

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palarccio 4 mg hårda kapslar

Palarccio 10 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Palarccio 4 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lenvatinibbesilat motsvarande 4 mg lenvatinib.

Palarccio 10 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller lenvatinibbesilat motsvarande 10 mg lenvatinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel).

Palarccio 4 mg hårda kapslar

Hård kapsel storlek 4 (cirka 14,3 mm lång) med en gulbrun ogenomskinlig under- och överdel, präglad med "L7VB" över "4".

Palarccio 10 mg hårda kapslar

Hård kapsel storlek 4 (cirka 14,3 mm lång) med en gul ogenomskinlig underdel och en gulbrun ogenomskinlig överdel, präglad med "L7VB" över "10".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palarccio är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerat njurcellskarcinom (Renal Cell Carcinoma, RCC):

- i kombination med pembrolizumab, som första linjens behandling (se avsnitt 5.1).
- i kombination med everolimus efter en tidigare VEGF-riktad (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Palarccio i kombination med pembrolizumab som första linjens behandling

Rekommenderad dos av lenvatinib är 20 mg (två 10 mg-kapslar) 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. Den dagliga dosen av lenvatinib ska justeras efter behov enligt dos-/toxicitetshanteringsplanen. Lenvatinib-behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller intolerabel toxicitet inträffar. Pembrolizumab-behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller intolerabel toxicitet inträffar eller tills den maximala behandlingstiden enligt vad som anges för pembrolizumab uppnås.

Se produktresumén för pembrolizumab för fullständig information om dosering med pembrolizumab.

Palarccio i kombination med everolimus som andra linjens behandling

Rekommenderad daglig dos av lenvatinib är 18 mg (en 10 mg-kapsel och två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen i kombination med 5 mg everolimus en gång dagligen. Den dagliga dosen av lenvatinib och, vid behov, everolimus ska justeras efter behov enligt dos-/toxicitetshanteringsplanen.

Se produktresumén för everolimus för fullständig information om everolimusdosering.

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

Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta erhålls eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Dosjustering och utsättning av lenvatinib

Hantering av vissa biverkningar kan kräva behandlingsuppehåll, dosjustering eller utsättning av lenvatinib (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 förbättrats till grad 0 till 1 eller utgångspunkten.

Optimal medicinsk behandling av illamående, kräkningar och diarré bör påbörjas innan lenvatinib-dosen reduceras eller behandlingsuppehåll görs. Gastrointestinal toxicitet ska behandlas aktivt för att minska risken för utveckling av nedsatt njurfunktion eller njursvikt (se avsnitt 4.4).

För biverkningar som antas vara förknippade med lenvatinib (se tabell 2), vid upphörande/förbättring av en biverkan till grad 0 till 1 eller utgångspunkten, ska behandlingen återupptas med en reducerad dos av lenvatinib enligt förslag i tabell 1.

Tabell 1 Dosjusteringar av rekommenderad daglig lenvatinibdos^a

	Lenvatinibdos i kombination med pembrolizumab	Lenvatinibdos i kombination med everolimus
Rekommenderad daglig dos	20 mg (två 10 mg-kapslar) oralt en gång dagligen	18 mg (en 10 mg-kapsel + två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen
Första dosreduktion	14 mg (en 10 mg-kapsel + en 4 mg-kapsel) oralt en gång dagligen	14 mg (en 10 mg-kapsel + en 4 mg-kapsel) oralt en gång dagligen
Andra dosreduktion	10 mg (en 10 mg-kapsel) oralt en gång dagligen	10 mg (en 10 mg-kapsel) oralt en gång dagligen
Tredje dosreduktion	8 mg (två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen	8 mg (två 4 mg-kapslar) oralt en gång dagligen

^a Det finns begränsade data om doser under 8 mg.

När lenvatinib används i kombination med pembrolizumab ska det ena läkemedlet eller båda läkemedlen avbrytas vid behov. Om nödvändigt ska dosering med lenvatinib avbrytas tillfälligt, sänkas eller sätts ut. Om pembrolizumab behöver avbrytas tillfälligt eller sätts ut ska det göras enligt instruktionerna i produktresumén för pembrolizumab. Inga dosreduktioner rekommenderas för pembrolizumab.

För biverkningar som antas vara förknippade med everolimus ska behandlingen avbrytas, reduceras till dosering varannan dag eller sätts ut (se produktresumén för everolimus angående rekommenderade dosjusteringar vid specifika biverkningar).

För biverkningar som antas vara förknippade med både lenvatinib och everolimus ska dosen av lenvatinib reduceras (se tabell 1) innan dosen av everolimus reduceras.

Alla behandlingar ska sättas ut vid livshotande reaktioner (t.ex. grad 4) med undantag för avvikande laboratorievärden som inte bedöms vara livshotande, vilka ska behandlas som svåra biverkningar (t.ex. grad 3).

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

Tabell 2 Biverkningar som kräver dosjusteringar av lenvatinib

Biverkning	Svårighetsgrad	Åtgärd	Reducera dosen och fortsätt med lenvatinib
Hypertoni	Grad 3 (trots optimal behandling mot hypertoni)	Avbryt	Förbättras till grad 0, 1 eller 2. Se detaljerad vägledning i tabell 3 i avsnitt 4.4.
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Proteinuri	≥2 g/24 timmar	Avbryt	Förbättras till under 2 g / 24 timmar
Nefrotiskt syndrom	-----	Sätt ut	Fortsätt inte
Nedsatt njurfunktion eller njursvikt	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten
	Grad 4*	Sätt ut	Fortsätt inte
Nedsatt hjärtfunktion	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
PRES/RPLS	Oavsett grad	Avbryt	Överväg att återuppta behandlingen med reducerad dos om symtomen förbättras till grad 0-1
Levertoxicitet	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten
	Grad 4*	Sätt ut	Fortsätt inte
Arteriell tromboemboli	Oavsett grad	Sätt ut	Fortsätt inte
Blödning	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Perforation eller fistel i magtarmkanalen	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkt
	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Icke-gastrointestinal fistel	Grad 4	Sätt ut	Fortsätt inte
Förlängt QT-intervall	>500 ms	Avbryt	Förbättras till <480 ms eller till utgångspunkten
Diarré	Grad 3	Avbryt	Förbättras till grad 0-1 eller utgångspunkten

	Grad 4 (trots medicinsk behandling)	Sätt ut	Fortsätt inte
--	-------------------------------------	---------	---------------

*Avvikande laboratorieresultat av grad 4 som bedöms vara icke-livshotande kan behandlas som svåra biverkningar (t.ex. grad 3)

Särskilda populationer

För information om klinisk erfarenhet av behandlingskombinationen lenvatinib och pembrolizumab, se avsnitt 4.8.

Patienter i åldern ≥ 65 år med hypertoni eller nedsatt njurfunktion före behandling verkar ha sämre tolerabilitet för lenvatinib (se avsnitt 4.8).

Det finns inga tillgängliga data för kombinationen lenvatinib och everolimus för majoriteten av särskilda populationer. Följande information är härledd från klinisk erfarenhet av lenvatinib som monoterapi hos patienter med differentierad sköldkörtelcancer (DTC; se produktresumén för lenvatinib indicerat för differentierat sköldkörtelcancer, levercellskarcinom och endometriecancer).

Alla patienter, förutom de med kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion (se nedan), ska påbörja behandlingen med den rekommenderade dosen på 20 mg lenvatinib dagligen med pembrolizumab eller 18 mg lenvatinib med 5 mg everolimus en gång dagligen enligt vad som är indicerat, varefter dosen ska justeras ytterligare baserat på 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

Det finns begränsade data om kombinationen 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 svårt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion är den rekommenderade startdosen av lenvatinib 10 mg en gång dagligen. Se produktresumén för pembrolizumab för information om dosering till patienter med nedsatt leverfunktion. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Kombinationen ska endast användas av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion om den förväntade nyttan överväger risken (se avsnitt 4.8).

Det finns inga tillgängliga data för kombinationen lenvatinib och everolimus hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen justering av startdosen av kombinationen behövs baserat på leverfunktion hos patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion är den rekommenderade startdosen 10 mg lenvatinib en gång dagligen i kombination med den dos everolimus som rekommenderas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion i produktresumén för everolimus. Ytterligare dosjusteringar kan vara nödvändiga baserat på individuell tolerabilitet. Kombinationen ska endast användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion om den förväntade nyttan överstiger risken (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdosen behövs baserat på njurfunktion hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är den rekommenderade startdosen 10 mg lenvatinib en gång dagligen. Se produktresumén för pembrolizumab eller everolimus 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 därför rekommenderas inte användning av lenvatinib hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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).

Etniskt ursprung

Ingen justering av startdosen behövs baserat på etnicitet (se avsnitt 5.2). Data som finns tillgängliga för närvarande anges i avsnitt 4.8.

Kroppsvikt under 60 kg

Ingen dosjustering av startdosen krävs baserat på kroppsvikt. Det finns begränsade data tillgängliga för behandling med lenvatinib i kombination med everolimus för patienter med en kroppsvikt under 60 kg med njurcellskarcinom (RCC) (se avsnitt 4.8).

