PFS) bestemt ved blindet, uavhengig radiologisk vurdering ved bruk av RECIST-kriteriene (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versjon 1.1. Sekundære effektmål omfattet samlet responsrate og totaloverlevelse. Pasienter i placebogruppen kunne velge å få behandling med lenvatinib fra tidspunkt for bekreftet sykdomsprogresjon.

Aktuelle pasienter med målbar sykdom basert på RECIST 1.1 ble randomisert 2:1 til å få 24 mg lenvatinib én gang daglig (n=261) eller placebo (n=131). Demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline var godt balanserte for begge behandlingsgrupper. Av de 392 randomiserte pasientene hadde 76,3 % ikke tidligere fått VEGF/VEGFR-rettet behandling, 49,0 % var kvinner, 49,7 % var europeiske, og medianalderen var 63 år. Histologisk hadde 66,1 % en bekreftet papillær tyreoidakreftdiagnose, og 33,9 % hadde follikulær tyreoidakreft, inkludert Hürthle-celle 14,8 % og klarcellet 3,8 %. Metastaser forelå hos 99 % av pasientene: i lunger hos 89,3 %, lymfeknuter hos 51,5 %, skjelett hos 38,8 %, lever hos 18,1 %, pleura hos 16,3 % og hjerne hos 4,1 %. De fleste pasientene hadde en ECOG funksjonsstatus på 0; 42,1 % hadde en status på 1; 3,9 % hadde en status over 1. Median kumulativ RAI-aktivitet administrert før studiestart var 350 mCi (12,95 GBq).

En statistisk signifikant forlengelse av PFS ble vist hos pasienter behandlet med lenvatinib sammenlignet med de som fikk placebo ($p < 0,0001$) (se figur 1). Den positive effekten på PFS ble observert i alle undergrupper av alder (over eller under 65 år), kjønn, avstamning, histologisk subtype, geografisk region og de som hadde fått 0 eller 1 tidligere VEGF/VEGFR-rettede behandlinger. Etter bekreftet sykdomsprogresjon ved uavhengig vurdering, hadde 109 (83,2 %) pasienter randomisert til placebo byttet til åpen behandling med lenvatinib ved tidspunktet for den primære effektanalysen.

Objektiv responsrate (komplett respons [CR] pluss partiell respons [PR]) basert på uavhengig radiologisk vurdering var signifikant ($p < 0,0001$) høyere i lenvatinibgruppen (64,8 %) enn i placebogruppen (1,5 %). Fire (1,5 %) forsøkspersoner behandlet med lenvatinib oppnådde CR og 165 forsøkspersoner (63,2 %) oppnådde PR, mens ingen forsøkspersoner som fikk placebo oppnådde CR og 2 (1,5 %) forsøkspersoner oppnådde PR.

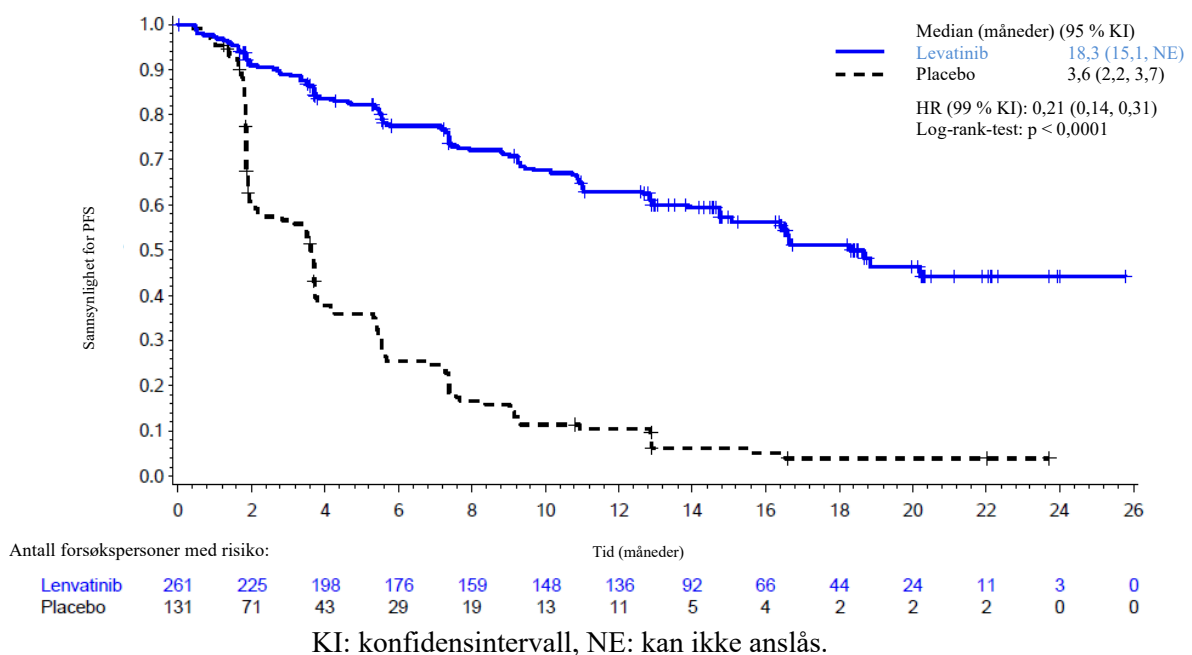
Median tid til første dosereduksjon var 2,8 måneder. Median tid til objektiv respons var 2,0 (95 % KI: 1,9, 3,5) måneder, men blant pasientene som opplevde en komplett eller partiell respons på lenvatinib ble det observert at 70,4 % utviklet responsen i løpet av eller innen 30 dager etter at de fikk dosen på 24 mg.

Analysen av totaloverlevelse var vanskelig å tolke fordi forsøkspersoner i placebogruppen med bekreftet sykdomsprogresjon kunne velge å bytte til åpen behandling med lenvatinib. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene ved tidspunktet for den primære effektanalysen (HR=0,73, 95 % KI: 0,50, 1,07, p=0,1032). Median totaloverlevelse (OS) var ikke nådd i verken lenvatinibgruppen eller i placebogruppen ved bytte av gruppe.

Tabell 7 Effekresultater hos pasienter med DTC		
	Lenvatinib n=261	Placebo n=131
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^a		
Antall progresjoner eller dødsfall (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Median PFS i måneder (95 % KI)	18,3 (15,1-NE)	3,6 (2,2-3,7)
Risikoforhold (99 % KI) ^{b,c}	0,21 (0,14-0,31)	
p-verdi ^b	< 0,0001	
Pasienter som hadde fått 0 tidligere VEGF/VEGFR-rettede behandlinger (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Antall progresjoner eller dødsfall	76	88
Median PFS i måneder (95 % KI)	18,7 (16,4-NE)	3,6 (2,1-5,3)
Risikoforhold (95 % KI) ^{b,c}	0,20 (0,14-0,27)	
Pasienter som hadde fått 1 tidligere VEGF/VEGFR-rettet behandling (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Antall progresjoner eller dødsfall	31	25
Median PFS i måneder (95 % KI)	15,1 (8,8- NE)	3,6 (1,9-3,7)
Risikoforhold (95 % KI) ^{b,c}	0,22 (0,12-0,41)	
Objektiv responsrate^a		
Antall objektive respondere (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % KI)	(59,0-70,5)	(0,0-3,6)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Antall komplette responser	4	0
Antall partielle responser	165	2
Median tid til objektiv respons, ^d måneder (95 % KI)	2,0 (1,9-3,5)	5,6 (1,8-9,4)
Varighet av respons, ^d måneder, median (95 % KI)	NE (16,8-NE)	NE (NE-NE)

Tabell 7 Effekteresultater hos pasienter med DTC		
	Lenvatinib n=261	Placebo n=131
Totaloverlevelse		
Antall dødsfall (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Median OS i måneder (95 % KI)	NE (22,0-NE)	NE (20,3-NE)
Risikoforhold (95 % KI) ^{b, c}	0,73 (0,50-1,07)	
p-verdi ^{b, c}	0,1032	
KI: konfidensintervall, NE: kan ikke anslås, OS: totaloverlevelse, PFS: progresjonsfri overlevelse, RPSFT: "rank preserving structural failure time model", VEGF/VEGFR: vaskulær endotelvekstfaktor / vaskulær endotelvekstfaktorreseptor.		
a: Uavhengig radiologisk vurdering.		
b: Stratifisert etter region (Europa vs. Nord-Amerika vs. Annen), aldersgruppe (≤65 år vs. > 65 år) og tidligere VEGF/VEGFR-rettet behandling (0 vs. 1).		
c: Estimert med Cox's proporsjonelle risikomodell.		
d: Estimert med Kaplan-Meier-metoden, 95 % KI ble konstruert med en generalisert Brookmeyer- og Crowley-metode hos pasienter med komplett respons eller partiell respons som beste samlede respons.		
e: Ikke justert for bytte av gruppe.		

