

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lenvatinib Avansor 4 mg hårda kapslar
Lenvatinib Avansor 10 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lenvatinib Avansor 4 mg hårda kapslar

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

Lenvatinib Avansor 10 mg hårda kapslar

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Lenvatinib Avansor 4 mg hårda kapslar

Hårda kapslar av storlek 4 (ca. 14.3 mm) med ljusbrun ogenomskinlig underdel och ett ljusbrunt ogenomskinligt lock. Underdelen är märkt med "L7VB" och "4".

Lenvatinib Avansor 10 mg hårda kapslar

Hårda kapslar av storlek 4 (ca. 14.3 mm) med klargul ogenomskinlig underdel och ett ljusbrunt ogenomskinligt lock. Underdelen är märkt med "L7VB" och "10".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Differentierad sköldkörtelcancer (DTC)

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

Levercellskarcinom (HCC)

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

Endometriecancer (EC)

Lenvatinib Avansor, i kombination med pembrolizumab, är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad eller recidiverande endometriecancer (EC) med sjukdomsprogression under eller efter

tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

Dosering

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

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

Differentierad sköldkörtelcancer (DTC)

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

Dosjustering och utsättning vid DTC

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

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

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

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

Levercellskarcinom

Rekommenderad daglig dos av lenvatinib är 8 mg (två 4 mg kapslar) en gång dagligen för patienter med kroppsvikt < 60 kg och 12 mg (tre 4 mg kapslar) en gång dagligen för patienter med kroppsvikt ≥ 60 kg. Dosjusteringarna baseras enbart på observerade biverkningar och inte på förändringar i

kroppsvikt under behandlingen. Den dagliga dosen ska modifieras vid behov enligt dos-/biverkningarshanteringsplanen.

Dosjusteringar och utsättning vid HCC

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

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

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

Endometrie cancer (EC)

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

Se produktresumén till pembrolizumab för ytterligare doseringsinformation.

Dosjusteringar och utsättning vid EC

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

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

Tabell 4 Biverkningar som kräver dosjustering av lenvatinib			
Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Dosreducering och återupptagning av lenvatinib
Hypertoni	Grad 3 (trots optimal blodtryckssänkande behandling)	Avbryt	Minskar till grad 0, 1 eller 2. Se detaljerad vägledning i tabell 5 i avsnitt 4.4.
	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte.
Proteinuri	≥ 2 g/24 timmar	Avbryt	Minskar till under 2 g/24 timmar.
Nefrotiskt syndrom	-----	Sätt ut	Återuppta inte.
Nedsatt njurfunktion eller njursvikt	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4*	Sätt ut	Återuppta inte.
Nedsatt hjärtfunktion	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.
	Grad 4	Sätt ut	Återuppta inte.
Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS)	Alla grader	Avbryt	Överväg återupptagande med reducerad dos om minskning till grad 0–1.
Levertoxicitet	Grad 3	Avbryt	Minskar till grad 0–1 eller som före behandling.

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

Särskilda populationer

DTC

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

HCC

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

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

Patienter med hypertoni

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

DTC

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

HCC

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

EC

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

DTC

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

HCC

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

EC

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

Äldre population

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lenvatinib för barn i åldern 2 till <18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Lenvatinib ska inte ges till barn under 2 års ålder av säkerhetsmässiga skäl som identifierats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Etnicitet

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

Administreringssätt

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

Lenvatinib-kapslarna kan sväljas hela med vatten. Hos patienter med svårigheter att svälja ska andra preparat med lenvatinib användas.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib och har vanligtvis uppstått tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.8). Blodtrycket (BT) ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och, om det är känt att patienterna är hypertensiva, ska de stå på en fast dos av blodtryckssänkande behandling i minst en vecka före behandling med lenvatinib. Allvarliga komplikationer av dåligt kontrollerad hypertoni, inklusive aortadissektion, har rapporterats. Tidig upptäckt och effektiv hantering av hypertoni är viktigt för att minimera behovet av behandlingsuppehåll och dosreduktioner av lenvatinib. Behandling med antihypertensiva medel ska påbörjas så snart förhöjt blodtryck bekräftats. BT ska kontrolleras efter en veckas behandling med lenvatinib, sedan varannan vecka under de första två månaderna och därefter en gång i månaden. Valet av blodtryckssänkande behandling ska individualiseras efter patientens kliniska tillstånd och följa gängse klinisk praxis. Hos tidigare normotensiva patienter ska monoterapi med ett läkemedel tillhörande någon klass av antihypertensiva medel påbörjas när förhöjt blodtryck observeras. Hos patienter som redan får blodtryckssänkande läkemedel kan dosen av det aktuella medlet vid behov ökas eller ett eller flera medel tillhörande en annan klass av antihypertensiva medel läggas till. Vid behov hanteras hypertoni enligt rekommendationer i tabell 5.

Tabell 5 Rekommenderad hantering av hypertoni

Blodtrycksnivå (BT)	Rekommenderad åtgärd
Systoliskt BT ≥ 140 mmHg upp till <160 mmHg eller diastoliskt BT ≥ 90 mmHg upp till <100 mmHg	Fortsätt med lenvatinib och påbörja blodtryckssänkande behandling om sådan inte redan ges. ELLER Fortsätt med lenvatinib och öka dosen av pågående blodtryckssänkande behandling eller påbörja ytterligare blodtryckssänkande behandling.
Systoliskt BT ≥ 160 mmHg eller diastoliskt BT ≥ 100 mmHg trots optimal blodtryckssänkande behandling	1. Ge inte lenvatinib. 2. När systoliskt BT ≤ 150 mmHg, diastoliskt BT ≤ 95 mmHg och patienten har stått på en fast dos av blodtryckssänkande behandling i minst

	48 timmar återupptas behandling med lenvatinib i reducerad dos (se avsnitt 4.2).
Livshotande konsekvenser (malign hypertoni, neurologiska bortfallssymtom eller hypertonisk kris)	Omedelbar åtgärd är indicerat. Sätt ut lenvatinib och påbörja lämplig medicinsk behandling.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

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

Proteinuri

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

Levertoxicitet

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

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

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

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

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

Njursvikt och nedsatt njurfunktion

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

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

Diarré

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

Nedsatt hjärtfunktion

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

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

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

Arteriella tromboembolier

Arteriella tromboembolier (cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack och myokardinfarkt) har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib (se avsnitt 4.8). Lenvatinib har inte studerats hos patienter som har haft en arteriell tromboemboli under de föregående sex månaderna och ska därför användas med försiktighet hos sådana patienter. Behandlingsbeslut måste fattas baserat på en bedömning av den enskilda patientens nytta/risk. Lenvatinib ska sättas ut efter en arteriell trombotisk händelse.