Funktionsstatus

Patienter med ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) aktivitetsstatus på 2 eller högre uteslöts från RCC studie 205 (se avsnitt 5.1). Patienter med en KPS-funktionsstatus (Karnofsky Performance Status) på <70 uteslöts ur studie 307 (CLEAR). Nyttar-riskförhållandet hos dessa patienter har inte utvärderats.

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. För patienter med sväljsvårigheter, som inte kan svälja de hårda kapslarna, bör andra läkemedel som innehåller lenvatinib användas.

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 ska vara väl kontrollerat före behandling med lenvatinib och, om det är känt sedan tidigare att patienterna har hypertoni, ska de behandlas med 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. Blodtrycket ska kontrolleras efter en veckas behandling med lenvatinib, sedan varannan vecka under de första två månaderna och därefter en gång i månaden. Valet av blodtryckssänkande behandling ska individualiseras efter patientens kliniska tillstånd och följa gängse klinisk praxis. Hos tidigare normotoniska patienter ska monoterapi med ett läkemedel tillhörande någon klass av antihypertensiva medel påbörjas när förhöjt blodtryck observeras. Hos patienter som redan står på blodtryckssänkande behandling 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 3.

Tabell 3 Rekommenderad hantering av hypertoni

Blodtrycksnivå	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.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor 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.

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.

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. Försiktighet bör iakttas hos patienter som får läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, eftersom det ger en potentiellt högre risk för akut njursvikt vid kombinationsbehandling. 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).

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 hjärtdekompensation, 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, Hypertoni). Hos patienter med tecken eller symtom på PRES kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Levertoxicitet

De leverrelaterade biverkningar som oftast rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib omfattar ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas och ökning av bilirubin i blod. Leversvikt och akut hepatit ($<1\%$; se avsnitt 4.8) har rapporterats hos patienter som behandlats med lenvatinib. Fall av leversvikt rapporterades i allmänhet hos patienter med progressiva levermetastaser. Leverfunktionstester ska kontrolleras innan behandling påbörjas, sedan varannan vecka under de första två månaderna och därefter en gång i månaden under behandling. Vid levertoxicitet kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

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

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.

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 i hjärnan (t.ex. trakea, intraabdominellt, lunga) har också rapporterats.

Vid blödning kan dosavbrott, dosjusteringar eller utsättande krävas (se avsnitt 4.2, tabell 2).

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 strålbehandling. Vid gastrointestinal perforation eller fistel kan behandlingsuppehåll, dosjusteringar eller utsättning av lenvatinib vara nödvändig (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 sår läkningsprocessen 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 hos alla patienter med speciell uppmärksamhet på 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 ska inte ges om förlängning av

QT-intervallet på över 500 ms utvecklas. Lenvatinib-behandlingen ska återupptas med en reducerad dos när QTc-förlängningen förbättras till <480 ms eller som före behandling.

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi ökar risken för förlängning av QT-intervallet och därför ska elektrolytavvikelser kontrolleras och korrigeras hos alla patienter innan behandling påbörjas. Regelbunden kontroll av EKG och elektrolyter (magnesium, kalium och kalcium) bör övervägas under behandling. Kalciumnivåerna i blodet ska kontrolleras minst en gång per månad och kalcium ska ersättas vid behov under behandling med lenvatinib. Lenvatinibdosen ska avbrytas eller dosjusteras vid behov beroende på svårighetsgrad, förekomst av EKG-förändringar och bestående hypokalcemi.

Försämrad suppression av tyreoidestimulerande hormon/nedsatt sköldkörtelfunktion

Hypotyreos har rapporterats hos patienter som behandlas med lenvatinib (se avsnitt 4.8). Sköldkörtelfunktionen ska kontrolleras innan initiering av och regelbundet under hela behandlingen med lenvatinib. Hypotyreos ska behandlas enligt sedvanlig medicinsk praxis för att bibehålla normal sköldkörtelstatus.

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.

Diarré

Diarré har rapporterats frekvent hos patienter som behandlats med lenvatinib och uppstår vanligtvis tidigt i behandlingen (se avsnitt 4.8). Omedelbar medicinsk behandling av diarré ska inledas för att förebygga dehydrering. Lenvatinib ska sättas ut vid bestående diarré av grad 4 trots läkemedelsbehandling.

Sårläkningskomplikationer

Inga formella studier har genomförts av effekten av lenvatinib vid sårläkning. Nedsatt sårläkning 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 sårläkning.

Osteonekros i käken

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

Invasiva tandingrepp 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 tandingrepp 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 noga övervakas och behandlas såsom kliniskt indicerat, och profylaktisk hydrering ska övervägas.

Särskilda populationer

Det finns begränsade data på patienter av annat etniskt ursprung än kaukasiskt 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.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård 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. Hos patienter med RCC påverkades dessutom inte farmakokinetiken för lenvatinib i någon signifikant utsträckning av samtidig administrering av everolimus.

Effekt av lenvatinib på andra läkemedel

CYP3A4-substrat

En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie (DDI) av cancerpatienter visade att plasmakoncentrationerna av midazolam (ett känsligt CYP3A- och P-gp-substrat) inte ändrades vid förekomst av lenvatinib. Hos patienter med RCC påverkades dessutom inte farmakokinetiken för everolimus i någon signifikant utsträckning av samtidig administrering 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

Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida och använda en mycket effektiv preventivmetod 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 bröstmjölks. 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

Säkerhetsprofilen för lenvatinib bygger på poolade data från 497 RCC-patienter som behandlades med lenvatinib i kombination med pembrolizumab, inklusive studie 307 (CLEAR); poolade data från 623 RCC-patienter som behandlades med lenvatinib i kombination med everolimus; 458 DTC-patienter och 496 HCC-patienter som behandlades med lenvatinib som monoterapi.

Lenvatinib i kombination med pembrolizumab vid RCC

Säkerhetsprofilen för lenvatinib i kombination med pembrolizumab bygger på data från 497 RCC-patienter. De vanligaste rapporterade biverkningarna (förekom hos ≥ 30 % av patienterna) var diarré (61,8 %), hypertoni (51,5 %), trötthet (47,1 %), hypotyreos (45,1 %), minskad aptit (42,1 %), illamående (39,6 %), stomatit (36,6 %), proteinuri (33,0 %), dysfoni (32,8 %) och artralgi (32,4 %).

De vanligaste svåra (grad ≥ 3) biverkningarna (≥ 5 %) var hypertoni (26,2 %), förhöjt lipas (12,9 %), diarré (9,5 %), proteinuri (8,0 %), förhöjt amylas (7,6 %), viktninskning (7,2 %) och trötthet (5,2 %).

Utsättning av lenvatinib, pembrolizumab eller båda läkemedlen på grund av en biverkan inträffade hos 33,4 % av patienterna; 23,7 % för lenvatinib och 12,9 % för båda läkemedlen. De vanligaste biverkningarna (≥ 1 %) som ledde till utsättning av lenvatinib, pembrolizumab eller båda läkemedlen var myokardinfarkt (2,4 %), diarré (2,0 %), proteinuri (1,8 %) och utslag (1,4 %). De biverkningar

som oftast ledde till att lenvatinib sattes ut (≥ 1 %) var myokardinfarkt (2,2 %), proteinuri (1,8 %) och diarré (1,0 %).

Dosuppehåll av lenvatinib, pembrolizumab eller båda läkemedlen på grund av en biverkning genomfördes hos 80,1 % av patienterna; lenvatinib avbröts hos 75,3 % och båda läkemedlen hos 38,6 % av patienterna. Lenvatinib dosreducerades hos 68,4 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna (≥ 5 %) som resulterade i dosreduktion eller uppehåll av lenvatinib var diarré (25,6 %), hypertoni (16,1 %), proteinuri (13,7 %), trötthet (13,1 %), minskad aptit (10,9 %), palmoplantar erytrodysestesi (PPE) (10,7 %), illamående (9,7 %), asteni (6,6 %), stomatit (6,2 %), förhöjt lipas (5,6 %) och kräkningar (5,6 %).

Lenvatinib i kombination med everolimus vid RCC

Säkerhetsprofilen för lenvatinib i kombination med everolimus baseras på data från 623 patienter. De oftast rapporterade biverkningarna (förekommer hos ≥ 30 % av patienterna) var diarré (69,0 %), trötthet (41,9 %), hypertoni (41,7 %), minskad aptit (41,6 %), stomatit (40,6 %), illamående (38,8 %), proteinuri (34,2 %), kräkningar (32,7 %) och viktninskning (31,3 %). De vanligaste allvarliga (grad ≥ 3) biverkningarna (≥ 5 %) var hypertoni (19,3 %), diarré (13,8 %), proteinuri (8,8 %), trötthet (7,1 %), minskad aptit (6,3 %) och viktninskning (5,8 %).

Utsättning av lenvatinib, everolimus eller båda läkemedlen på grund av en biverkning inträffade hos 27,0 % av patienterna: hos 21,7 % som fick lenvatinib och hos 18,7 % som fick båda läkemedlen. De vanligaste biverkningarna (≥ 1 %) som ledde till utsättning av lenvatinib, everolimus eller båda läkemedlen var proteinuri (2,7 %), diarré (1,0 %) och minskad aptit (1,0 %). Den biverkning som oftast ledde till utsättning av lenvatinib (≥ 1 %) var proteinuri (2,1 %).