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve av progresjonsfri overlevelse – DTC



Hepatocellulært karsinom

Klinisk effekt og sikkerhet av lenvatinib har blitt evaluert i en internasjonal, multisenter, åpen, randomisert fase 3-studie (REFLECT) hos pasienter med ikke-resektabel hepatocellulært karsinom (HCC).

Totalt 954 pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten lenvatinib (12 mg [baseline kroppsvekt ≥ 60 kg] eller 8 mg [baseline kroppsvekt < 60 kg]) gitt oralt én gang daglig eller sorafenib 400 mg gitt oralt to ganger daglig.

Pasientene var kvalifisert for å delta hvis de hadde en leverfunksjonsstatus på Child-Pugh A og ECOG funksjonsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) på 0 eller 1. Pasienter som tidligere hadde mottatt systemisk kreftbehandling mot progressiv eller ikke-resektabel HCC eller andre anti-VEGF-behandlinger, ble ekskludert fra undersøkelsen. Relevante lesjoner som tidligere var

behandlet med strålebehandling eller lokalbehandling måtte vise radiografiverifisert sykdomsprogresjon. Pasienter med sykdom i ≥ 50 % av leveren, klare tegn på invasjon til gallegang eller en hovedgren av portåren (Vp4) på billediagnostikk, ble også ekskludert.

- Demografiske og baseline sykdomsparametre lignet hverandre for gruppene som fikk lenvatinib og sorafenib, og vises under for alle de 954 randomiserte pasientene:
- Medianalder: 62 år
- Menn: 84 %
- Europeisk: 29 %, asiatisk: 69 %, mørkhudet eller afroamerikansk: 1,4 %
- Kroppsvekt: <60 kg – 31 %, 60–80 kg – 50 %, >80 kg – 19 %
- ECOG funksjonsstatus på 0: 63 %, ECOG funksjonsstatus på 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- Sykdomsårsak: Hepatitt B (50 %), Hepatitt C (23 %), alkohol (6 %)
- Fravær av makroskopisk invasjon av portåren (MPVI): 79 %
- Fravær av MPVI, svulst med spredning utenfor leveren (EHS) eller begge deler: 30 %
- Underliggende skrumplever (ut ifra uavhengig bildeundersøkelse): 75 %
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium B: 20 %; BCLC stadium C: 80 %
- Tidligere behandlet for hepatektomi (28 %), strålebehandling (11 %), lokale behandlinger inkludert transarteriell kjemoembolisering (52 %), radiofrekvensablasjon (21 %) og perkutan etanolinjeksjon (4 %)

Det primære kliniske endepunktet var totaloverlevelse (OS). Lenvatinib hadde ikke lavere totaloverlevelse enn sorafenib HR = 0,92 [95 % KI på (0,79, 1,06)] og median totaloverlevelse på 13,6 måneder mot 12,3 måneder (se tabell 8 og figur 2). Resultatene for surrogatendepunkter (PFS og ORR) er presentert i tabell 8 nedenfor.

Tabell 8: Effekresultater fra studien REFLECT hos pasienter med HCC

Effektparameter	Risikoforhold ^{a, b} (95% KI)	p-verdi ^d	Median (95% KI) ^e	
			Lenvatinib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
Totaloverlevelse	0,92 (0,79-1,06)	NA	13,6 (12,1-14,9)	12,3 (10,4-13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55-0,75)	<0,00001	7,3 (5,6-7,5)	3,6 (3,6-3,7)
			Prosjenter (95% KI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NA	<0,00001	41 % (36 %-45 %)	12 % (9 %- 15 %)

Data avsluttet: 13 nov. 2016.

a: Risikoforhold (HR) for lenvatinib mot sorafenib er basert på en Cox-modell som inkluderer behandlingsgruppe som en faktor.

b: Geografisk stratifisert (område 1: Asia, Stillehavet; område 2: Vesten), makroskopisk invasjon av portåren eller ytre spredning eller begge deler (ja, nei), ECOG funksjonsstatus (0, 1) og kroppsvekt (<60 kg, ≥ 60 kg).

c: Resultatene er basert på bekreftede og ubekreftede responser.

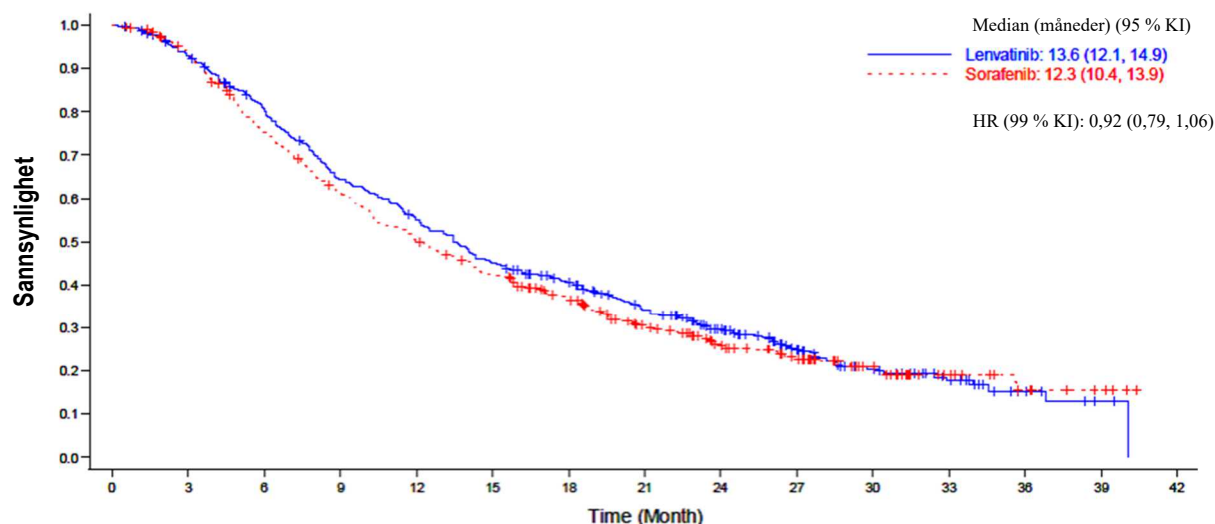
d: P-verdien for overlegenhetsstudier av lenvatinib mot sorafenib.

e: Kvartilene er estimert ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden, og 95 % KI ble estimert ved hjelp av en generalisert Brookmeyer og Crowley-metode

f: Responsfrekvens (komplett eller partiell respons)

g: Ifølge uavhengige radiologiske vurderinger analysert i ettetid. Medianvarigheten av objektiv respons var 7,3 (95 % KI 5,6 - 7,4) måneder i lenvatinib-gruppen og 6,2 (95% KI 3,7 – 11,2) måneder i sorafenib-gruppen.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurve av totaloverlevelse – HCC



Antall individer med risiko:

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. Data avsluttet: 13 nov. 2016.
2. Ikke-underlegenhetsmargin for risikoforhold (HR: lenvatinib mot sorafenib = 1,08).
3. Medianen ble estimert ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden, og 95% konfidensintervall ble konstruert ved hjelp av en generalisert Brookmeyer og Crowley-metode.
4. HR ble estimert ut fra Cox's proporsjonelle risikomodell med behandling som uavhengig variabel og stratifisert ved hjelp av IxRS (Interactive Response System). Efron-metoden ble brukt ved like resultater.
5. + = sensurerte observasjoner.

I analyser av undergrupper etter stratifiseringsfaktorer (med eller uten MPVI eller EHS eller begge deler, ECOG PS på 0 eller 1, kroppsvekt <60 kg eller ≥60 kg og område) favoriserte HR konsekvent lenvatinib over sorafenib, med unntak av området Vesten [HR på 1,08 (95 % KI 0,82-1,42)], pasienter uten EHS [HR på 1,01 (95 % KI 0,78-1,30)] og pasienter uten MPVI, EHS eller begge [HR på 1,05 (0,79-1,40)]. Resultatene fra analyser av undergruppene bør tolkes med forsiktighet.

Median behandlingsvarighet var 5,7 måneder (Q1: 2,9 og Q3: 11,1) hos lenvatinib-gruppen og 3,7 måneder (Q1: 1,8 og Q3: 7,4) hos sorafenib-gruppen.