Kvinnor i fertil ålder

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

Blödning

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

trakeoesofageala fistlar. Fall med dödlig intrakraniell blödning har rapporterats hos vissa patienter med eller utan hjärnmetastaser. Blödning på andra ställen än hjärnan (t.ex. trakea, intraabdominellt, lunga) har också rapporterats. Ett fall av levertumörblödning med dödlig utgång har rapporterats hos en patient med HCC.

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

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

Gastrointestinal perforation och fistelbildning

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

Icke-gastrointestinal fistel

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

Förlängning av QT-intervall

Förlängning av QT/QTc-intervallet har rapporterats i högre frekvens hos patienter som behandlades med lenvatinib än hos patienter som behandlades med placebo (se avsnitt 4.8). Elektrokardiogram ska kontrolleras före behandlingsstart och regelbundet under behandlingen hos alla patienter med särskild uppmärksamhet hos dem med kongenitalt långt QT-syndrom, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier och hos dem som tar läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet, inklusive antiarytmika av klass Ia och III. Lenvatinib bör undvikas i händelse av att förlängt QT-intervall > 500 ms utvecklas. Lenvatinib ska återupptas med en reducerad dos när QTc-förlängning förbättras till < 480 ms eller som före behandling.

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

Försämrad suppression av tyreostimulerande hormon/nedsatt sköldkörtelfunktion

Hypotyreos har rapporterats hos patienter som behandlas med lenvatinib (se avsnitt 4.8). Sköldkörtelfunktionen bör övervakas innan insättande av behandling med lenvatinib och regelbundet

under hela behandlingen. Hypotyreos bör behandlas enligt medicinsk standardpraxis för att upprätthålla eutyreoidism.

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

Sårläkningskomplikationer

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

Osteonekros i käken

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

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

Tumörlyssyndrom (TLS)

Lenvatinib kan orsaka TLS som kan vara dödlig. Riskfaktorer för TLS innefattar men är inte begränsade till hög tumörbelastning, befintlig nedsatt njurfunktion och uttorkning. Dessa patienter ska noggrant övervakas och behandlas såsom kliniskt indicerat, och profylaktisk hydrering ska övervägas.

Särskilda populationer

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

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

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på lenvatinib

Kemoterapeutiska medel

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

Effekt av lenvatinib på andra läkemedel

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

Orala preventivmedel

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

DTC

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

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

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

HCC

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

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

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

EC

Säkerheten för lenvatinib i kombination med pembrolizumab har utvärderats hos 530 patienter med avancerad EC som fick 20 mg lenvatinib en gång dagligen och 200 mg pembrolizumab var tredje vecka. De vanligaste (förekom hos ≥ 20 % av patienterna) biverkningarna var hypertoni (63 %), diarré (57 %), hypotyreos (56 %), illamående (51 %), minskad aptit (47 %), kräkningar (39 %), trötthet (38 %), viktninskning (35 %), artralgi (33 %), proteinuri (29 %), förstoppning (27 %), huvudvärk (27 %), urinvägsinfektion (27 %), dysfoni (25 %), buksmärta (23 %), asteni (23 %), palmoplantar erytrodysestesi (23 %), stomatit (23 %), anemi (22 %) och hypomagnesemi (20 %).

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

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

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

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

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

Frekvenserna definieras som:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib^s		
Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Infektioner och infestationer		
Mycket vanliga	Urinvägsinfektion	Urinvägsinfektion
Mindre vanliga	Perineal abscess	Perineal abscess
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Trombocytopeni ^{a,‡} Lymfopeni ^{a,‡} Leukopeni ^{a,‡} Neutropeni ^{a,‡}	Trombocytopeni ^{a,‡} Lymfopeni ^{a,‡} Leukopeni ^{a,‡} Neutropeni ^{a,‡} Anaemia
Mindre vanliga	Mjältinfarkt	
Endokrina systemet		
Mycket vanliga	Hypotyreos Förhöjd nivå av tyreoidastimulerande hormon i blod ^{*,‡}	Hypotyreos Förhöjd nivå av tyreoidastimulerande hormon i blod [*] Hypertyreos
Vanliga		Binjuresvikt
Mindre vanliga	Binjuresvikt	
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	Hypokalcemi ^{*,‡} Hypokalemi [‡] Hyperkolesterolemi ^{b,‡} Hypomagnesemi ^{b,‡} Viktminskning Minskad aptit	Hypokalcemi ^{*,‡} Hypokalemi [‡] Hyperkolesterolemi ^{b,‡} Hypomagnesemi ^{b,‡} Viktminskning Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering	Dehydrering
Sällsynta	Tumörlyssyndrom [†]	Tumörlyssyndrom [†]
Psykiska störningar		
Mycket vanliga	Sömnlöshet	
Vanliga		Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi
Vanliga	Cerebrovaskulär händelse [†]	
Mindre vanliga	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Monopares Transitorisk ischemisk attack	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Cerebrovaskulär händelse [†] Monopares Transitorisk ischemisk attack
Hjärtat		
Vanliga	Myokardinfarkt ^{c,†} Hjärtsvikt Förlängt QT-intervall på EKG Minskad ejektionsfraktion	Förlängt QT-intervall på EKG
Mindre vanliga		Myokardinfarkt ^{c,†} Hjärtsvikt Minskad ejektionsfraktion
Blodkärl		
Mycket vanliga	Blödning ^{d,*,†} Hypertoni ^{e,*} Hypotoni	Blödning ^{d,*,†} Hypertoni ^{e,*}