Uppehåll i behandlingen med lenvatinib, everolimus eller båda läkemedlen på grund av en biverkning inträffade hos 82,2 % av patienterna. Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, gjordes uppehåll i behandlingen med lenvatinib för 74,3 % och med båda läkemedlen för 71,9 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna (≥ 5 %) som resulterade i dosreduktion eller uppehåll i behandlingen med lenvatinib var diarré (30,4 %), trötthet (15,3 %), proteinuri (14,7 %), minskad aptit (13,4 %), stomatit (13,2 %), illamående (10,9 %), kräkningar (10,2 %), hypertoni (9,2 %), asteni (7,9 %) minskat antal trombocyter (5,7 %) och viktninskning (5,1 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerades i kliniska prövningar och rapporterades från användning av lenvatinib efter marknadsintroduktionen listas i tabell 4. 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.

För ytterligare säkerhetsinformation angående kombinationsbehandling med lenvatinib, se produktresumén för respektive kombinationskomponent.

Frekvenserna definieras som:

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med lenvatinib^s

Organsystem (MedDRA-terminologi)	Lenvatinib monoterapi	Kombination med everolimus	Kombination med pembrolizumab
Infektioner och infestationer			
Mycket vanliga	Urinvägsinfektion		
Vanliga		Urinvägsinfektion	Urinvägsinfektion
Mindre vanliga	Perineal abscess	Perineal abscess	Perineal abscess
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Neutropeni [‡]	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Neutropeni [‡]	Trombocytopeni [‡] Lymfopeni [‡] Leukopeni [‡] Neutropeni [‡]
Mindre vanliga	Mjältinfarkt		
Endokrina systemet			
Mycket vanliga	Hypotyreos* Förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod*, ‡	Hypotyreos* Förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod*, ‡	Hypotyreos* Förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod*, ‡
Vanliga			Binjuresvikt
Mindre vanliga	Binjuresvikt	Binjuresvikt	
Metabolism och nutrition			
Mycket vanliga	Hypokalcemi*, ‡ Hypokalemi [‡] Hypomagnesemi [‡] Hyperkolesterolemi [‡] Viktminskning Minskad aptit	Hypokalcemi [‡] Hypokalemi [‡] Hypomagnesemi [‡] Hyperkolesterolemi *, ‡ Viktminskning Minskad aptit	Hypokalcemi [‡] Hypokalemi [‡] Hypomagnesemi [‡] Hyperkolesterolemi *, ‡ Viktminskning Minskad aptit
Vanliga	Dehydrering	Dehydrering	Dehydrering
Sällsynta	Tumörlyssyndrom [†]	Tumörlyssyndrom [†]	Tumörlyssyndrom [†]
Psykiatriska sjukdomar			
Mycket vanliga	Sömnlöshet	Sömnlöshet	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet			
Mycket vanliga	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi	Huvudvärk Dysgeusi	Yrsel Huvudvärk Dysgeusi
Vanliga	Cerebrovaskulär händelse [†]	Yrsel	
Mindre vanliga	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Monopares Transitorisk ischemisk attack	Cerebrovaskulär händelse [†] Transitorisk ischemisk attack	Cerebrovaskulär händelse Bakre reversibelt encefalopatisyndrom Transitorisk ischemisk attack
Hjärtsjukdomar			
Vanliga	Myokardinfarkt ^{a, †} Hjärtsvikt Förlängt QT-intervall på EKG Minskad ejektionsfraktion	Myokardinfarkt ^{a, †} Hjärtsvikt [†] Förlängt QT-intervall på EKG	Myokardinfarkt ^a Förlängt QT-intervall på EKG
Mindre vanliga		Minskad ejektionsfraktion	Hjärtsvikt [†] Minskad ejektionsfraktion
Vaskulära sjukdomar			

Mycket vanliga	Blödning ^{b, *, †} Hypertoni ^{c, *} Hypotoni	Blödning ^{b, *, †} Hypertoni ^{c, *}	Blödning ^{b, *, †} Hypertoni ^{c, *}
Vanliga		Hypotoni	Hypotoni
Ingen känd frekvens	Aneurysmer och arteriella dissektioner	Aneurysmer och arteriella dissektioner	Aneurysmer och arteriella dissektioner
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			
Mycket vanliga	Dysfoni	Dysfoni	Dysfoni
Vanliga	Lungemboli [†]	Lungemboli Pneumotorax	Lungemboli
Mindre vanliga	Pneumotorax		Pneumotorax
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	Diarré* Gastrointestinal smärta och buksmärta ^d Kräkningar Illamående Oral inflammation ^e Oral smärta ^f Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet Förhöjt lipas [‡] Förhöjt amylas [‡]	Diarré* Gastrointestinal smärta och buksmärta ^d Kräkningar Illamående Oral inflammation ^e Oral smärta ^f Förstoppning Dyspepsi Förhöjt lipas [‡] Förhöjt amylas [‡]	Diarré* Gastrointestinal smärta och buksmärta ^d Kräkningar Illamående Oral inflammation ^e Oral smärta ^f Förstoppning Dyspepsi Muntorrhet Förhöjt lipas [‡] Förhöjt amylas [‡]
Vanliga	Analfistel Flatulens Gastrointestinal perforation	Muntorrhet Flatulens Gastrointestinal perforation	Pankreatit ^g Kolit Flatulens Gastrointestinal perforation
Mindre vanliga	Pankreatit ^g Kolit	Pankreatit ^g Analfistel Kolit	Analfistel
Lever och gallvägar			
Mycket vanliga	Förhöjd bilirubinnivå i blod ^{*, ‡} Hypoalbuminemi ^{*, ‡} Förhöjd nivå av alaninaminotransferas ^{*, ‡} Förhöjd nivå av aspartataminotransferas ^{*, ‡} Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod [‡] Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas [‡]	Hypoalbuminemi ^{*, ‡} Förhöjd nivå av alaninaminotransferas [‡] Förhöjd nivå av aspartataminotransferas [‡] Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod [‡]	Förhöjd bilirubinnivå i blod [‡] Hypoalbuminemi [‡] Förhöjd nivå av alaninaminotransferas [‡] Förhöjd nivå av aspartataminotransferas [‡] Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod [‡]
Vanliga	Leversvikt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ^{i, †} Kolecystit Onormal leverfunktion	Kolecystit Onormal leverfunktion Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas Förhöjd bilirubinnivå i blod ^{*, ‡}	Kolecystit Onormal leverfunktion Förhöjd nivå av gammaglutamyltransferas
Mindre vanliga	Hepatocellulär skada och hepatit ^j	Leversvikt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ⁱ	Leversvikt ^{h, †} Hepatisk encefalopati ⁱ Hepatocellulär skada och hepatit ^j
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			

Mycket vanliga	Palmoplantar erytrodysestesi Utslag Alopeci	Palmoplantar erytrodysestesi Utslag	Palmoplantar erytrodysestesi Utslag
Vanliga	Hyperkeratos	Alopeci	Hyperkeratos Alopeci
Mindre vanliga		Hyperkeratos	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Mycket vanliga	Ryggsmärta Artralgi Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletal smärta	Ryggsmärta Artralgi	Ryggsmärta Artralgi Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletal smärta
Vanliga		Myalgi Extremitetssmärta Muskuloskeletal smärta	
Mindre vanliga	Osteonekros i käken	Osteonekros i käken	
Njur- och urinvägssjukdomar			
Mycket vanliga	Proteinuri* Förhöjd kreatininnivå i blod [‡]	Proteinuri* Förhöjd kreatininnivå i blod [‡]	Proteinuri* Förhöjd kreatininnivå i blod [‡]
Vanliga	Njursvikt ^{k, *, †} Nedsatt njurfunktion* Förhöjd ureanivå i blod	Njursvikt ^{k, *, †} Nedsatt njurfunktion* Förhöjd ureanivå i blod	Njursvikt ^{k, *} Förhöjd ureanivå i blod
Mindre vanliga	Nefrotiskt syndrom		Nefrotiskt syndrom Nedsatt njurfunktion*
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe			
Mycket vanliga	Trötthet Asteni Perifert ödem	Trötthet Asteni Perifert ödem	Trötthet Asteni Perifert ödem
Vanliga	Sjukdomskänsla	Sjukdomskänsla	Sjukdomskänsla
Mindre vanliga	Försämrad läkning	Försämrad läkning Icke-gastrointestinal fistel ^l	Försämrad läkning Icke-gastrointestinal fistel ^l
Ingen känd frekvens	Icke-gastrointestinal fistel ^l		

§: Biverkningsfrekvenserna i tabell 4 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 baseras på laboratoriedata. Följande termer har kombinerats:

a: Myokardinfarkt omfattar myokardinfarkt och akut myokardinfarkt. b: Omfattar alla typer av blödningar:

Blödningar som förekom hos minst 5 patienter med RCC som fick lenvatinib plus pembrolizumab var: epistaxis, hematuri, kontusion, tandkötsblödning, rektalblödning, hemoptys, ekkymos och hematochezi.