Hos begge behandlingsgruppene i studien REFLECT, var median totaloverlevelse omtrent 9 måneder lenger hos pasienter som mottok etterbehandling i form av kreftbehandling enn de som ikke fikk dette. I lenvatinib-gruppen var median totaloverlevelse 19,5 måneder (95 % KI: 15,7-23,0) for pasienter som mottok etterbehandling i form av kreftbehandling (43 %) og 10,5 måneder (95 % KI: 8,6-12,2) for de som ikke fikk dette. I sorafenib-gruppen var median totaloverlevelse 17,0 måneder (95 % KI: 14,2-18,8) for pasienter som mottok etterbehandling i form av kreftbehandling (51 %) og 7,9 måneder (95 % KI: 6,6-9,7) for de som ikke fikk dette. Median totaloverlevelse for lenvatinib-gruppen var omtrent 2,5 måneder lenger enn for sorafenib-gruppen i begge undergruppene (med eller uten etterbehandling i form av kreftbehandling).

Endometrie-karsinom

Effekten av lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab ble undersøkt i studie 309, en randomisert, åpen, aktiv kontrollert multisenterstudie utført på pasienter med avansert EC som tidligere hadde blitt behandlet med minst ett tidligere behandlingsregime med platinabasert kjemoterapi uansett behandlingstype, inkludert neoadjuvant og adjuvant behandling. Deltakerne kan ha fått opptil 2 platinaholdige behandlinger totalt, så lenge én ble gitt ved neoadjuvant eller adjuvant behandling. Studien ekskluderte pasienter med endometriesarkom (inkludert karsinosarkom), eller pasienter som hadde aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon. Randomisering ble stratifisert etter MMR ("mismatch"-reparasjon)-status (dMMR eller pMMR [ikke

dMMR]) ved hjelp av en validert IHC-test. pMMR-stratumet ble ytterligere stratifisert ved ECOG funksjonsstatus, geografisk region og historie med bekkenstråling. Pasientene ble randomisert (1:1) til én av følgende behandlingsarmer:

- lenvatinib 20 mg oralt én gang daglig i kombinasjon med pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke.
- utprøvers valg bestående av enten doksorubicin 60 mg/m² hver 3. uke, eller paklitaksel 80 mg/m² gitt ukentlig, 3 uker på / 1 uke av.

Behandlingen med lenvatinib og pembrolizumab fortsatte inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som bekreftet av Blinded Independent Central Review (BICR), uakseptabel toksisitet, eller for pembrolizumab, maksimalt 24 måneder. Administrering av studiebehandling var tillatt utover RECIST-definert sykdomsprogresjon hvis behandlende utprøver anså at pasienten hadde klinisk nytte av det og behandlingen var tolerert. Totalt 121/411 (29 %) av pasientene som ble behandlet med lenvatinib og pembrolizumab fikk fortsatt studiebehandling utover RECIST-definert sykdomsprogresjon. Median varighet av post-progresjonsterapi var 2,8 måneder. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 8. uke.

Totalt 827 pasienter deltok og ble randomisert til lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab (n = 411) eller utprøvers valg av doksorubicin (n = 306) eller paklitaksel (n = 110). Karakteristikk ved baseline for disse pasientene var: median alder på 65 år (intervall 30 til 86), 50 % var 65 år eller eldre; 61 % hvite, 21 % asiatiske og 4 % mørkhudete med afroafrikansk opprinnelse; ECOG PS på 0 (59 %) eller 1 (41 %), og 84 % med pMMR-tumorstatus, og 16 % med dMMR-tumorstatus. De histologiske undertypene var endometriekreft (60 %), serøs (26 %), klarcellet karsinom (6 %), blandet (5 %) og annet (3 %). Alle 827 av disse pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling for EC: 69 % hadde én, 28 % hadde to og 3 % hadde tre eller flere tidligere systemiske behandlinger.

Trettisju prosent av pasientene fikk tidligere bare neoadjuvant eller adjuvant behandling.

Median varighet av studiebehandlingen var 7,6 måneder (fra 1 dag til 26,8 måneder). Median varighet av eksponering for lenvatinib var 6,9 måneder (fra 1 dag til 26,8 måneder).

De primære effektmålene var OS og PFS (som vurdert av BICR ved bruk av RECIST 1.1). Sekundære effektmål omfattet ORR, som vurdert av BICR ved bruk av RECIST 1.1. Ved den forhåndsspesifiserte interimanalysen, med en median oppfølgingstid på 11,4 måneder (intervall: 0,3 til 26,9 måneder), viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS i all-comer-populasjonen.

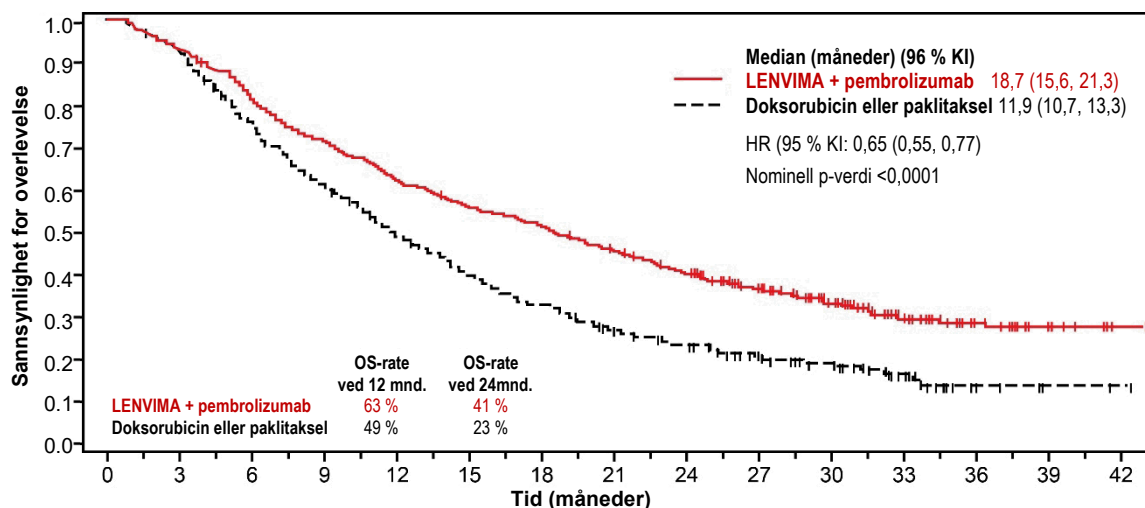
Effektresultatene for MMR-undergrupper var i samsvar med de samlede studieresultatene.

Den forhåndsspesifiserte, endelige OS-analysen med ca. 16 måneders ekstra oppfølgingstid fra interimanalysen (samlet median oppfølgingstid på 14,7 måneder [intervall: 0,3 til 43,0 måneder]) ble utført uten justering for multiplisitet. Effektresultatene i all-comer-populasjonen er oppsummert i tabell 9. Kaplan-Meier-kurver for endelig OS og interim PFS-analyser er vist i henholdsvis figur 3 og 4.

Tabell 9 Effektresultater for endometriekarsinom i studie 309		
Endepunkt	LENVIMA med pembrolizumab N = 411	Doksorubicin eller paklitaksel N = 416
Totaloverlevelse		
Antall (%) pasienter med hendelse	276 (67 %)	329 (79 %)
Median i måneder (95 % KI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Risikoforhold ^a (95 % KI)	0,65 (0,55, 0,77)	
p-verdi ^b	< 0,0001	

Tabell 9 Effekresultater for endometriekarsinom i studie 309		
Endepunkt	LENVIMA med pembrolizumab N = 411	Doksorubicin eller paklitaksel N = 416
PFS^d		
Antall (%) pasienter med hendelse	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i måneder (95 % KI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Risikoforhold ^a (95 % KI)	0,56 (0,47, 0,66)	
p-verdi ^c	< 0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (95 % KI)	32 % (27, 37)	15 % (11,18)
Komplett respons	7 %	3 %
Partiell respons	25 %	12 %
p-verdi ^f	< 0,0001	
Responsvarighet^d		
Median i måneder ^g (intervall)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
a: Basert på den stratifiserte Cox-regresjonsmodellen b: Énsidig nominell p-verdi basert på stratifisert log-rank test (endelig analyse). Ved den forhåndsspesifiserte interimanalysen av OS med en median oppfølgingstid på 11,4 måneder (intervall: 0,3 til 26,9 måneder) ble det oppnådd statistisk signifikant overlegenhet for OS ved å sammenligne kombinasjonen av lenvatinib og pembrolizumab med doksorubicin eller paklitaksel (HR: 0,62 [95 % KI: 0,51, 0,75] p-verdi < 0,0001). c: Énsidig p-verdi basert på stratifisert log-rank test. d: Ved forhåndsspesifisert interimanalyse. e: Respons: Beste objektive respons som bekreftet komplett eller partiell respons f: Basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter ECOG-ytelsesstatus, geografisk region og historie med bekkenstråling. g: Basert Kapler-Meier-estimering		