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib^s		
Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Vanliga		Hypotoni
Ingen känd frekvens	Aneurysmer och arteriella dissektioner	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket vanliga	Dysfoni	Dysfoni
Vanliga	Lungemboli [†]	Lungemboli [†]
Mindre vanliga	Pneumotorax	Pneumotorax
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Diarré Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f Kräkningar Illamående Oral inflammation ^g Oral smärta ^h Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet Förhöjt lipas [‡] Förhöjt amylas [‡]	Diarré Gastrointestinal smärta och buksmärta ^f Kräkningar Illamående Oral inflammation ^g Oral smärta ^h Förstoppning Muntorrhet Förhöjt lipas Förhöjt amylas [‡]
Vanliga	Analfistel Flatulens Gastrointestinal perforation	Pankreatit ⁱ Flatulens Dyspepsi Kolit Gastrointestinal perforation
Mindre vanliga	Pankreatit ⁱ Kolit	Analfistel
Lever och gallvägar		
Mycket vanliga	Förhöjd bilirubinnivå i blod j, ^{*,‡} Hypoalbuminemi ^{j,*‡} Förhöjd nivå av alaninaminotransferas ^{*,‡} Förhöjd nivå av aspartataminotransferas ^{*,‡} Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod [‡] Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas [‡]	Förhöjd bilirubinnivå i blod j, ^{*,‡} Hypoalbuminemi ^{j,*‡} Förhöjd nivå av alaninaminotransferas ^{*,‡} Förhöjd nivå av aspartataminotransferas ^{*,‡} Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod [‡]
Vanliga	Leversvikt ^{k,*,†} Hepatisk encefalopati ^{l,*,†} Onormal leverfunktion Kolecystit	Kolecystit Onormal leverfunktion Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas
Mindre vanliga	Hepatocellulär skada/hepatit ^m	Leversvikt ^{k,*,†} Hepatisk encefalopati ^{l,†} Hepatocellulär skada/hepatit ^m
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Palmoplantar erytrodysestesi Utslag Alopeci	Palmoplantar erytrodysestesi Utslag
Vanliga	Hyperkeratos	Alopeci
Mindre vanliga		Hyperkeratos

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib[§]		
Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med pembrolizumab
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga	Ryggsmärta Artralgi Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletala smärta	Ryggsmärta Artralgi Myalgi Extremitetssmärta
Vanliga		Muskuloskeletala smärta
Mindre vanliga	Osteonekros i käken	
Njurar och urinvägar		
Mycket vanliga	Proteinuri* Förhöjd kreatininnivå i blod [‡]	Proteinuri* Förhöjd kreatininnivå i blod [‡]
Vanliga	Njursvikt ^{n,*,†} Nedsatt njurfunktion* Förhöjd ureanivå i blod	Njursvikt ^{n,*,†}
Mindre vanliga	Nefrotiskt syndrom	Nedsatt njurfunktion* Förhöjd ureanivå i blod
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Trötthet Asteni Perifert ödem	Trötthet Asteni Perifert ödem
Vanliga	Sjukdomskänsla	Sjukdomskänsla
Mindre vanliga	Försämrad läkning	Försämrad läkning
Ingen känd frekvens	Icke-gastrointestinal fistel ^o	

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

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

†: Innefattar fall med dödlig utgång.

‡: Frekvensen bygger på laboratoriedata.

Följande termer har kombinerats:

a: Trombocytopeni omfattar trombocytopeni och minskat trombocytantal. Neutropeni omfattar neutropeni och minskat neutrofilantal. Leukopeni omfattar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar. Lymfopeni omfattar lymfopeni och minskat lymfocytantal.

b: Hypomagnesemi omfattar hypomagnesemi och minskad magnesiumnivå i blod. Hyperkolesterolemi omfattar hyperkolesterolemi och ökad kolesterolnivå i blod.

c: Myokardinfarkt omfattar myokardinfarkt och akut myokardinfarkt.

d: Omfattar alla typer av blödningar.

Blödningar som förekom hos minst 5 patienter med DTC var: epistaxis, hemoptys, hematuri, kontusion, hematokesi, tandkötsblödning, petekier, lungblödning, rektalblödning, blod i urinen, hematoma, vaginalblödning.

Blödningar som förekom hos minst 5 patienter med HCC var: epistaxis, hematuri, tandkötsblödning, hemoptys, blödning i esofagusvaricer, hemorrojdblödning, munblödning, rektalblödning och övre gastrointestinal blödning.

Blödning som förekom hos minst 5 patienter med EC var: vaginal blödning.

e: Hypertoni omfattar: hypertoni, hypertonisk kris, ökat diastoliskt blodtryck, ortostatisk hypertoni och ökat blodtryck.

f: Gastrointestinal smärta och buksmärta omfattar: magbesvär, buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken, ömhet i buken, epigastriska besvär och gastrointestinal smärta.

g: Oral inflammation omfattar: aftös stomatit, aftös ulceration, yttligt sår i tandköttet, ulceration i tandköttet, blåsor i munnens slemhinna, stomatit, glossit, sår i munnen och slemhinneinflammation.

h: Oral smärta omfattar: oral smärta, glossodyn, ömmande tandkött, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta och obehag i tungan.

i: Pankreatit omfattar: pankreatit och akut pankreatit.

j: Förhöjd bilirubinnivå i blod omfattar: hyperbilirubinemi, förhöjd bilirubinnivå i blod, gulsot och förhöjd nivå av konjugerat bilirubin. Hypoalbuminemi omfattar hypoalbuminemi och minskad nivå av albumin i blod.