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

d: 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.

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

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

g: Pankreatit omfattar: pankreatit och akut pankreatit.

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

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

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

k: Njursvikt omfattar: akut prerenal njursvikt, njursvikt, akut njursvikt, akut njurskada och renal tubulär nekros.

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypertoni (se avsnitt 4.4)

I CLEAR (se avsnitt 5.1) rapporterades hypertoni hos 56,3 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och hos 42,6 % av patienterna i gruppen som fick sunitinib. Den exponeringsjusterade frekvensen av hypertoni var 0,65 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,73 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. Mediantiden till debut hos de lenvatinib- plus pembrolizumabbehandlade patienterna var 0,7 månader. Biverkningar av grad 3 eller högre inträffade hos 28,7 % av gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab jämfört med hos 19,4 % av gruppen som fick sunitinib. 16,8 % av patienterna med hypertoni fick dosjusteringar av lenvatinib (9,1 % dosuppehåll och 11,9 % dosreduktion). Hos 0,9 % av patienterna ledde hypertoni till permanent utsättning av lenvatinib.

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades hypertoni hos 42,5 % av patienterna (incidensen av hypertoni av grad 3 eller grad 4 var 19,7 %). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 9,8 % av patienterna med hypertoni (dosreduktion för 5,3 % och dosuppehåll för 6,2 %) och behandlingen sattes ut permanent för 0,9 % av patienterna. Mediantiden till debut av hypertonibiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 0,5 månad.

Proteinuri (se avsnitt 4.4)

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades proteinuri hos 34,8 % av patienterna (9,0 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 15,1 % av patienterna med proteinuri (dosreduktion för 9,6 % och dosuppehåll för 9,8 %) och behandlingen sattes ut permanent för 2,1 % av patienterna. Mediantiden till debut av proteinuri hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 1,4 månader.

Njursvikt och nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus utvecklade 1,3 % av patienterna njursvikt (0,6 % var av grad ≥ 3) och 5,3 % utvecklade akut njurskada (2,7 % var av grad ≥ 3). Njurbiverkningar rapporterades hos 17,2 % av patienterna (4,3 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 5,5 % av patienterna med njurbiverkningar (dosreduktion för 2,3 % och dosuppehåll för 4,0 %) och behandlingen sattes ut permanent för 1,9 % av patienterna. Mediantiden till debut av njurbiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 3,5 månader.

Nedsatt hjärtfunktion (se avsnitt 4.4)

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades nedsatt hjärtfunktion hos 3,5 % av patienterna (1,8 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 0,9 % av patienterna med biverkningen nedsatt hjärtfunktion (dosreduktion för 0,4 % och dosuppehåll för 0,8 %) och behandlingen sattes ut permanent för 0,6 % av patienterna. Mediantiden till debut av biverkningen nedsatt hjärtfunktion hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 3,6 månader.

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

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades 1 händelse av PRES (grad 2), som inträffade efter 1,3 månaders behandling och som inte krävde dosjustering eller läkemedelsutsättning.

Levertoxicitet (se avsnitt 4.4)

I CLEAR (se avsnitt 5.1) var de vanligast rapporterade lever-relaterade biverkningarna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab förhöjda nivåer av leverenzymmer, inklusive förhöjningar av alaninaminotransferas (11,9 %), aspartataminotransferas (11,1 %) och bilirubin i blod (4,0 %). Liknande biverkningar inträffade i den sunitinibbehandlade gruppen i frekvenserna 10,3 %, 10,9 % respektive 4,4 %. Mediantiden till debut av leverbiverkningar var 3,0 månader (oavsett grad) i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,7 månader i gruppen som fick sunitinib. Den exponeringsjusterade frekvensen av levertoxicitetshändelser var 0,39 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,46 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. Leverrelaterade biverkningar av grad 3 inträffade hos 9,9 % av patienterna som fick lenvatinib plus pembrolizumab och hos 5,3 % av patienterna som fick sunitinib. Leverrelaterade biverkningar ledde till dosuppehåll och dosreduktion av lenvatinib hos 8,5 % respektive 4,3 % av patienterna och till permanent utsättning av lenvatinib hos 1,1 % av patienterna.

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus var de oftast rapporterade leverrelaterade biverkningarna förhöjda leverenzymnivåer: förhöjt alaninaminotransferas (11,9 %), aspartataminotransferas (11,4 %) och gammaglutamyltransferas (2,7 %). Leverrelaterade biverkningar av grad 3 inträffade för 6,1 % av patienterna som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 6,0 % av patienterna med levertoxicitetsbiverkningar (dosreduktion för 2,8 % och dosuppehåll för 4,2 %) och behandlingen sattes ut permanent för 0,9 % av patienterna. Mediantiden till debut av leverrelaterade biverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 1,8 månader.

Arteriell tromboemboli (se avsnitt 4.4)

I CLEAR (se avsnitt 5.1) rapporterades 5,4 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab få arteriella tromboemboliska biverkningar (varav 3,7 % var grad ≥ 3) jämfört med 2,1 % av patienterna i gruppen som fick sunitinib (varav 0,6 % var grad ≥ 3). Inga biverkningshändelser var dödliga. Den exponeringsjusterade frekvensen av arteriella tromboemboliska händelser var 0,04 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,02 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. Den vanligast rapporterade arteriella tromboemboliska biverkan i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab var myokardinfarkt (3,4 %). En myokardinfarktshändelse (0,3 %) inträffade i gruppen som fick sunitinib. Mediantiden till debut av arteriella tromboemboliska biverkningar var 10,4 månader i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab.

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades biverkningen arteriell tromboemboli hos 2,7 % av patienterna (2,2 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 0,6 % av patienterna med biverkningen arteriell tromboemboli (dosuppehåll för 0,6 %), och behandlingen sattes ut permanent för 1,5 % av patienterna. Den oftast rapporterade typen av arteriell tromboemboli i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus var myokardinfarkt (1,3 %). Mediantiden till debut av biverkningen arteriell tromboemboli hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 6,8 månader.

Blödning (se avsnitt 4.4)

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades blödningar hos 28,6 % av patienterna (3,2 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 4,9 % av patienterna med blödningsbiverkningar (dosuppehåll för 4,2 % och dosreduktion för 0,8 %) och behandlingen sattes ut permanent för 0,6 % av patienterna. De oftast rapporterade blödningsbiverkningarna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus var näsblödning (19,4 %) och hematuri (4,2 %). Mediantiden till debut av blödningsbiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 1,9 månader.

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

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades hypokalcemi hos 4,8 % av patienterna (1,1 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 0,8 % av patienterna med hypokalcemi (dosuppehåll för 0,6 % och dosreduktion för 0,4 %) och behandlingen sattes inte ut permanent för någon patient. Mediantiden till debut av hypokalcemi hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 2,9 månader.

Gastrointestinal perforation och fistelbildning (se avsnitt 4.4)

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades GI-perforationsbiverkningar för 3,7 % av patienterna (2,9 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 2,1 % av patienterna med GI-perforationer (dosuppehåll för 1,5 % och dosreduktion för 0,6 %) och behandlingen sattes ut permanent för 1,1 % av patienterna. Mediantiden till debut av GI-perforationsbiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 3,6 månader.

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades fistelbildningsbiverkningar för 1,0 % av patienterna (0,5 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 0,8 % av patienterna med GI-perforationer (dosuppehåll för 0,8 %) och behandlingen sattes ut permanent för 0,4 % av patienterna. Mediantiden till debut av fistelbildningsbiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 3,7 månader.

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)

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades QTcF-intervall som hade förlängts med mer än 60 ms hos 9,8 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Incidensen av QTc-intervall över 500 ms var 3,3 % i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Mediantiden till debut av QT-förlängningsbiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 3,0 månader.

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

I CLEAR (se avsnitt 5.1) inträffade hypotyreos hos 47,2 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och hos 26,5% av patienterna i gruppen som fick sunitinib. Den exponeringsjusterade hypotyreosfrekvensen var 0,39 episoder per patientår i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 0,33 episoder per patientår i gruppen som fick sunitinib. I allmänhet var majoriteten av hypotyreosbiverkningarna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab av grad 1 eller 2. Hypotyreos av grad 3 rapporterades hos 1,4 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab jämfört med hos ingen i gruppen som fick sunitinib. Vid baslinjen hade 90,0 % av patienterna i gruppen som fick lenvatinib plus pembrolizumab och 93,1 % av patienterna i gruppen som fick sunitinib TSH-nivåer på $\leq$ över den normala gränsen. Förhöjningar av TSH på $>$ över den normala gränsen observerades efter baslinjen hos 85,0 % av patienterna som fick lenvatinib plus pembrolizumab jämfört med hos 65,6 % av patienterna som fick sunitinib. Bland de patienter som fick lenvatinib plus pembrolizumab resulterade hypotyreosbiverkningarna i dosjustering av lenvatinib (sänkning eller uppehåll) hos 2,6 % av patienterna och utsättning av lenvatinib hos en patient.