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse i studie 309*

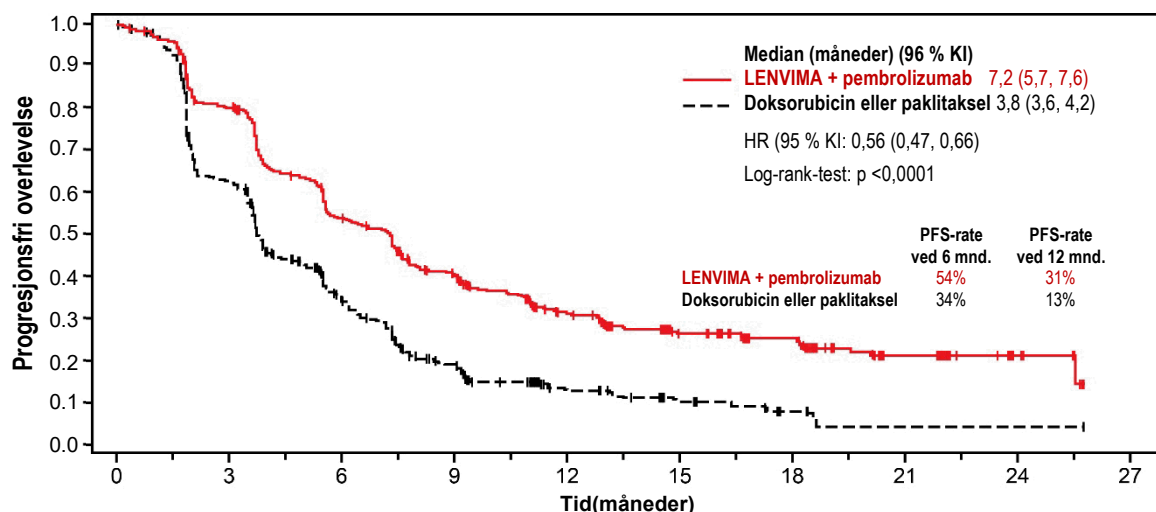


Antall individer med risiko:

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

* Basert på den protokollspesifiserte endelige analysen

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



Antall individer med risiko:

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

Forlengelse av QT-tiden

En enkeltdose på 32 mg lenvatinib forlenget ikke QT/QTc-tiden basert på resultater fra en grundig QT-studie med friske forsøkspersoner. Derimot er QT/QTc-forlengelse rapportert med en høyere forekomst hos pasienter behandlet med lenvatinib enn hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater av studier med lenvatinib i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) og endometriekarsinom (EC) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Pediatrike studier

Effekt av lenvatinib ble vurdert, men ikke fastslått, i fire åpne studier:

Studie 207 var en fase 1/2, åpen, dosefinnende og aktivitetsestimerende multisenterstudie av lenvatinib som et enkeltlegemiddel og i kombinasjon med ifosfamid og etoposid hos pediatrike pasienter (i alderen 2 til < 18 år; 2 til ≤ 25 år for osteosarkom) med residiverte eller refraktære solide svulster. Totalt 97 pasienter deltok i studien. I den dosefinnende enkeltlegemiddel-kohorten med lenvatinib var det 23 pasienter som deltok og fikk lenvatinib oralt én gang daglig på tvers av 3 dosenivåer (11, 14 eller 17 mg/m²). I den dosefinnende kohorten med lenvatinib i kombinasjon med ifosfamid og etoposid var det totalt 22 pasienter som deltok og fikk lenvatinib på tvers av 2 dosenivåer (11 eller 14 mg/m²). Den anbefalte dosen (RD) av lenvatinib, som et enkeltlegemiddel og i kombinasjon med ifosfamid og etoposid, ble fastslått å være 14 mg/m² oralt én gang daglig.

I den utvidede enkeltlegemiddel-kohorten med lenvatinib for residivert eller refraktært DTC var det primære effektmålet objektiv responsrate (ORR; komplett respons [CR] + partiell respons [PR]). Én pasient deltok, og denne pasienten oppnådde en PR. I både den utvidede enkeltlegemiddel-kohorten med lenvatinib og den utvidede kombinasjon-kohorten med ifosfamid og etoposid for residivert eller refraktært osteosarkom var det primære effektmålet progresjonsfri overlevelseshastighet etter 4 måneder (PFS-4); PFS-4 ved binomisk estimat inkludert alle 31 pasienter behandlet med lenvatinib som enkeltlegemiddel, var 29 % (95 % KI: 14,2, 48,0); PFS-4 ved binomisk estimat hos alle 20 pasienter

behandlet i den utvidede kohorten med lenvatinib i kombinasjon med ifosfamid og etoposid, var 50 % (95 % KI: 27,2, 72,8).

Studie 216 var en åpen, enkeltarmet, fase 1/2-multisenterstudie for å bestemme sikkerheten, tolerabiliteten og antitumoraktiviteten til lenvatinib administrert i kombinasjon med everolimus hos pediatriske pasienter (og unge voksne i alderen ≤ 21 år) med residive eller refraktære solide maligniteter, inkludert tumorer i sentralnervesystemet. Totalt 64 pasienter ble inkludert og behandlet. I fase 1 (kombinasjonsdosefinnende) ble 23 pasienter inkludert og behandlet: 5 ved dosenivå –1 (lenvatinib 8 mg/m² og everolimus 3 mg/m²) og 18 ved dosenivå 1 (lenvatinib 11 mg/m² og everolimus 3 mg/m²). Den anbefalte dosen (RD) av kombinasjonen var lenvatinib 11 mg/m² og everolimus 3 mg/m², tatt en gang daglig. I fase 2 (kombinasjonsutvidelse) ble 41 pasienter inkludert og behandlet ved RD i følgende kohorter: Ewing-sarkom (EWS, n = 10), rabdomyosarkom (RMS, n = 20) og høygradig gliom (HGG, n = 11). Det primære effektmålet var objektiv responsrate (ORR) ved uke 16 hos evaluerbare pasienter basert på vurdering av utprøver ved bruk av RECIST v1.1 eller RANO (for pasienter med HGG). Det ble ikke observert noen objektive responser hos EWS- og HGG-kohortene; 2 delvise responser (PR) ble observert i RMS-kohorten med en ORR ved uke 16 på 10 % (95 % KI: 1,2; 31,7).

OLIE-studien (studie 230) var en fase 2, åpen, randomisert, kontrollert multisenterstudie av pasienter (i alderen 2 til ≤ 25 år) med residivert eller refraktært osteosarkom. Totalt 81 pasienter ble randomisert i et 1:1-forhold (78 behandlet; 39 i hver arm) til lenvatinib 14 mg/m² i kombinasjon med ifosfamid 3000 mg/m² og etoposid 100 mg/m² (arm A) eller ifosfamid 3000 mg/m² og etoposid 100 mg/m² (arm B). Ifosfamid og etoposid ble administrert intravenøst på dag 1 til 3 i hver 21-dagers syklus for maksimalt 5 sykluser. Behandling med lenvatinib var tillatt inntil RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon som bekreftet av Blinded Independent Central Review (BICR), eller uakseptabel toksisitet. Det primære effektmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS) iht. RECIST 1.1 og BICR. Studien viste ikke en statistisk signifikant forskjell i median PFS: 6,5 måneder (95 % KI: 5,7, 8,2) for lenvatinib i kombinasjon med ifosfamid og etoposid mot 5,5 måneder (95 % KI: 2,9, 6,5) for ifosfamid og etoposid (HR = 0,54 [95 % KI: 0,27, 1,08]). Studie 230 var ikke innrettet på å oppdage en statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse (OS). Ved slutten av studieanalysen var risikoforhold (HR) 0,93 (95 % KI: 0,53, 1,62) for sammenligning av lenvatinib i kombinasjon med ifosfamid og etoposid vs. ifosfamid og etoposid, med median totaloverlevelse (OS) på henholdsvis 12,4 måneder (95 % KI 10,4, vs. 198) 17,2 måneder (95 % KI 11,1, 22,3) og median oppfølgingstid henholdsvis 24,1 måneder og 29,5 måneder.