k: Leversvikt omfattar: leversvikt, akut leversvikt och kronisk leversvikt.

l: Hepatisk encefalopati omfattar: hepatisk encefalopati, leverkoma, metabolisk encefalopati och encefalopati.

m: Hepatocellulär skada och hepatit omfattar: läkemedelsinducerad leverskada, leversteatos och kolestatisk leverskada.

n: Fall av njursvikt omfattar: akut prerenal njursvikt, njursvikt, akut njursvikt, akut njurskada och renal tubulär nekros.

o: Icke-gastrointestinal fistel omfattar fall med fistlar som förekommer utanför magsäcken och tarmarna såsom trakeala fistlar, trakeoesofageala fistlar, esofagusfistlar, fistlar i de kvinnliga könsorganen och kutana fistlar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypertoni (se avsnitt 4.4)

DTC

I den pivotala fas 3-prövningen SELECT (se avsnitt 5.1) rapporterades hypertoni (omfattande hypertoni, hypertonisk kris, ökat diastoliskt blodtryck och ökat blodtryck) hos 72,8 % av de patienter som behandlades med lenvatinib och 16,0 % av patienterna i den placebobehandlade gruppen. Mediantiden till debut var 16 dagar hos patienter som behandlades med lenvatinib. Biverkningar av grad 3 eller högre (inklusive en biverkning av grad 4) förekom hos 44,4 % av de patienter som behandlades med lenvatinib jämfört med 3,8 % av de placebobehandlade patienterna. I majoriteten av fallen försvann eller avtog biverkningarna efter behandlingsuppehåll eller dosreduktion, vilket skedde hos 13,0 % respektive 13,4 % av patienterna. Hos 1,1 % av patienterna ledde hypertoni till permanent utsättning av behandling.

HCC

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

EC

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

Proteinuri (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

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

Njursvikt och nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

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

Nedsatt hjärtfunktion (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

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

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

DTC

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

HCC

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

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

EC

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

Levertoxicitet (se avsnitt 4.4)

DTC

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

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

HCC

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

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

EC

I fas 3-studien studie 309 (se avsnitt 5.1) rapporterades levertoxicitet hos 33,7 % av de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna och biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 12,1 % av

patienterna. Mediantiden till debut var 56,0 dagar. Uppehåll, dosreduktion och utsättning av lenvatinib inträffade hos 5,2 %, 3,0 % respektive 1,2 % av patienterna.

Arteriella tromboembolier (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

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

EC

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

Blödning (se avsnitt 4.4)

DTC

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

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

HCC

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

I flera kliniska prövningar där 1 327 patienter fick lenvatinib som monoterapi för andra indikationer än HCC rapporterades blödning av grad ≥ 3 eller högre hos 2 % av patienterna, tre patienter (0,2 %) hade

blödning av grad 4 och åtta patienter (0,6 %) hade en biverkning av grad 5 omfattande arteriell blödning, hemorragisk stroke, intrakraniell blödning, intrakraniell tumörblödning, hematemes, melena, hemoptys och tumörblödning.

EC

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

Hypokalcemi (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

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

Gastrointestinal perforation och fistelbildning (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

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

Icke-gastrointestinal fistel (se avsnitt 4.4)

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

Förlängning av QT-intervall (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

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

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

DTC

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

HCC

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

EC

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

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

Diarré (se avsnitt 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

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

Pediatrik population

I de pediatrika studierna 207, 216, 230 och 231 (se avsnitt 5.1) överensstämde den övergripande säkerhetsprofilen för lenvatinib som enda läkemedel eller i kombination med antingen ifosfamid och etoposid eller everolimus med den säkerhetsprofil som har observerats hos vuxna som behandlas med lenvatinib. Hos patienter med recidiverande/refraktärt osteosarkom rapporterades pneumotorax med en högre frekvens än den frekvens som har observerats hos vuxna med DTC, HCC, RCC och EC. I studie 207 förekom pneumotorax hos 6 patienter (10,9 %) som behandlades med lenvatinib som enda läkemedel och hos 7 patienter (16,7 %) som behandlades med lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid. Totalt avbröt 2 patienter studiebehandlingen på grund av pneumotorax. I studie 230 rapporterades pneumotorax hos totalt 14 patienter (11 patienter [28,2 %] som behandlades med lenvatinib plus ifosfamid och etoposid, och 3 patienter [7,7 %] som behandlades med ifosfamid och etoposid). I studie 216 rapporterades pneumotorax hos 3 patienter (4,7 %) med Ewings sarkom, rabdomyosarkom (RMS) och Wilms tumör; alla 3 patienter hade lungmetastaser vid baslinjen. I studie 231 rapporterades pneumotorax hos 7 patienter (5,5 %) med spolcellssarkom, odifferentierat sarkom, rabdomyosarkom, malign perifer nervskidetumör, synovialt sarkom, spolcellskarcinom samt malign benbildande fibromyxoid tumör; alla 7 patienter hade lungmetastaser eller primär sjukdom i bröstorgsväggen eller pleurahålan vid baslinjen. I studierna 216, 230 och 231 var det ingen patient som avbröt studiebehandlingen på grund av pneumotorax. Förekomsten av pneumotorax verkade huvudsakligen vara förknippad med lungmetastaser och underliggande sjukdom.

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

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

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

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

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

Andra särskilda populationer

Äldre

DTC

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

HCC

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

EC

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

Kön

DTC

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

HCC

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

Etniskt ursprung

DTC

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

HCC

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

EC

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

Hypertoni före behandling

DTC

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

Nedsatt leverfunktion

DTC

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

HCC

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

Nedsatt njurfunktion

DTC

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

HCC

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

Patienter med kroppsvikt <60 kg

DTC

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Symtom och behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

I syngena modeller av mustumörer ledde behandling med lenvatinib i kombination med en monoklonal anti-PD-1-antikropp till minskade nivåer av tumörassocierade makrofager, ökade nivåer

av aktiverade cytotoxiska T-celler och större antitumöraktivitet jämfört med någon av behandlingarna ensamt.