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus uppträdde hypotyreos hos 24,1 % av patienterna. I allmänhet var majoriteten av hypotyreosbiverkningarna av grad 1 eller 2. Hypotyreos av grad 3 rapporterades för 0,3 % av patienterna som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Mediantiden till debut av hypotyreosbiverkningar hos patienter som behandlades med lenvatinib plus everolimus var 2,7 månader. Vid baslinjen hade 83,0 % av patienterna i gruppen som behandlades med lenvatinib plus everolimus TSH-nivåer $\leq$ den övre normalgränsen. Förhöjningar av TSH $>$ den övre normalgränsen observerades efter baslinjen hos 71,3 % av patienterna som behandlades med lenvatinib plus everolimus. Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 1,3 % av patienterna med hypotyreosbiverkningar (dosreduktion för 0,4 % och dosuppehåll för 0,9 %). Inga utsättningar rapporterades.

Diarré (se avsnitt 4.4)

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus rapporterades diarré för 69,0 % av patienterna (13,8 % var av grad ≥ 3). Hos patienter, vars data om individuella läkemedelsjusteringar samlades in, genomfördes dosjusteringar av lenvatinib för 30,4 % av patienterna (dosuppehåll för 17,7 % och dosreduktion för 19,6 %) och behandlingen sattes ut permanent för 0,6 % av patienterna.

Pediatrik population

I de pediatrika studierna 216 och 231 (se avsnitt 5.1) överensstämde den totala säkerhetsprofilen för lenvatinib som monoterapi eller i kombination med everolimus med den som observerats hos vuxna som behandlats med lenvatinib.

I studie 216 rapporterades pneumotorax hos 3 patienter (4,7 %) med Ewings sarkom, rabdomyosarkom 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 bröstkorgsväggen eller pleurahålan vid baslinjen. I studierna 216 och 231 var det ingen patient som avbröt studiebehandlingen på grund av pneumotorax (ytterligare pediatrik information finns även i produktresumén avsnitt 4.8 för lenvatinib indicerat för differentierat sköldkörtelcancer, levercellskarcinom och endometrie-cancer).

I fas 1 (doseringskohorten för kombinerade läkemedel) av studie 216 var de mest förekommande (≥ 40 %) biverkningarna hypertoni, hypotyreos, hypertriglyceridemi, buksmärtor och diarré. I fas 2 (expansionskohort 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 trombocyter.

I studie 231 var de mest förekommande (≥ 15 %) biverkningarna hypotyreos, hypertoni, proteinuri, minskad aptit, diarré samt minskat antal trombocyter.

Andra särskilda populationer

Äldre

I CLEAR hade äldre patienter (≥ 75 år) en högre (≥ 10 % skillnad) incidens av proteinuri än yngre patienter (< 65 år).

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus hade äldre patienter (≥ 75 år) en högre (≥ 10 % skillnad) incidens av minskat antal trombocyter, viktminskning, proteinuri och hypertoni än yngre patienter (< 65 år).

Kön

I CLEAR hade män en högre (≥ 10 % skillnad) incidens än kvinnor av diarré.

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus hade kvinnor en högre incidens (≥ 10 % skillnad) än män av illamående, kräkningar, asteni och hypertoni.

Etniskt ursprung

I CLEAR hade asiatiska patienter en högre (≥ 10 % skillnad) incidens än kaukasiska patienter av palmoplantar erytrodysestesi, proteinuri och hypotyreos (inklusive förhöjd nivå av sköldkörtelhormon i blodet), medan kaukasiska patienter hade en högre incidens av trötthet, illamående, artralgi, kräkningar och asteni.

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus hade asiatiska patienter en högre (≥ 10 % skillnad) incidens än kaukasiska patienter av hypotyreos, stomatit, minskat antal trombocyter, proteinuri, dysfoni, PPE och hypertoni medan kaukasiska patienter hade en högre incidens av illamående, asteni, trötthet och hyperkolesterolemi.

Hypertoni före behandling

I CLEAR hade patienter med hypertoni vid baslinjen en högre incidens av proteinuri än patienter utan hypertoni vid baslinjen.

Diabetes före behandling

I den poolade RCC-populationen som behandlades med lenvatinib och everolimus hade patienter med diabetes före behandling en högre incidens (≥ 10 % skillnad) av proteinuri än patienterna utan diabetes före behandling.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data avseende patienter med nedsatt leverfunktion vid njurcellskarcinom.

Nedsatt njurfunktion

Bland RCC-patienter som behandlades med lenvatinib och everolimus hade patienterna med nedsatt njurfunktion vid baslinjen en högre incidens av trombocytopeni eller minskat antal trombocyter jämfört med patienterna som hade normal njurfunktion.

Patienter med kroppsvikt <60 kg

Bland RCC-patienter som behandlades med lenvatinib och everolimus hade de med låg kroppsvikt (<60 kg) en högre incidens (≥ 10 % skillnad) av minskat antal trombocyter och hypertoni.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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 också 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.

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

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. I syngena modeller av mustumörer minskade lenvatinib tumörassocierade makrofager, ökade aktiverade cytotoxiska T-celler och påvisade större

antitumöraktivitet i kombination med en monoklonal anti-PD-1-antikropp jämfört med någon av behandlingarna ensamt.

Kombinationen av lenvatinib och everolimus visade ökad antiangiogen aktivitet och antitumoraktivitet som uppvisades genom minskad proliferation av endotelceller, rörbildning hos människa och VEGF-signalering *in vitro* samt mindre tumörvolym i xenotransplanteratmodeller på möss av mänsklig njurcellskarcinom än varje substans för sig.

Även om det inte studerats direkt med lenvatinib, antas verkningsmekanismen (MOA) 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.

Verkningsmekanismen för förvärrandet av hyperkolesterolemi med kombinationen lenvatinib och everolimus har inte studerats direkt och är inte helt klarlagt.

Även om det inte har studerats direkt, antas MOA för förvärrandet av diarré med kombinationen lenvatinib och everolimus medieras av den nedsatta intestinala funktionen, som är förknippad med MOA:s för de individuella läkemedlen – VEGF/VEGFR och c-KIT-hämmande av lenvatinib kopplad till mTOR/NHE3-hämmande av everolimus.

Klinisk effekt och säkerhet

Första linjens behandling av patienter med RCC (i kombination med pembrolizumab)

Effekten av lenvatinib i kombination med pembrolizumab undersöktes i studie 307 (CLEAR), en randomiserad, öppen, multicenterprövning med 1 069 patienter med avancerad RCC med klar cellkomponent inklusive andra histologiska egenskaper såsom sarkomatoid och papillär i första linjens behandling. Patienterna registrerades oavsett status för PD-L1-tumöruttryck. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression uteslöts. Randomiseringen stratifierades efter geografisk region (Nordamerika och Västeuropa kontra "resten av världen") och MSKCC-grupper (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (gynnsam, intermediär och dålig risk).

Patienterna randomiserades till 20 mg lenvatinib oralt en gång dagligen i kombination med pembrolizumab 200 mg intravenöst var tredje vecka (n = 355) eller 18 mg lenvatinib oralt en gång dagligen i kombination med 5 mg everolimus oralt en gång dagligen (n = 357) eller 50 mg sunitinib oralt en gång dagligen i 4 veckor och sedan ingen behandling i 2 veckor (n = 357). Alla patienter i lenvatinib- plus pembrolizumabgruppen påbörjades med 20 mg lenvatinib oralt en gång dagligen. Mediantiden till första dosreduktion för lenvatinib var 1,9 månader. Genomsnittlig daglig dos i median för lenvatinib var 14 mg. Behandlingen fortgick fram till intolerabel toxicitet eller sjukdomsprogression enligt läkaren och bekräftades av en oberoende radiologisk granskningskommitté (IRC) med hjälp av RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1). Administrering av lenvatinib och pembrolizumab tilläts efter RECIST-definierad sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och ansågs, av läkaren, ha klinisk nytta. Pembrolizumabbehandlingen fortgick i högst 24 månader, medan lenvatinibbehandlingen kunde fortgå längre än 24 månader. Bedömning av tumörstatusen utfördes vid baslinjen och sedan var 8:e vecka.