Studie 231 er en åpen fase 2 multisenter-kurvstudie for å evaluere antitumoraktiviteten og sikkerheten til lenvatinib hos barn, ungdom og unge voksne fra 2 til ≤ 21 år med residiverende eller refraktære solide maligniteter, inkludert EWS, RMS og HGG. Totalt 127 pasienter ble inkludert og behandlet ved lenvatinib RD (14 mg/m²) i følgende kohorter: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) og andre solide tumorer (n = 9 hver for diffust midtlinjegliom, medulloblastom og ependymom; alle andre solide tumorer n = 66). Det primære effektmålet var ORR ved uke 16 hos evaluerbare pasienter basert på vurdering av utprøver ved bruk av RECIST v1.1 eller RANO (for pasienter med HGG). Det ble ikke observert objektive responser hos pasienter med HGG, diffust midtlinjegliom, medulloblastom eller ependymom. Det ble observert to PR hos både EWS- og RMS-kohortene med en ORR ved uke 16 på 22,2 % (95 % KI: 2,8, 60,0) og 11,8 % (95 % KI: henholdsvis 1,5; 36,4). Det ble observert fem PR (hos pasienter med synovialt sarkom [n = 2], kaposiformt hemangioendoteliom [n = 1], Wilms tumornefroblastom [n = 1] og klarcellet karsinom [n = 1]) blant alle andre solide tumorer med en ORR ved uke 16 på 7,7 % (95 % KI: 2,5; 17,0).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre for lenvatinib er undersøkt hos friske, voksne forsøkspersoner, voksne forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon, nedsatt nyrefunksjon og solide svulster.

Absorpsjon

Lenvatinib absorberes raskt etter oral administrasjon, og $t_{\max}$ observeres vanligvis 1 til 4 timer etter dosering. Mat påvirker ikke absorpsjonsgraden, men reduserer absorpsjonshastigheten. Når det ble gitt sammen med mat til friske forsøkspersoner, ble maksimal plasmakonsentrasjon forsinket med 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet har ikke blitt fastslått hos mennesker, men data fra en massebalansestudie indikerer at den er i størrelsesorden 85 %. Lenvatinib har god oral biotilgjengelighet hos hunder (70,4 %) og aper (78,4 %).

Distribusjon

Bindingsgraden av lenvatinib til humane plasmaproteiner *in vitro* er høy og varierer fra 98 % til 99 % (0,3–30 mikrog/ml, mesilat), med binding hovedsakelig til albumin og mindre grad av binding til surt α 1-glykoprotein og γ -globulin.

Lenvatinibs blod-til-plasmakonsentrasjonsforhold *in vitro* varierer fra 0,589 til 0,608 (0,1–10 mikrog/ml, mesilat).

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

Hos pasienter varierte median tilsynelatende distribusjonsvolum ($V_{z/F}$) for første dose fra 50,5 l til 92 l, og var forholdsvis likt for alle dosegrupper fra 3,2 mg til 32 mg. Median tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ($V_{z/Fss}$) var også forholdsvis likt og varierte fra 43,2 l til 121 l.

Biotransformasjon

Cytokrom P450 3A4 ble vist å være den dominerende (> 80 %) isoformen involvert i P450-mediert metabolisme av lenvatinib *in vitro*, men *in vivo*-data indikerte at metabolismeveier som ikke var P450-medierte bidro til en signifikant andel av samlet metabolisme av lenvatinib. Følgelig hadde CYP 3A4-induktorer og -hemmere en minimal effekt på lenvatinibeksponering *in vivo* (se pkt. 4.5).

I humane levermikrosomer ble den demetylerte formen av lenvatinib (M2) identifisert som hovedmetabolitt. M2' og M3', hovedmetabolittene i human feces, ble dannet fra henholdsvis M2 og lenvatinib, via aldehydoksidasen.

I plasmaprøver innhentet inntil 24 timer etter administrasjon kunne 97 % av radioaktiviteten i radiokromatogrammer av plasma tilskrives lenvatinib, mens ytterligere 2,5 % kunne tilskrives M2-metabolitten. Basert på $AUC_{(0-\infty)}$, kunne henholdsvis 60 % og 64 % av total radioaktivitet i plasma og blod tilskrives lenvatinib.

Data fra en human massebalanse/utskillelsesstudie indikerer omfattende metabolisme av lenvatinib hos mennesker. Viktigste metabolismeveier hos mennesker er vist å være oksidasjon via aldehydoksidasen, demetylering via CYP3A4, glutatjonkonjugering med eliminering av O-arylgruppen (klorfenylenhet) og kombinasjoner av disse metabolismeveiene etterfulgt av ytterligere biotransformasjon (f.eks. glukuronidering, hydrolyse av glutatjonenheten, nedbrytning av cysteinenheten og intramolekylær omstrukturering av cysteinylglysin- og cysteinkonjugater med påfølgende dimerisering). Disse *in vivo*-metabolismeveiene samsvarer med data fra *in vitro*-studier med humant biologisk materiale.

In vitro-transportørstudier

For følgende transportører, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, og BSEP, ble klinisk relevant hemming utelukket basert på en grenseverdi på $IC_{50} > 50 \times C_{\max,ubundet}$.

Lenvatinib viste minimal eller ingen hemmende aktivitet overfor P-gp-mediert og BCRP-mediert transportaktivitet (brystkreftresistensprotein). Tilsvarende ble det ikke observert induksjon av P-gp-mRNA-ekspressjon.

Lenvatinib viste minimal eller ingen hemmende effekt på OATP1B3 og MATE2-K. Ukentlig dosering av lenvatinib hemmer MATE1. Lenvatinib hemmet ikke aldehydoksidasaktivitet i cytosol fra human lever.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonen avtar bi-eksponensielt etter C_{max} . Gjennomsnittlig terminal eksponensiell halveringstid for lenvatinib er ca. 28 timer.

Etter administrasjon av radiomerket lenvatinib til 6 pasienter med solide svulster, ble ca. to tredjedeler og en fjerdedel av radiomerkningen eliminert i henholdsvis feces og urin. M3-metabolitten var dominerende substans i ekskretene (~17 % av dosen), etterfulgt av M2' (~11 % av dosen) og M2 (~4,4 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitet og akkumulering

Hos pasienter med solide svulster som fikk enkeltdoser og gjentatte doser av lenvatinib én gang daglig, økte lenvatinibeksponeringen (C_{max} og AUC) direkte proporsjonalt med administrert dose i området 3,2 til 32 mg én gang daglig.

Lenvatinib viste minimal akkumulering ved steady-state. I dette området varierte median akkumuleringsindeks (Rac) fra 0,96 (20 mg) til 1,54 (6,4 mg). Rac hos pasienter med HCC med lett og moderat nedsatt leverfunksjon lignet den som ble rapportert for andre solide svulster.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til lenvatinib etter en enkeltdose på 10 mg ble evaluert hos 6 forsøkspersoner i hver av gruppene lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller Child-Pugh B). En dose på 5 mg ble evaluert hos 6 forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C). Åtte friske forsøkspersoner med tilsvarende demografiske parametre fungerte som kontroller og fikk en dose på 10 mg. Lenvatinibeksponering basert på data for dosejustert AUC_{0-t} og AUC_{0-inf} var 119 %, 107 % og 180 % av det som er vanlig hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er fastslått at plasmaproteinbindingen i plasma fra forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon lignet den hos de tilsvarende friske forsøkspersonene, og ingen konsentrasjonsavhengighet ble observert. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger.

Datamaterialet er ikke tilstrekkelig for pasienter med HCC og Child-Pugh B (moderat nedsatt leverfunksjon, 3 pasienter ble behandlet med lenvatinib i avgjørende studie) og det finnes ikke tilgjengelige data fra pasienter med HCC og Child Pugh C (alvorlig nedsatt leverfunksjon). Lenvatinib skilles hovedsakelig ut via leveren, og det er mulig at disse pasientpopulasjonene er ekstra utsatte.

Median halveringstid var sammenlignbar hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon og de med normal leverfunksjon, og varierte fra 26 timer til 31 timer. Prosentandelen av lenvatinibdosen som ble utskilt i urin var lav i alle kohorter (< 2,16 % i alle behandlingskohorter).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til lenvatinib etter en enkeltdose på 24 mg ble evaluert hos 6 forsøkspersoner i hver av gruppene lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og ble sammenlignet med 8 friske

forsøkspersoner med tilsvarende demografiske parametre. Forsøkspersoner med terminal nyresykdom ble ikke undersøkt.

Lenvatinibeksponering basert på data for AUC_{0-inf} var henholdsvis 101 %, 90 % og 122 % av det som er vanlig hos forsøkspersoner med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er fastslått at plasmaproteinbindingen i plasma fra forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon lignet den hos de tilsvarende friske forsøkspersonene, og ingen konsentrasjonsavhengighet ble observert. Se pkt. 4.2 for doseringsanbefaling.