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

Verkningsmekanismen för hypotyreoidism är inte helt klarlagd.

Klinisk effekt

Radiojodrefraktär differentierad sköldkörtelcancer

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

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

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

Mediantiden till första dosreduktion var 2,8 månader. Mediantiden till objektiv respons var 2,0 (95 % KI: 1,9; 3,5) månader. Av de patienter som fick fullständig eller partiell respons på lenvatinib observerades dock att 70,4 % utvecklade responsen vid eller inom 30 dagar med dosen 24 mg. Analysen av total överlevnad stördes av det faktum att placebobehandlade försökspersoner med bekräftad sjukdomsprogression hade valmöjligheten att gå över till öppen behandling med lenvatinib.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan behandlingsgrupperna vid tidpunkten för den primära effektanalysen (HR=0,73; 95 % KI: 0,50; 1,07; p=0,1032). Mediantiden för total överlevnad (OS) hade inte uppnåtts varken för gruppen med lenvatinib eller ”cross-over” gruppen med placebo.

Tabell 7 Effektnresultat hos DTC-patienter		
	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Progressionsfri överlevnad (PFS)^a		
Antal progressioner eller dödsfall (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Riskkvot (99 % KI) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
P-värde ^b	< 0,0001	
Patienter som hade fått 0 tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling (%)		
Antal progressioner eller dödsfall	195 (74,7)	104 (79,4)
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	76	88
Riskkvot (95 % KI) ^{b,c}	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Patienter som hade fått 1 tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling (%)		
Antal progressioner eller dödsfall	66 (25,3)	27 (20,6)
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	31	25
Riskkvot (95 % KI) ^{b,c}	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Objektiv responsfrekvens^a		
Antal objektiva responders (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 % KI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
P-värde ^b	< 0,0001	
Antal fullständiga responders	4	0
Antal partiella responders	165	2
Mediantid till objektiv respons ^d , månader (95 % KI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Responsduration ^d , månader, median (95 % KI)	NE (16,8; NE)	NE (NE, NE)
Total överlevnad		
Antal dödsfall (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediantid för OS i månader (95 % KI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Riskkvot (95 % KI) ^{b, e}	0,73 (0,50; 1,07)	
P-värde ^{b, e}	0,1032	

KI, konfidensintervall; NE, ej uppskattbar; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad; RPSFT, Rank Preserving Structural Failure Time-modell; VEGF/VEGFR, vaskulär endotelial tillväxtfaktor/vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor.

a: Oberoende radiologisk granskning.

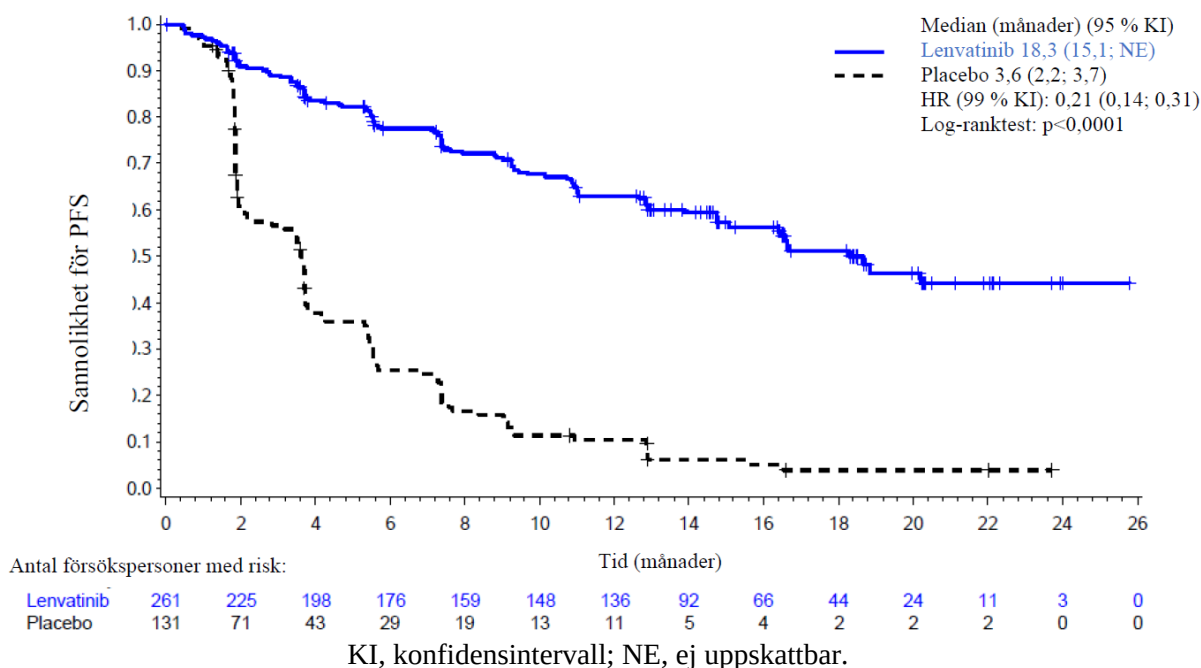
b: Stratifierades efter region (Europa mot Nordamerika mot övriga), åldersgrupp (≤65 år mot >65 år) och tidigare VEGF-/VEGFR-riktad behandling (0 mot 1).

c: Uppskattades med Cox proportionella riskmodell.

d: Uppskattades med hjälp av Kaplan-Meiers metod; 95 % KI konstruerades med en generaliserad metod av Brookmeyer och Crowley hos patienter med bästa totala respons av fullständig respons eller partiell respons.

e: Inte justerad för överkorsningseffekt.