Studiepopulationens (355 patienter i lenvatinib- och pembrolizumabgruppen och 357 patienter i sunitinibgruppen) egenskaper var: medianålder 62 år (intervall: 29 till 88 år); 41 % på 65 år eller äldre, 74 % män; 75 % vita, 21 % av asiatiskt ursprung, 1 % svarta och 2 % andra raser; 17 % och 83 % av

patienterna hade en KPS vid baslinjen på 70 till 80 respektive 90 till 100; patientfördelningen efter IMDC:s (International Metastatic RCC Database Consortium) riskkategorier var 33 % gynnsam risk, 56 % intermediär risk och 10 % låg risk, och de prognostiska MSKCC-grupperna var 27 % gynnsam risk, 64 % intermediär risk och 9 % låg risk. Metastatisk sjukdom förekom hos 99 % av patienterna och lokalt avancerad sjukdom förekom hos 1 %. Vanliga ställen för metastaser hos patienter var lunga (69 %), lymfkörtel (46 %) och skelett (26 %).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på RECIST 1.1 enligt IRC. Viktiga sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS) och objektiv svarsfrekvens (ORR). Lenvatinib i kombination med pembrolizumab påvisade statistiskt signifikanta förbättringar av PFS, OS och ORR jämfört med sunitinib vid den förspecificerade interimanalysen (slutanalys för PFS). Median för PFS för lenvatinib i kombination med pembrolizumab var 23,9 månader (95 % KI: 20,8; 27,7) jämfört med 9,2 månader (95 % KI: 6,0; 11,0) för sunitinib, med HR 0,39 (95 % KI: 0,32; 0,49; P -värde <0,0001). För OS var HR 0,66 (95 % KI: 0,49; 0,88; P -värde 0,0049) med OS-uppföljningstid i median på 26,5 månader och mediantid för behandling med lenvatinib plus pembrolizumab på 17,0 månader. ORR för lenvatinib i kombination med pembrolizumab var 71 % (95 % KI: 66; 76) kontra 36 % (95 % KI: 31; 41) P -värde <0,0001 för sunitinib. Effektsresultaten för PFS, OS och ORR vid den protokollspecificerade slutanalysen (uppföljningstid i median på 49,4 månader) sammanfattas i tabell 5, figur 1 och figur 2. PFS-resultaten överensstämde mellan de fördefinierade subgrupperna, de prognostiska MSKCC-grupperna och statusen för PD-L1-tumöruttrycks. Effektsresultaten efter prognostisk MSKCC-grupp summeras i tabell 6.

Den slutliga OS-analysen justerades inte för att ta hänsyn till efterföljande behandlingar, med 195/357 (54,6 %) patienter i sunitinibgruppen och 56/355 (15,8 %) patienter i lenvatinib plus pembrolizumab-gruppen som fick efterföljande anti-PD-1/PD-L1-behandling.

Tabell 5 Effektsresultat avseende njurcellskarcinom enligt IRC i CLEAR

	20 mg lenvatinib med 200 mg pembrolizumab N = 355	50 mg sunitinib N = 357
Progressionsfri överlevnad (PFS)*		
Antal händelser, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Median för PFS i månader (95 % KI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Riskkvot (95 % KI) ^{b, c}	0,47 (0,38, 0,57)	
P-värde ^c	<0,0001	
Total överlevnad (OS)		
Antal dödsfall, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
Median för OS i månader (95 % KI) ^a	53,7 (48,7, NE)	54,3 (40,9, NE)
Riskkvot (95 % KI) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)	
P-värde ^c	0,0424	
Objektiv svarsfrekvens (bekräftad)		
Objektiv svarsfrekvens, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(95 % KI)	(66,6; 76,0)	(31,7; 41,7)
Antal totala responser (CR), n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Antal partiella responser (PR), n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
P-värde ^d	<0,0001	
Responsduration^a		
Median i månader (intervall)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

Tumörbedömningarna baserades på RECIST 1.1. Endast bekräftade svar ingår för ORR.

Brytdatum för data = 31 juli 2022+

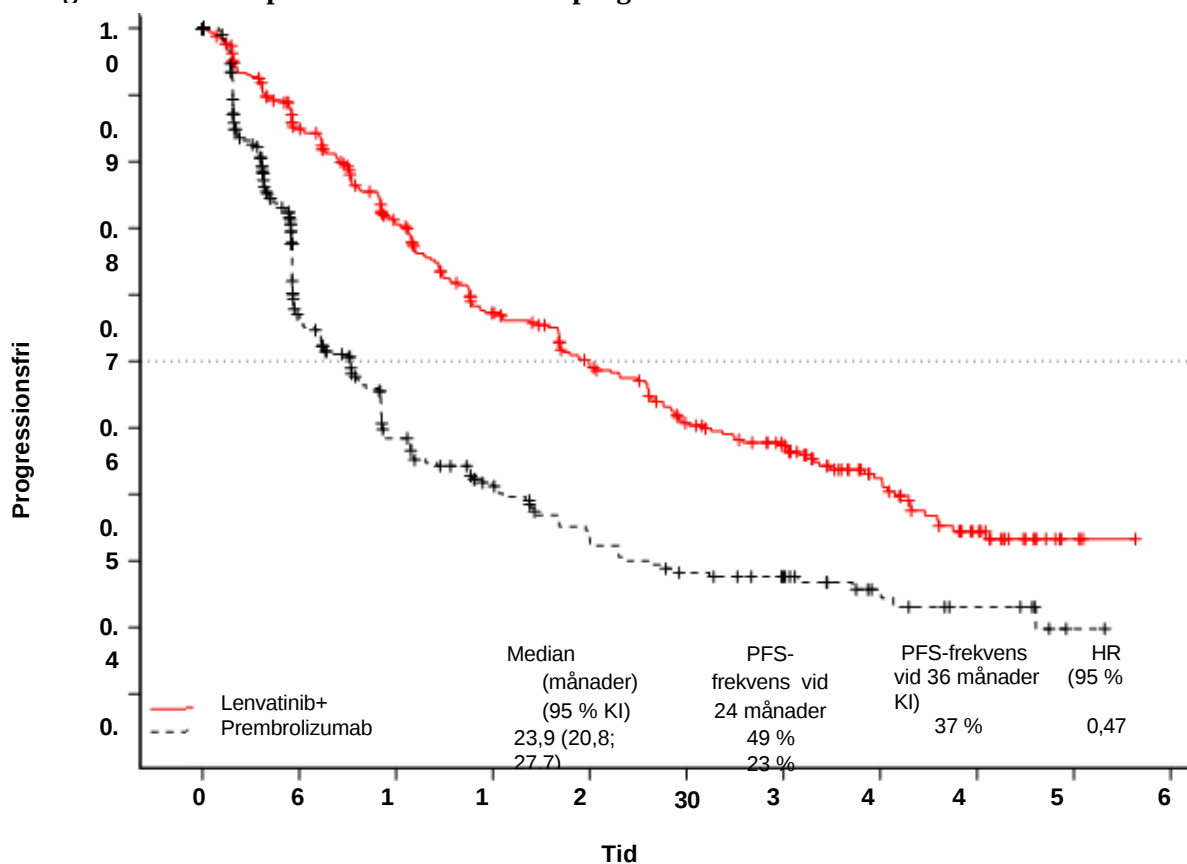
KI = konfidensintervall; NE = kan inte beräknas

* Den primära analysen av PFS innefattade uteslutning för ny cancerbehandling. Resultaten för PFS med och

utan uteslutning för ny cancerbehandling var konsekventa.

- Kvartilerna beräknades med Kaplan-Meier-metoden.
- Riskkvoten bygger på en Cox-modell för proportionella risker innefattat behandlingsgrupp som faktor. Efron-metoden användes vid lika poängtal.
- Stratifierat efter geografisk region (region 1: Västeuropa och Nordamerika, region 2: resten av världen) och prognostiska MSKCC-grupper (gynnsam risk, intermediär risk och låg risk) i IxRS. Nominellt tvåsidigt *P*-värde baserat på det stratifierade log-rank-testet.
- Nominellt tvåsidigt *P*-värde baserat på det stratifierade CMH-testet (Cochran-Mantel-Haenszel). Vid den tidigare förspecifierade slutanalysen av ORR (uppföljningstid i median på 17,3 månader) uppnåddes statistiskt signifikant överlägsenhet för ORR vid jämförelse av lenvatinib plus pembrolizumab och sunitinib, (oddskvot: 3,84 (95 % KI: 2,81, 5,26), *P*-värde <0,0001).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurvor över progressionsfri överlevnad i CLEAR*