Alder, kjønn, vekt, avstamning

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter som fikk inntil 24 mg lenvatinib én gang daglig, hadde alder, kjønn, vekt og avstamning (japansk vs. annen, europeisk vs. annen) ingen klinisk relevant effekt på clearance (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pediatriske pasienter i alderen 2 til 12 år, som inkluderte data fra 3 pediatriske pasienter i alderen 2 til < 3 år, 28 pediatriske pasienter i alderen ≥ 3 til < 6 år og 89 pediatriske pasienter i alderen 6 til ≤ 12 år på tvers av det pediatriske lenvatinib-programmet, var oral clearance (CL/F) av lenvatinib påvirket av kroppsvekt, men ikke alder. Predikerte eksponeringsnivåer i form av areal under kurven ved steady-state (AUC_{ss}) hos pediatriske pasienter som får 14 mg/m², var sammenlignbare med de hos voksne pasienter som får en fast dose på 24 mg. I disse studiene var det ingen tilsynelatende forskjeller i farmakokinetikken til virkestoffet lenvatinib blant barn (2–12 år), ungdom og unge voksne pasienter med studerte svulsttyper, men dataene hos barn er relativt begrenset for å trekke definitive konklusjoner (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstester ved gjentatt dosering (inntil 39 uker) medførte lenvatinib toksikologiske endringer i ulike organer og vev relatert til forventede farmakologiske effekter av lenvatinib, inkludert glomerulopati, testikkelhypocellularitet, ovariefollikkelatresi, gastrointestinale forandringer, skjelettforandringer, forandringer i binyrene (rotter og hunder) og arterielle (arteriell fibrinoid nekrose, medial degenerasjon eller blødning) lesjoner hos rotter, hunder og cynomolgusaper. Forhøyede transaminasenivåer forbundet med tegn på levertoksitet ble også observert hos rotter, hunder og aper. De toksikologiske forandringene var reversible på slutten av en 4-ukers restitueringsperiode hos alle undersøkte dyrearter.

Gentoksisitet

Lenvatinib var ikke gentoksisk.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med lenvatinib.

Reproduksjons- og utviklingstoksitet

Ingen spesifikke studier med lenvatinib er blitt utført hos dyr for å evaluere påvirkning av fertilitet. Det ble imidlertid observert testikkel- (hypocellularitet i seminiferøst epitel) og ovarieforandringer (follikkelatresi) ved studier av toksisitet ved gjentatt dosering hos dyr ved eksponeringer på 11 til 15 ganger (rotte) eller 0,6 til 7 ganger (ape) forventet klinisk eksponering (basert på AUC) ved maksimal tolerert human dose. Disse funnene var reversible på slutten av en 4-ukers restitueringsperiode.

Administrasjon av lenvatinib under organogenesen medførte embryoletalitet og teratogenitet hos rotter (føtale eksterne og skjelettavvik) ved eksponeringer lavere enn klinisk eksponering (basert på AUC) ved maksimal tolerert human dose, og kaniner (føtale eksterne og viscerale avvik og skjelettavvik) ved eksponeringer lavere enn klinisk eksponering (basert på kroppsoverflate, mg/m²) ved maksimal

tolerert human dose. Disse funnene indikerer at lenvatinib har et teratogen potensial, som sannsynligvis er relatert til lenvatinibs farmakologiske aktivitet som antiangiogen substans.

Lenvatinib og dets metabolitter skilles ut i melk hos rotter.

Toksisitetsstudier hos juvenile dyr

Mortalitet var dosebegrensende toksisitet hos juvenile rotter hvor dosering ble startet på postnatal dag (PND) 7 eller PND21, og ble observert ved eksponeringer som var henholdsvis 125 eller 12 ganger lavere enn eksponeringen hvor mortalitet ble observert hos voksne rotter, noe som indikerer høyere sensitivitet for toksisitet ved lavere alder. Mortalitet kan derfor tilskrives komplikasjoner relatert til primære duodenallesjoner med mulig bidrag fra ytterligere toksisitet i umodne målorganer. Toksisiteten til lenvatinib var mer uttalt hos yngre rotter (dosering startet på PND7) sammenlignet med de med doseringsstart på PND21, og mortalitet og noe toksisitet ble observert tidligere hos juvenile rotter ved 10 mg/kg sammenlignet med voksne rotter som fikk samme dosenivå. Veksthemming, sekundær forsinkelse av fysisk utvikling og lesjoner som kunne tilskrives farmakologiske effekter (fortenner, femur [epifysens vekstplate], nyrer, binyrer og duodenum) ble også observert hos juvenile rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Kalsiumkarbonat

Mannitol

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Hydroksypropylcellulose

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

Talkum

Kapselskall

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

Trykkfarge

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

Kaliumhydroksid

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av polyamid/aluminium/PVC/aluminium inneholdende 10 kapsler. Hver eske inneholder 30, 60, eller 90 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å unngå gjentatt eksponering for kapselens innhold skal omsorgspersoner ikke åpne kapselen.

Tilberedning og administrasjon av suspensjon:

- Suspensjonen kan tilberedes med vann, eplejuice eller melk. Ved administrering via sonde skal suspensjonen tilberedes med vann.
- Legg kapselen/kapslene tilsvarende den foreskrevne dosen (opptil 5 kapsler) i en liten beholder (ca. 20 ml (4 ts)) eller peroral sprøyte (20 ml); ikke brekk eller knus kapslene.
- Tilsett 3 ml væske i beholderen eller den perorale sprøyten Vent 10 minutter til kapselskallet (ytre overflate) går i oppløsning, og rør eller rist deretter blandingen i 3 minutter til kapslene er fullstendig oppløst.
 - Hvis du bruker en peroral sprøyte, må du sette hetten på sprøyten, ta ut stampelet og bruke en annen sprøyte eller kalibrert dråpeteller for å tilsette væsken i den første sprøyten og deretter sette stampelet tilbake før blanding.
- Administrer hele innholdet i beholderen eller den perorale sprøyten. Suspensjonen kan administreres fra beholderen direkte i munnen, eller fra den perorale sprøyten direkte i munnen eller via sonde.
- Tilsett deretter ytterligere 2 ml væske i beholderen, eller bruk en annen sprøyte eller dråpeteller, virvle eller rist og administrer. Gjenta dette trinnet minst to ganger og til det ikke er noen synlige rester, for å sikre at alt legemidlet er inntatt.

Merk: Forlikelighet er bekreftet for polypropylenssprøyter og for matesonder med minst 5 ch diameter (polyvinylklorid- eller polyuretanslange), minst 6 ch diameter (silikonslange) og opptil 16 ch diameter for polyvinylklorid-, polyuretan- eller silikonslanger.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Lenvima 4 mg harde kapsler

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

Lenvima 10 mg harde kapsler

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mai 2015

Dato for siste fornyelse: 20. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LENVIMA 4 mg harde kapsler
lenvatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én hard kapsel inneholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1002/001 (Pakningsstørrelse på 30 harde kapsler)
EU/1/15/1002/003 (Pakningsstørrelse på 60 harde kapsler)
EU/1/15/1002/004 (Pakningsstørrelse på 90 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

LENVIMA 4 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 4 mg harde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LENVIMA 10 mg harde kapsler
lenvatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én hard kapsel inneholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1002/002 (Pakningsstørrelse på 30 harde kapsler)
EU/1/15/1002/005 (Pakningsstørrelse på 60 harde kapsler)
EU/1/15/1002/006 (Pakningsstørrelse på 90 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

LENVIMA 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

LENVIMA 10 mg harde kapsler
lenvatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

LENVIMA 4 mg harde kapsler LENVIMA 10 mg harde kapsler lenvatinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva LENVIMA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker LENVIMA
3. Hvordan du bruker LENVIMA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer LENVIMA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva LENVIMA er og hva det brukes mot

Hva LENVIMA er

LENVIMA er et legemiddel som inneholder virkestoffet lenvatinib. Det brukes til å behandle progressiv eller langtkommen skjoldbruskkjertelkreft hos voksne når behandling med radioaktivt jod ikke har bidratt til å stanse sykdommen.

LENVIMA kan også brukes alene til å behandle leverkreft (*hepatocellulært karsinom*) hos voksne som ikke tidligere er blitt behandlet med andre kreftlegemidler som sirkulerer med blodstrømmen. Pasienter får LENVIMA hvis kreften har spredt seg fra leveren eller ikke kan fjernes med kirurgi.

LENVIMA kan også brukes sammen med et annet kreftlegemiddel som kalles pembrolizumab til å behandle langtkommen kreft i livmorslimhinnen (*endometriekarsinom*) hos voksne der kreften har spredt seg etter å ha tidligere blitt behandlet med et annet kreftlegemiddel som passerer gjennom blodstrømmen og ikke kan tas ut ved kirurgi eller strålebehandling.

Hvordan LENVIMA virker

LENVIMA blokkerer virkningen av proteiner kalt tyrosinkinaser (RTK). Disse proteinene er involvert i utvikling av nye blodårer som forsyner cellene med oksygen og næring som bidrar til celledvekst. Disse proteinene kan finnes i store mengder i kreftceller. Ved å blokkere disse proteinene kan LENVIMA gjøre at kreftcellene formerer seg saktere og svulsten vokser langsommere, og bidra til å stoppe blodforsyningen som kreftcellene trenger.