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



Levercellskarcinom

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

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

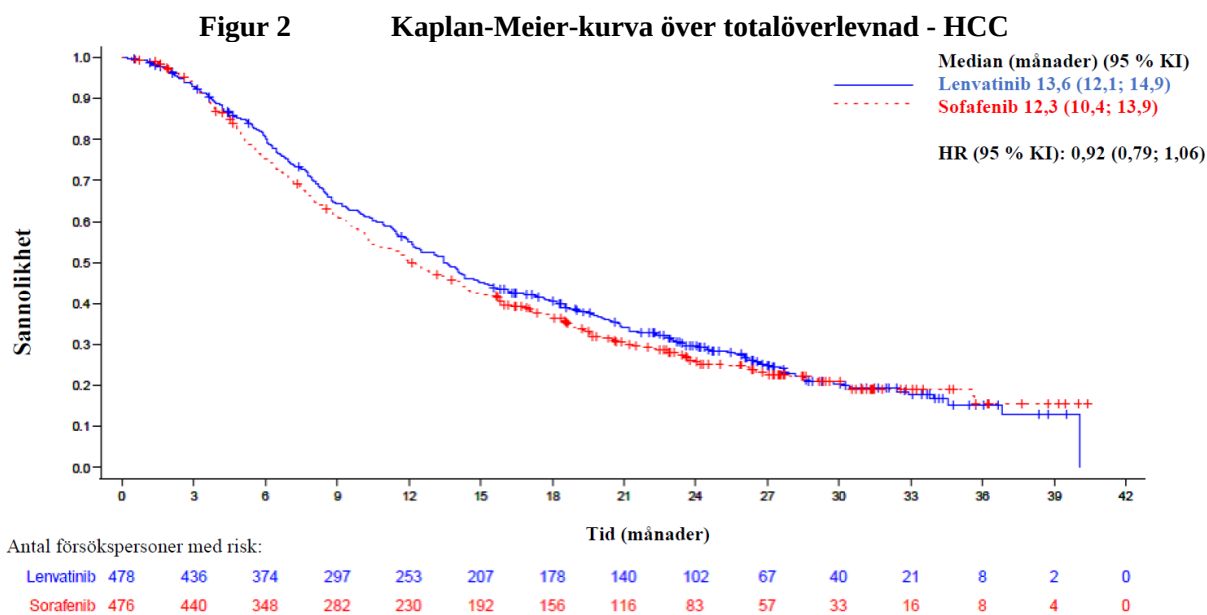
Patienterna tilläts delta om de hade en leverfunktionsstatus motsvarande Child-Pugh klass A och Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 eller 1. Patienterna tilläts inte delta om de hade fått tidigare systemisk cancerbehandling för framskridet/icke resektabelt HCC eller någon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

- Demografi och sjukdomskaraktäristika före behandlingsstart var jämförbar mellan lenvatinibgruppen och sorafenibgruppen och redovisas nedan för samtliga 954 randomiserade patienter:
- Medianålder: 62 år
- Män: 84 %
- Vita: 29 %, asiater: 69 %, svarta eller afroamerikaner: 1,4 %
- Kroppsvikt: < 60 kg: 31 %, 60–80 kg: 50 %, > 80 kg: 19 %
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) på 0: 63 %, ECOG PS på 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- Etiologi: hepatit B (50 %), hepatit C (23 %), alkohol (6 %)
- Frånvaro av makroskopisk portvensinvasion (MPVI): 79 %
- Frånvaro av MPVI, extrahepatisk tumörspridning (EHS) eller båda: 30 %
- Bakomliggande cirros (enligt oberoende granskning av bilddiagnostik): 75 %
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-stadium B: 20 %; BCLC-stadium C: 80 %

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

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

Tabell 8 Effektnätresultat från REFLECT-studien vid HCC				
Effektparameter	Riskkvot^{a, b} (95 % KI)	P-värde ^d	Median (95 % KI) ^e	
			Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	Ej tillämpligt	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Procentandelar (95 % KI)	
ORR^{c, f, g} (mRECIST)	Ej tillämpligt	< 0,00001	41 % (36 %; 45 %)	12 % (9 %; 15 %)
Databrytpunkt: 13 nov 2016.				
a	Riskkvot (HR) för lenvatinib jämfört med sorafenib, baserad på en Cox-modell som omfattar behandlingsgrupp som en faktor.			
b	Stratifierat efter region (Region 1: Asien-Stillahavsområdet, Region 2: väst), makroskopisk portvensinvasion eller extrahepatisk spridning eller båda (ja, nej), ECOG PS (0, 1) och kroppsvikt (< 60 kg, ≥ 60 kg).			
c	Resulten baseras på bekräftad och icke-bekräftad respons.			
d	P-värde för jämförelsen av lenvatinib med sorafenib ("superiority test").			
e	Kvartilerna uppskattades med hjälp av Kaplan-Meiers metod och 95 % KI uppskattades med en generaliserad metod av Brookmeyer och Crowley.			
f	Responsfrekvens (fullständig eller partiell respons)			
g	Enligt retrospektiv analys av oberoende radiologisk granskning. Mediandurationen av den objektiva responsen var 7,3 (95 % KI 5,6; 7,4) månader i lenvatinibarmen och 6,2 (95 % KI 3,7; 11,2) månader i sorafenibarmen.			



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

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

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

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

Endometrieccancer

Effekten av lenvatinib i kombination med pembrolizumab undersöktes i studie 309, en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad multicenterstudie av patienter med avancerad EC som hade behandlats med minst en tidigare platinabaserad kemoterapiregim i någon behandlingsform, bland annat som neoadjuvanta och adjuvanta behandlingar. Deltagarna fick upp till två platinainnehållande behandlingar, förutsatt att en gavs som neoadjuvant eller adjuvant behandling. I studien uteslöts patienter med endometriellt sarkom (inklusive carcinosarkom) och patienter med en aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression. Randomiseringen stratifierades efter MMR-status (felparningsreparation) (dMMR eller pMMR [inte dMMR]) med hjälp av ett validerat IHC-test. pMMR-stratumet stratifierades ytterligare efter ECOG-funktionsstatus, geografisk region och historik av bäckenstrålning. Patienterna randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsgrupper:

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

Behandlingen med lenvatinib och pembrolizumab fortgick fram till sjukdomsprogression, (verifierad av BICR (Blinded Independent Central Review) i enlighet med kriterierna för RECIST v. 1.1), oacceptabel toxicitet eller, efter högst 24 månader med pembrolizumab-behandling.