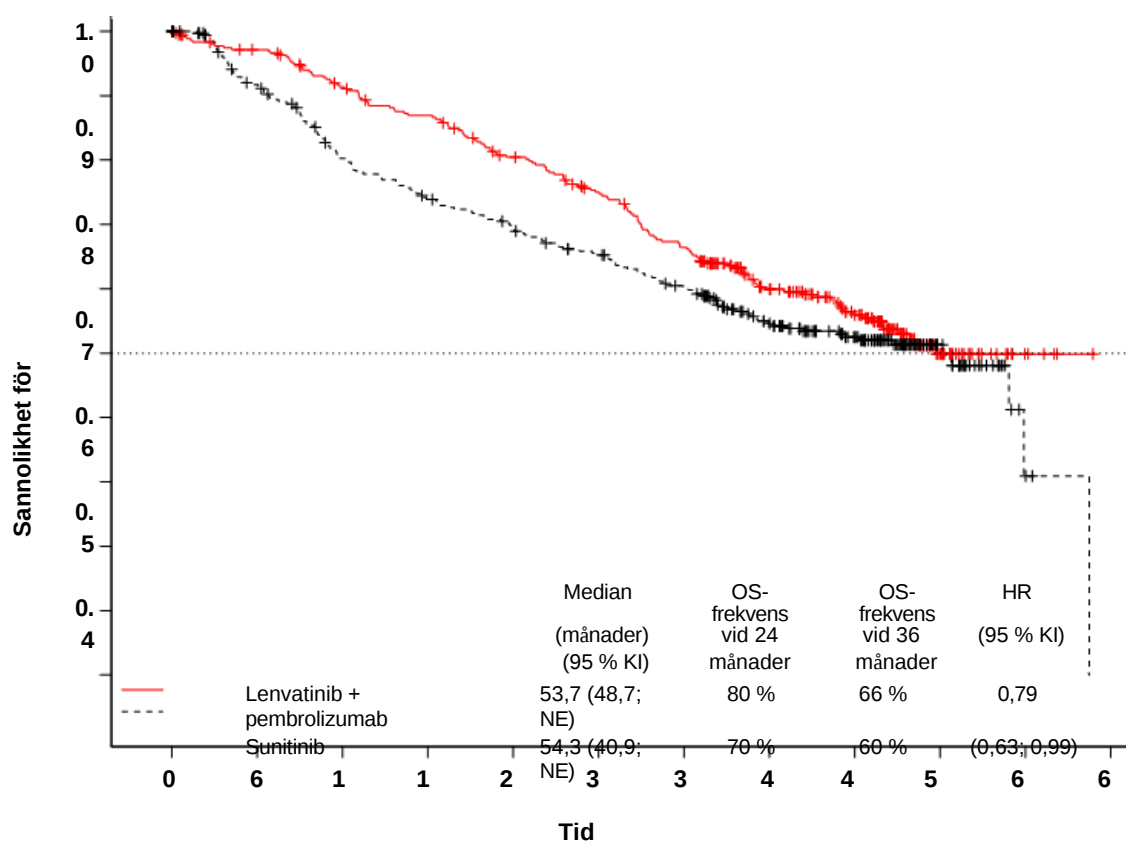
Antal försökspersoner med risk:

Lenvatinib+	355	27	21	16	12	9	8	4	2	4	0
Sunitinib	35	14	8	5	4	3	2	1	7	1	0

Brytdatum för data: 31 juli 2022

*Baserat på uppdaterad PFS-analys gjord vid tidpunkten för den protokollspecifierade slutliga OS-analysen.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad i CLEAR*



Antal försökspersoner med

Lenvatinib + Pembrolizumab	355	338	313	296	269	245	216	158	177	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

NE = kan inte beräknas.

Brytdatum för data: 31 juli 2022

*Baserat på den protokollspecifierade slutliga OS-analysen

CLEAR-studien gav inte möjlighet att utvärdera effektiviteten hos enskilda subgrupper. I tabell 6 summeras effektmåten efter prognostisk MSKCC-grupp baserat på den slutliga OS-analysen vid en medianuppföljning på 49,4 månader.

Tabell 6 Effektnresultat i CLEAR efter prognostisk MSKCC-grupp

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab kontra sunitinib
	Antal patienter	Antal händelser	Antal patienter	Antal händelser	
Progressionsfri överlevnad (PFS) enligt IRC^a					PFS-HR (95 % KI)
Gynnsam risk	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermediär risk	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Låg risk	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Total överlevnad (OS)^a					OS-HR (95 % KI)
Gynnsam risk	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)

Intermediär risk	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Låg risk	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

^a Medianuppföljning 49,4 månader (brytdatum för data: 31 juli 2022).

Öppen, enarmad fas 2-studie

Ytterligare data är tillgängliga från den öppna, enarmade fas 2-studien KEYNOTE-B61 med lenvatinib (20 mg en gång dagligen) i kombination med pembrolizumab (400 mg var sjätte vecka) som första linjens behandling av patienter med avancerad eller metastaserande RCC med icke-klarcellig histologi (n=158), inklusive 59 % papilläer, 18 % kromofob, 4 % translokation, 1 % medullär, 13 % oklassificerad och 6 % övrig. ORR var 50,6 % (95 % KI (42,6, 58,7)), och behandlingssvarets medianlängd var 19,5 månader (95 % KI 15,3, NR).

Andra linjens behandling av patienter med RCC (i kombination med everolimus)

Studie 205, en randomiserad, öppen multicenterprövning genomfördes för att fastställa säkerhet och effekt för lenvatinib som administrerats enbart eller i kombination med everolimus till patienter med icke-resektabelt avancerat eller metastatiskt njurcellskarcinom. Studien bestod av en dosfinnande fas 1b och en fas 2-del. Fas 1b-delen omfattade 11 patienter som fick kombinationen 18 mg lenvatinib plus 5 mg everolimus. Fas 2-delen hade totalt 153 registrerade patienter med icke-resektabelt avancerat eller metastatiskt njurcellskarcinom efter 1 tidigare VEGF-riktad behandling. Totalt 62 patienter fick kombinationen lenvatinib och everolimus vid den rekommenderade dosen. Kravet var att patienterna bland annat skulle ha histologiskt bekräftat dominerande klarcellig njurcellskarcinom, radiografiskt bekräftat sjukdomsförlopp enligt RECIST 1.1, en tidigare VEGF-riktad behandling och prestationsstatus (PS) för ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 eller 1.

Patienterna fördelades slumpmässigt till en av 3 behandlingsarmar: 18 mg lenvatinib plus 5 mg everolimus, 24 mg lenvatinib eller 10 mg everolimus med en kvot på 1:1:1. Patienterna stratifierades efter hemoglobinvärde (≤ 13 g/dl jämfört med >13 g/dl för män och $\leq 11,5$ g/dl jämfört med $>11,5$ g/dl för kvinnor) och korregerat serumkalcium (≥ 10 mg/dl jämfört med <10 mg/dl). Den ungefärliga dagliga mediantosen i kombinationsarmen per patient var 13,5 mg lenvatinib (75,0 % av den avsedda dosen på 18 mg) och 4,7 mg everolimus (93,6 % av den avsedda dosen på 5 mg). Den slutliga dosnivån i kombinationsarmen var 18 mg för 29 % av patienterna, 14 mg för 31 % av patienterna, 10 mg för 23 % av patienterna, 8 mg för 16 % av patienterna och 4 mg för 2 % av patienterna.

Av de 153 slumpvis fördelade patienterna var 73 % män, medianåldern var 61 år, 37 % var 65 år eller äldre, 7 % var 75 år eller äldre och 97 % var kaukasier. Metastaser förelåg hos 95 % av patienterna och icke-resektabel framskriden sjukdom förelåg hos 5 %. Alla patienter hade PS för ECOG på antingen 0 (55 %) eller 1 (45 %) med liknande fördelning över de 3 behandlingsarmarna.

Dålig prognos enligt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) observerades hos 39 % av patienterna i armen med lenvatinib plus everolimus, 44 % i lenvatinib-armen och 38 % i everolimus-armen. Enligt IMDC-kriterierna (International mRCC Database Consortium) observerades hög risk hos 20 % av patienterna i lenvatinib plus everolimus-armen, 23 % i lenvatinib-armen och 24 % i everolimus-armen. Mediantiden från diagnos till första dosen var 32 månader i behandlingsarmen med lenvatinib plus everolimus, 33 månader i lenvatinib-armen och 26 månader i everolimus-armen. Alla patienter hade behandlats med 1 tidigare VEGF-hämmare; 65 % med sunitinib, 23 % med pazopanib, 4 % med tivozanib, 3 % med bevacizumab och 2 % var med sorafenib eller axitinib.

Det primära effektnätresultatmålet, baserat på prövarens bedömning av tumörsvaret, var PFS för armen med lenvatinib plus everolimus jämfört med everolimus-armen och för lenvatinib-armen jämfört med everolimus-armen. Andra effektnätresultatmål omfattade total överlevnad (OS) och prövarbedömd

ORR. Tumörbedömningarna utvärderades enligt RECIST 1.1.

Lenvatinib plus everolimus-armen visade en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring i PFS jämfört med everolimus-armen (se tabell 7 och figur 3). Baserat på resultaten i en post-hoc- beskrivande analys av ett begränsat antal patienter per undergrupp sågs den positiva effekten oavsett vilken tidigare VEGF-riktad behandling som använts: sunitinib (riskkvot [HR] = 0,356 [95 % KI: 1,188, 0,674] eller andra behandlingar (HR = 0,350 [95 % KI: 0,148, 0,828])). Lenvatinib-armen visade också en förbättring i PFS jämfört med everolimus-armen. Den totala överlevnaden var längre i lenvatinib plus everolimus-armen (se tabell 7 och figur 4). Studien saknade power för OS-analys.

Behandlingseffekten för kombinationen PFS och ORR stöddes även av en *post-hoc* retrospektiv oberoende blind granskning av skanningar. Lenvatinib plus everolimus-armen visade en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring i PFS jämfört med everolimus-armen. Resultat för ORR överensstämde med den från prövarens bedömningar, 35,3 % i lenvatinib plus everolimus-armen, med ett fullständigt svar och 17 partiella svar; ingen patient hade ett objektivt svar i everolimus-armen (P <0,0001) till fördel för lenvatinib plus everolimus-armen.