2. Hva du må vite før du bruker LENVIMA

Bruk ikke LENVIMA dersom:

- du er allergisk overfor lenvatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du ammer (se avsnittet nedenfor om Prevensjon, graviditet og amming).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker LENVIMA dersom du:

- har høyt blodtrykk
- er en kvinne som kan bli gravid (se avsnittet nedenfor om Prevensjon, graviditet og amming)
- har hatt hjerteproblemer eller slag
- har lever- eller nyreproblemer
- nylig har gjennomgått kirurgi eller strålebehandling
- trenger å gjennomgå en kirurgisk prosedyre. Legen din kan vurdere å stoppe LENVIMA hvis du skal gjennomgå en større kirurgisk prosedyre, fordi LENVIMA kan ha innvirkning på sårheling. LENVIMA kan gjenopptas når såret heler tilfredstillende.
- er over 75 år
- tilhører en annen avstamning enn europeisk eller asiatisk
- veier mindre enn 60 kg
- har hatt unormale forbindelser (kjent som fistler) mellom forskjellige organer i kroppen eller fra et organ til huden
- har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse av blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen.
- har eller har hatt smerter i munnen, tennene og/eller kjeven, hevelse eller sår i munnen, nummenhet eller følelse av at kjeven er tung, eller at en tann løsner. Du kan bli bedt om å gjennomføre en tannlegekontroll før du starter med LENVIMA ettersom det er rapportert om beinskade i kjeven (osteonekrose) hos pasienter som behandles med LENVIMA. Hvis du må utføre en invasiv tannbehandling eller tannkirurgi, skal du fortelle tannlegen at du blir behandlet med LENVIMA, særlig hvis du også får eller har fått injeksjoner av bisfosfonater (som brukes til å behandle eller forhindre beinlidelser).
- får eller har fått legemidler som brukes til å behandle osteoporose (antiresorptive legemidler) eller kreftlegemidler som endrer dannelsen av blodkar (såkalte angiogenesehemmere), ettersom risikoen for beinskade i kjeven kan øke.

Før du bruker LENVIMA kommer legen kanskje til å utføre noen prøver, for eksempel for å sjekke blodtrykk og lever- eller nyrefunksjonen og for å se om du har lave nivåer av salter og høye nivåer av tyreoidestimulerende hormon i blodet. Legen din vil diskutere resultatene av disse prøvene med deg og avgjøre om du kan bruke LENVIMA. Du kan måtte få tilleggsbehandling med andre legemidler, ta en lavere dose av LENVIMA eller utvise ekstra forsiktighet på grunn av økt risiko for bivirkninger.

Snakk med lege før du bruker LENVIMA dersom du ikke er sikker.

Tilstander du bør se etter

Under kreftbehandlingen din, kan nedbrytningen av tumorceller lekke stoffer inn i blodet som kan føre til en samling komplikasjoner kalt tumorlysesyndrom (TLS). Dette kan føre til forandringer i nyrene og kan være livstruende. Legen din vil overvåke deg og kan gi deg behandling for å redusere risikoen. Snakk med legen umiddelbart dersom du opplever tegn på TLS (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).

Barn og ungdom

LENVIMA er for tiden ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og LENVIMA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også urtemidler og reseptfrie legemidler.

Prevensjon, graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Bruk svært effektiv prevensjon mens du tar dette legemidlet, og i minst én måned etter avsluttet behandling, dersom du kan blir gravid. Du skal bruke en barrieremetode, som pessar eller kondom, i tillegg til p-piller dersom du har sex under behandling med LENVIMA. Dette er fordi det er ukjent om LENVIMA kan redusere effekten av p-piller.

- Bruk ikke LENVIMA hvis du planlegger å bli gravid under behandlingen. Dette fordi det kan skade barnet alvorlig.
- Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du behandles med LENVIMA. Legen vil hjelpe deg med å bestemme om du skal fortsette behandlingen.
- Du må ikke amme hvis du bruker LENVIMA. Dette fordi legemidlet går over i morsmelk og kan føre til alvorlig skade hos barnet som ammes.

Kjøring og bruk av maskiner

LENVIMA kan forårsake bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis du er svimmel eller trett.

3. Hvordan du bruker LENVIMA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Skjoldbruskkjertelkreft

- Den anbefalte dosen av LENVIMA er vanligvis 24 mg én gang daglig (2 kapsler på 10 mg og 1 kapsel på 4 mg).
- Dersom du har alvorlige lever- eller nyreproblemer, er den anbefalte dosen 14 mg én gang daglig (1 kapsel på 10 mg og 1 kapsel på 4 mg).
- Legen kan redusere dosen hvis du har problemer med bivirkninger.

Leverkreft

- Den anbefalte dosen av LENVIMA avhenger av hvilken kroppsvekt du har når du først starter behandlingen. Dosen er vanligvis på 12 mg én gang daglig (3 kapsler på 4 mg) hvis du veier 60 kg eller mer, og 8 mg én gang daglig (2 kapsler på 4 mg) hvis du veier under 60 kg.
- Legen kan redusere dosen hvis du har problemer med bivirkninger.

Livmorkreft

- Den anbefalte dosen av LENVIMA er 20 mg én gang daglig (2 kapsler på 10 mg), i kombinasjon med pembrolizumab. Pembrolizumab gis av legen som en injeksjon i venen, enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke.
- Legen kan redusere dosen hvis du har problemer med bivirkninger.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- Du kan ta kapslene med eller uten mat.
- Ikke åpne kapslene. Da unngår du eksponering for innholdet i kapselen.
- Svelg kapslene hele med vann. Hvis du ikke kan svelge kapslene hele, kan en væskeblanding tilberedes med vann, eplejuice eller melk. Væskeblandingen kan gis gjennom munnen eller gjennom en sonde. Hvis den gis gjennom en sonde, skal væskeblandingen tilberedes med vann. Hvis væskeblandingen ikke brukes på tidspunktet den tilberedes, kan den oppbevares i en tildekket beholder og må oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 24 timer. Rist væskeblandingen i 30 sekunder etter at den er tatt ut av kjøleskapet. Hvis væskeblandingen ikke brukes innen 24 timer etter tilberedning, skal den kastes.

Tilberedning og administrering av væskeblandingen:

- Legg hele kapsler, tilsvarende den foreskrevne dosen (opptil 5 kapsler), i en liten beholder (som rommer ca. 20 ml (4 ts)) eller en sprøyte til bruk via munnen (20 ml); ikke knus eller brekk kapslene.
- Tilsett 3 ml væske i beholderen eller sprøyten. Vent 10 minutter til kapselskallet (den ytre overflaten) er oppløst, og rør eller rist deretter blandingen i 3 minutter til kapslene er helt oppløst.
 - Hvis væskeblandingen tilberedes i en sprøyte til bruk via munnen, må du sette hetten på sprøyten, ta ut stampelet og bruke en annen sprøyte eller dråpeteller til å

tilsette væsken i den første sprøyten, og deretter sette stempelet tilbake før blanding.

- Drikk væskeblandingen fra beholderen eller bruk sprøyte til bruk via munnen til å innta væskeblandingen direkte i munnen eller gjennom en matesonde.
- Tilsett deretter ytterligere 2 ml væske i beholderen, eller bruk en annen sprøyte til bruk via munnen eller dråpeteller, virvle eller rist og innta væskeblandingen. Gjenta dette trinnet minst to ganger og til det ikke er igjen synlige tegn på blandingen, for å sikre at alt legemidlet er tatt.
- Ta kapslene til omtrent samme tid hver dag.

Hvor lenge du skal ta LENVIMA

Du skal vanligvis fortsette å ta dette legemidlet så lenge du har nytte av det.

Dersom du tar for mye av LENVIMA

Dersom du tar for mye av LENVIMA, må du rådføre deg med lege eller apotek umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta LENVIMA

Du skal ikke ta dobbel dose (to doser på samme tid) som erstatning for en glemt dose.

Hva du skal gjøre hvis du glemmer å ta dosen, avhenger av hvor lenge det er til neste dose.