Kombinationsbehandlingen tilläts efter sjukdomsprogression verifierad med RECIST v. 1.1, om den behandlande läkaren ansåg att patienten hade klinisk nytta och om behandlingen tolererades. Totalt 121/411 (29 %) av de lenvatinib- och pembrolizumabbehandlade patienterna fick fortsatt studiebehandling efter RECIST-definierad sjukdomsprogression. Behandlingslängden efter progression var 2,8 månader i median. Bedömning av tumörstatus utfördes var 8:e vecka.

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

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

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

Effektresultaten för MMR-subgrupper överensstämde med de övergripande studieresultaten.

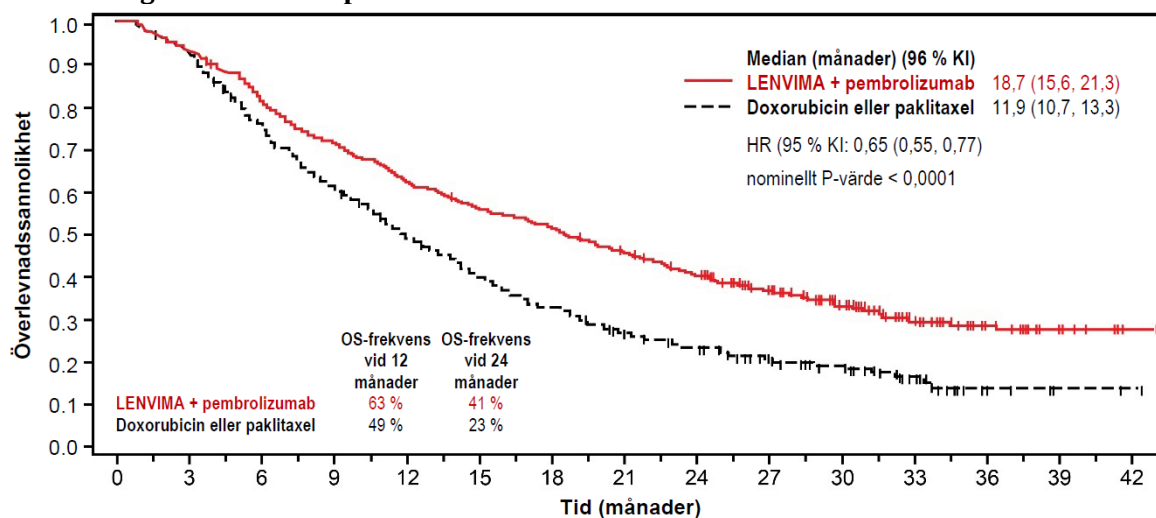
Den förspecifierade OS-slutanalysen med ca 16 månaders ytterligare uppföljning efter interimanalysen (med en övergripande medianuppföljningstid på 14,7 månader [intervall: 0,3 till 43,0 månader]) utfördes utan justering för multiplicitet. Effektresultaten i populationen i stort sammanfattas i tabell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

Tabell 9 Effektresultat för endometrieccancer i studie 309		
Effektmått	Lenvatinib med pembrolizumab N = 411	Doxorubicin eller paklitaxel N = 416
OS		
Antal (%) patienter med händelse	276 (67 %)	329 (79 %)
Median i månader (95 % KI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Riskkvot ^a (95 % KI)	0,65 (0,55, 0,77)	
P-värde ^b	< 0,0001	
PFS^d		
Antal (%) patienter med händelse	281 (68 %)	286 (69 %)
Median i månader (95 % KI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Riskkvot ^a (95 % KI)	0,56 (0,47, 0,66)	

Tabell 9 Effektnät för endometrie-cancer i studie 309

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

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

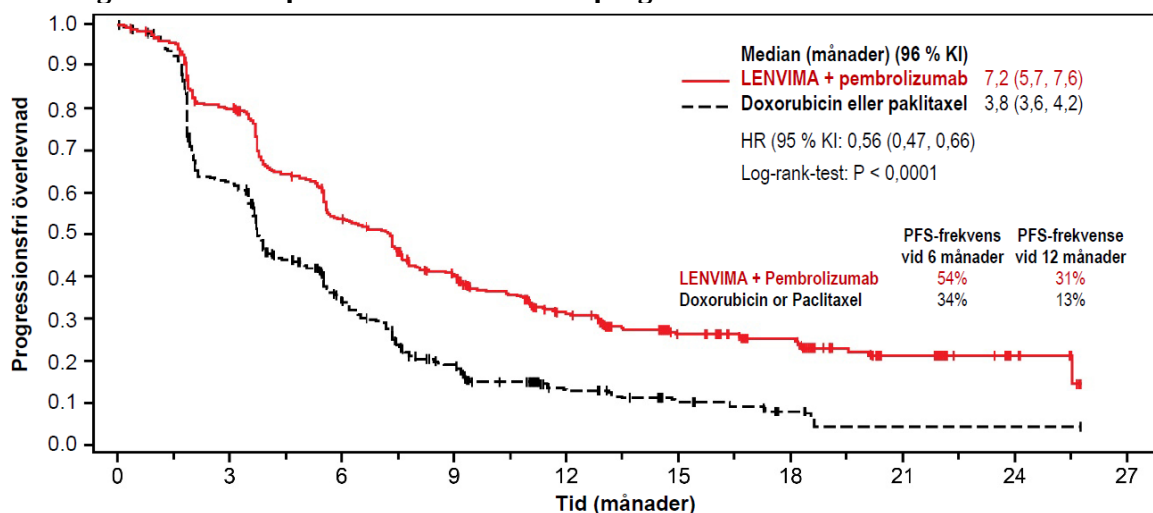


Antal försökspersoner med risk:

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

*Baserat på den protokollspecificerade slutanalysen

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



Antal försökspersoner med risk:

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

Förlängning av QT-intervallet

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

Pediatrik population

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

Pediatrika studier

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

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

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

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

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

OLIE-studien (studie 230) var en öppen fas 2-, multicenter-, randomiserad, kontrollerad studie av patienter (i åldrarna 2 till ≤ 25 år) med recidiverande eller refraktärt osteosarkom. Totalt 81 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 (78 behandlades med 39 i varje arm) till 14 mg/m² lenvatinib i kombination med 3 000 mg/m² ifosfamid och 100 mg/m² etoposid (arm A) eller 3 000 mg/m² ifosfamid och 100 mg/m² etoposid (arm B). Ifosfamid och etoposid administrerades intravenöst på dag 1 till 3 i varje 21-dagarscykel under maximalt 5 cykler. Behandling med lenvatinib var tillåten tills RECIST v. 1.1-definierad sjukdomsprogression enligt verifiering genom blindad oberoende central granskning (BICR) eller oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST 1.1 genom BICR. Prövningen visade ingen statistiskt signifikant skillnad i median-PFS: 6,5 månader (95 % KI: 5,7, 8,2) för lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid jämfört med 5,5 månader (95 % KI: 2,9, 6,5) för ifosfamid och etoposid (HR = 0,54 [95 % KI: 0,27, 1,08]). Studie 230 saknade tillräcklig statistisk styrka för att visa en statistiskt signifikant skillnad i OS. I analysen vid studiens avslut var HR 0,93 % (95 % KI: 0,53, 1,62) för jämförelsen av lenvatinib i kombination med ifosfamid och etoposid jämfört med ifosfamid och etoposid, med en median-OS på 12,4 månader (95 % KI 10,4, 19,8) respektive 17,2 månader (95 % KI 11,1 22,3) och en medianuppföljningstid på 24,1 månad respektive 29,5 månader.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Lenvatinib absorberas snabbt efter oral administrering med $t_{\max}$ som normalt observeras mellan 1 och 4 timmar efter dosering. Mat påverkar inte absorptionsgraden, men sänker absorptionshastigheten. När lenvatinib administreras tillsammans med mat till friska försökspersoner är maximala plasmakoncentrationer fördröjda med 2 timmar. Absolut biotillgänglighet har inte bestämts hos människa; data från en massbalansstudie tyder dock på att den är i storleksordningen 85 %. Lenvatinib visade god oral biotillgänglighet hos hund (70,4 %) och apa (78,4 %).

Distribution

Bindningen av lenvatinib till humana plasmaproteiner *in vitro* är hög och varierade mellan 98 % och 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Denna bindning skedde främst till albumin med mindre bindning till α 1-syraglykoprotein och γ -globulin.

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

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

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

Metabolism

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

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

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

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

In vitro-studier av transportörer

För följande transportörer, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 och BSEP, uteslöt kliniskt relevant hämning baserat på en brytpunkt på $IC_{50} > 50 \times C_{\max, obunden}$.

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

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

Eliminering

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosproportionalitet och ackumulering

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

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

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Ålder, kön, vikt, etnicitet

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Gentoxicitet

Lenvatinib var inte gentoxiskt.

Karcinogenicitetsstudier med lenvatinib har inte utförts.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

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

Administrering av lenvatinib under organogenes resulterade i embryofetalitet och teratogenicitet hos råttor (yttre och skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) vid den högsta tolererade humana dosen och hos kanin (yttre, visceral eller skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på kroppsytta; mg/m²) vid den högsta tolererade humana dosen. Dessa fynd indikerar att lenvatinib har en teratogen potential, sannolikt relaterad till den farmakologiska aktiviteten hos lenvatinib som antiangiogenetiskt medel.

Lenvatinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor.

Toxicitetsstudier på juvenila djur

Mortalitet var den dosbegränsande toxiciteten hos juvenila råttor hos vilka dosering påbörjades dag 7 eller 21 efter födelsen och observerades vid exponeringar som var 125 respektive 12 gånger lägre jämfört med exponeringen vid vilken mortalitet observerades hos vuxna råttor, vilket tyder på en ökad känslighet för toxicitet med avtagande ålder. Därför kan mortalitet tillskrivas komplikationer relaterade till primära duodenalsår med möjligt bidrag från ytterligare toxiciteter i omogna målorgan.

Toxiciteten var mer uttalad hos yngre råttor (dosering påbörjades dag 7 efter födelsen) jämfört med dem hos vilka dosering påbörjades dag 21 efter födelsen och mortalitet och vissa toxiciteter observerades tidigare hos de juvenila råttorna vid 10 mg/kg jämfört med vuxna råttor vid samma dosnivå. Tillväxthämning, sekundär fördröjning av fysisk utveckling och lesioner som ansågs bero på farmakologiska effekter (framtänder, lårben [epifyseal tillväxtplatta], njurar, binjuror och duodenum) observerades också hos juvenila råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Natriumvätekarbonat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Talk

Kapselhölje

Hypromellos

Svart järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid

Tryckfärg

Shellack

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En kartong innehåller 30, 60 eller 90 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/Al blisterförpackningar eller 30x1, 60x1 eller 90x1 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/Al endos blisterförpackningar.

En kartong innehåller 30, 60 eller 90 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/PE/Al blisterförpackningar med torkämne eller 30x1, 60x1 eller 90x1 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/PE/Al endos blisterförpackningar med torkämne.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Teknikvägen 14
02150 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 65695
10 mg: 65696

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-08-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-28