- Hvis det er 12 timer eller mer til neste dose: ta den glemte dosen så snart du husker det. Ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose: hopp over den glemte dosen. Ta deretter neste dose til vanlig tid.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger - du kan trenge medisinsk akuttbehandling:

- nummenhet eller svakhet på én side av kroppen, sterk hodepine, krampeanfall, forvirring, talevansker, synsforandringer eller svimmelhet – dette kan være tegn på et slag, blødning i hjernen eller hjernens respons på en alvorlig blodtrykksøkning.
- smerter eller trykk i brystet, smerter i armene, ryggen, nakken eller kjeven, kortpustethet, rask eller uregelmessig puls, hosting, blåaktig farge på leppene eller fingrene, kraftig tretthet – dette kan være tegn på et hjerteproblem, en blodpropp i lungene eller lekkasje av luft fra lungene til brystet, slik at lungene ikke kan fylles med luft.
- sterke smerter i magen (bukhulen) – dette kan skyldes et hull i tarmen eller en fistel (et hull i tarmen med forbindelse til andre deler av kroppen eller huden via en rørliknende passasje).
- svart, tjæreaktig eller blodig avføring eller opphosting av blod – dette kan være tegn på indre blødninger.
- gul hud eller gulfarge på det hvite i øynene (gulsott) eller søvnighet, forvirring, dårlig konsentrasjon – dette kan være tegn på problemer med leveren.
- diaré, kvalme og oppkast – dette er svært vanlige bivirkninger som kan bli alvorlige hvis de gjør at du blir dehydrert, noe som kan medføre nyresvikt. Legen din kan gi deg legemidler for å redusere disse bivirkningene.
- smerter i munnen, tennene og/eller kjeven, hevelse eller sår i munnen, nummenhet eller følelse av at kjeven er tung, eller at en tann løsner - dette kan være tegn på beinskade i kjeven (osteonekrose).
- kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfall, grumsete/uklar urin og tretthet. Disse symptomene kan være komplikasjoner som skyldes nedbrytningsprodukter fra døende kreftceller og er kjent som tumorlysesyndrom (TLS).

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av bivirkningene over.

Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet når det gis alene:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- høyt eller lavt blodtrykk
- nedsatt matlyst eller vekttap
- kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré, magesmerter, fordøyelsesproblemer
- kronisk tretthet eller svakhet
- hes stemme
- hevelse i bena
- utslett
- tørr, sår eller betent munn, smaksforstyrrelser
- smerter i ledd eller muskler
- svimmelhet
- håravfall
- blødninger (vanligvis neseblødning, men også andre typer blødning, som blod i urinen, blåmerker, blødning fra tannkjøttet eller tarmveggen)
- søvnvansker
- endringer i urinprøver for protein (høyt) og urinveisinfeksjoner (hyppigere vannlating og smerter ved vannlating)
- hodepine
- ryggsmarter
- rødhet, sårhet og hevelser i huden på hender og føtter (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (tretthet, vektøkning, forstoppelse, frysninger, tørr hud)
- endringer i blodprøveresultater for kaliumnivå (lavt) og kalsiumnivå (lavt)
- reduksjon i antallet hvite blodceller
- endringer i blodprøveresultater for leverfunksjonen
- lavt nivå av blodplater i blodet som kan føre til blåmerker og problemer med sårheling
- endringer i blodprøveresultater for magnesium (lavt), kolesterol (høyt) og skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (høyt)
- endringer i blodprøveresultater for nyrefunksjon og nyresvikt
- økning i lipase og amylase (fordøyelsesenzymer)

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- tap av kroppsvæske (dehydrering)
- hjertebank
- tørr hud, tykkere og kløende hud
- oppblåsthet eller gass i tarmen
- hjerteproblemer eller blodpropper i lungene (pustevansker, brystsmerter) eller andre organer
- leversvikt
- søvnighet, forvirring, dårlig konsentrasjon, tap av bevissthet som kan være tegn på leversvikt
- uvelhet
- betennelse i galleblæren
- hjerneslag
- fistel i endetarmsåpningen (en liten kanal som dannes mellom endetarmsåpningen og huden rundt)
- hull (perforasjon) i magen eller tarmene

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- smertefull infeksjon eller irritasjon ved endetarmsåpningen
- hjernedrypp
- leverskade
- sterke smerter i øvre, venstre side av magen (bukhulen) som kan være forbundet med feber, frysninger, kvalme og oppkast (miltinfarkt)

- betennelse i bukspyttkjertelen
- problemer med sårheling
- beinskade i kjeven (osteonekrose)
- tykktarmsbetennelse (kolitt)
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres i binyrene

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Tumorlysesyndrom (TLS)

Ikke kjent (følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av LENVIMA, men hyppigheten de forekommer med er ikke kjent)

- andre typer fistler (en unormal forbindelse mellom forskjellige organer i kroppen eller mellom huden og en underliggende struktur som svelg og lufrør). Symptomer vil avhenge av hvor fistelen befinner seg. Rådfør deg med legen dersom du merker nye eller uvanlige symptomer som hoste ved svelging.
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner).

Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet når det gis i kombinasjon med pembrolizumab:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- endringer i urinprøver for protein (høyt) og urinveisinfeksjoner (hyppigere vannlating og smerter ved vannlating)
- lavt nivå av blodplater i blodet som kan føre til blåmerker og problemer med sårheling
- reduksjon i antallet hvite blodceller
- reduksjon i antallet røde blodceller
- underaktiv skjoldbruskkjertel (tretthet, vektøkning, forstoppelse, frysninger, tørr hud) og endringer i blodprøveresultater for skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (høyt)
- overaktiv skjoldbruskkjertel (symptomene kan omfatte høy puls, svette og vekttap)
- endringer i blodprøveresultater for kalsiumnivåer (lavt)
- endringer i blodprøveresultater for kaliumnivåer (lavt)
- endringer i blodprøveresultater for kolesterolnivåer (høyt)
- endringer i blodprøveresultater for magnesiumnivåer (lavt)
- nedsatt matlyst eller vekttap
- svimmelhet
- hodepine
- rygg smerter
- tørr, sår eller betent munn, smaksforstyrrelser
- blødninger (vanligvis neseblødning, men også andre typer blødning, som blod i urinen, blåmerker, blødning fra tannkjøttet eller tarmveggen)
- høyt blodtrykk
- hes stemme
- kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré, magesmerter
- økning i amylase (fordøyelsesenzym)
- økning i lipase (fordøyelsesenzym)
- endringer i blodprøveresultater for leverfunksjon
- endringer i blodprøveresultater for nyrefunksjon
- rødhet, sårhet og hevelser i huden på hender og føtter (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom)
- utslett
- smerter i ledd eller muskler
- kronisk tretthet eller svakhet
- hevelse i bena

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- tap av kroppsvæske (dehydrering)
- søvnvansker
- hjertebank
- lavt blodtrykk
- blodpropper i lungene (pustevansker, brystmerter)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- oppblåsthet eller gass i tarmen
- fordøyelsesproblemer
- betennelse i galleblæren
- håravfall
- nyresvikt
- uvelhet
- tykktarmsbetennelse (kolitt)
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres i binyrene
- hull (perforasjon) i magen eller tarmene

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- hodepine, forvirring, anfall og synsforstyrrelser
- tegn på slag, inkludert følelseløshet eller svakhet på den ene siden av kroppen, alvorlig hodepine, anfall, forvirring, vanskeligheter med å snakke, synsforstyrrelser eller svimmelhet
- hjernedrypp
- tegn på hjerteproblemer, inkludert brystmerter eller trykk i brystet, smerter i armene, ryggen, nakken eller kjeven, kortpustethet, rask eller uregelmessig puls, hoste, blåaktig farge på lepper eller fingre og kronisk tretthet
- alvorlige pustevansker og brystmerter, forårsaket av lekkasje av luft fra lungene inn i brystet, slik at lungene ikke kan fylles med luft
- smertefull infeksjon eller irritasjon ved endetarmsåpningen
- fistel i endetarmsåpningen (en liten kanal som dannes mellom endetarmsåpningen og huden rundt)
- leversvikt eller tegn på leverskade, inklusiv gul hud eller gulfarge på det hvite i øynene (gulsott) eller søvnighet, forvirring, dårlig konsentrasjon
- tørr hud, tykkere og kløende hud
- problemer med sårheling

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Tumorlysesyndrom (TLS)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer LENVIMA

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver blisterpakning etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av LENVIMA

- Virkestoff er lenvatinib.
 - LENVIMA 4 mg harde kapsler: - Én hard kapsel inneholder 4 mg lenvatinib (som mesilat).
 - LENVIMA 10 mg harde kapsler: - Én hard kapsel inneholder 10 mg lenvatinib (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er kalsiumkarbonat, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, talkum. Kapselskallet inneholder hypromellose, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172). Trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid (E172), kaliumhydroksid, propylenglykol.

Hvordan LENVIMA ser ut og innholdet i pakningen

- 4 mg kapsel har en gulrød kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 4 mg" på kapselbunnen.
- 10 mg kapsel har en gul kapselbunn og gulrød kapseltopp, ca. 14,3 mm lang, merket med svart blekk med "C" på kapseltoppen og "LENV 10 mg" på kapselbunnen.
- Kapslene leveres i blisterpakninger av polyamid/aluminium/PVC med gjennomtrykksfoliedeksel av aluminium i esker med 30, 60 eller 90 harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444
(Vokietija)

България

Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: +371 67450497

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.