Tabell 7 Effektnresultat efter en tidigare VEGF-riktad behandling av RCC i studie 205

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Progressionfri överlevnad (PFS)^a av prövarens bedömning			
Mediantid för PFS i månader (95 % KI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Riskkvot (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
P-värde lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,0005	-	-
Progressionfri överlevnad (PFS)^a av post-hoc retrospektiv oberoende blind granskning			
Median-PFS för månader (95 % KI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Riskkvot (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
P-värde lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,003	-	-
Total överlevnad^c			
Antal dödsfall, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediantid för OS i månader (95 % KI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Riskkvot (95 % KI) ^b lenvatinib + everolimus jämfört med everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Objektiv responsfrekvens n (%) av prövarens bedömning			
Fullständiga svar	1 (2)	0	0
Partiella svar	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektiv responsfrekvens	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabil sjukdom	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Responsduration, månader, median (95 % KI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Tumörbedömning baserades på kriterier enligt RECIST 1.1. Brytdatum för data = 13 juni 2014

Procenttalen baserades på det totala antalet patienter i den fullständiga analysen inom relevant behandlingsgrupp.

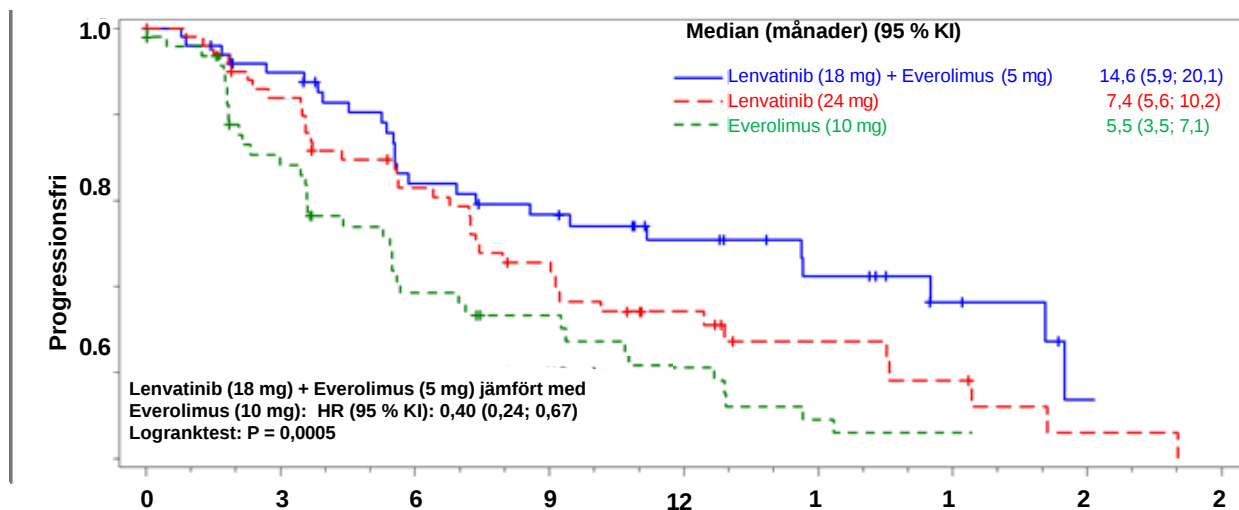
KI = konfidensintervall, NE = ej uppskattningsbar

^aPoänguppskattningar baseras på Kaplan-Meiers metod och 95 % KI baseras på Greenwood-formeln med

användning av log- log-transformering.

^bStratifierad riskkvot baseras på stratifierad Cox-regressionsmodell inklusive behandling som en kovariatfaktor och hemoglobin och korrigerat serumkalcium som strata. Efron-metoden användes för korrigering av bundna händelser. ^cBrytdatum för data =31 juli 2015

Figur 3 Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (Prövarens bedömning)

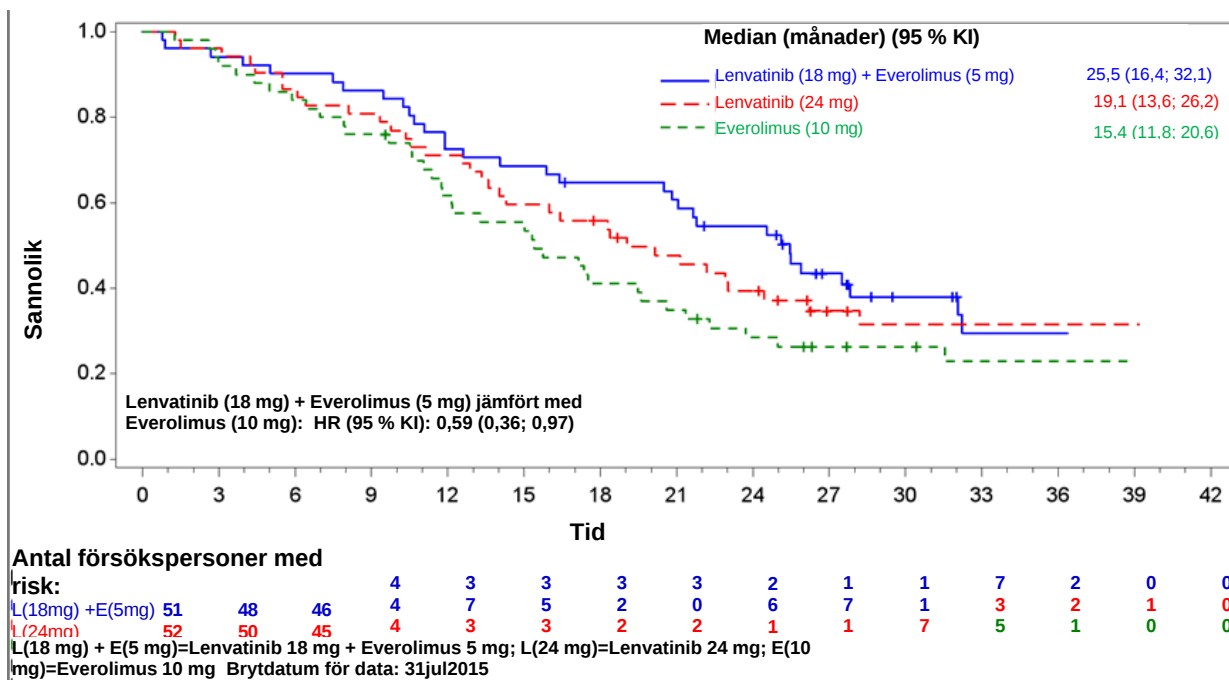


Antal försökspersoner

Tid	med risk:	L(18 mg)	L(24 mg)	E(10 mg)
0	51	52	50	
3	41	41	29	
6	27	29	15	
9	23	20	11	
12	16	11	7	
15	10	6	3	
18	5	4	1	
21	1	1	0	
24	0	0	0	

L(18 mg) + E(5 mg)=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; L(24 mg)=Lenvatinib 24 mg; E(10 mg)=Everolimus 10 mg Brytdatum för data: 13jun2014

Figur 4 Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad



Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lenvatinib för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av njurcellskarcinom (RCC) (se avsnitt 4.2 för information om pediatriisk användning).

Pediatriiska studier

Effekten av lenvatinib utvärderades men fastställdes inte i två öppna studier. För ytterligare pediatriisk information, se även produktresumén avsnitt 5.1 för lenvatinib indicerat för differentierat sköldkörtelcancer, levercellskarcinom och endometrieccancer.

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

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 %.

Distribution

Bindningen av lenvatinib till humana plasmaproteiner *in vitro* är hög och varierade mellan 98 % och 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilat). Denna bindning skedde främst till albumin med mindre bindning till α1-syraglykoprotein och γ-globulin. En liknande plasmaproteinbindning (97 % till 99 %) oberoende av lenvatinibkoncentrationer (0,2 till 1,2 µg/ml) observerades i plasma från patienter med nedsatt leverfunktion, patienter med nedsatt njurfunktion och matchande friska försökspersoner. Koncentrationskvoten mellan blod och plasma *in vitro* för lenvatinib varierade mellan 0,589 och 0,608 (0,1-10 µg/ml, mesilat).

Studier *in vitro* indikerar att lenvatinib är substrat för P-gp och BCRP. Det Lenvatinib visar minimala eller inga hämmande aktiviteter mot P-gp-medierade och BCRP-medierade transportaktiviteter. Likaså observerades ingen induktion av mRNA-uttrycket av P-gp. Lenvatinib är inte substrat för OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP. Lenvatinib hämmade inte aldehydoxidasaktiviteten i levercytosol hos människa.

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 $AUC_{(0-inf)}$, stod lenvatinib för 60 % och 64 % av den totala radioaktiviteten i plasma respektive blod.

Data från en human massbalans-/utsöndringsstudie indikerar att lenvatinib genomgår en omfattande metabolism hos människa. De huvudsakliga metaboliska vägarna hos människa identifierades som oxidation av 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.

Transportörstudie in vitro

Se avsnittet distribution.

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).

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.

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).

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.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Ålder, kön, vikt, etniskt ursprung

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

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk analys av pediatrika patienter mellan 2 och 12 år, som inkluderade data från 3 patienter i åldern 2 till <3 år, 28 patienter i åldern ≥ 3 till <6 år och 89 patienter i åldern 6 till ≤ 12 år från det pediatrika behandlingsprogrammet med lenvatinib, visade att oral clearance av lenvatinib (CL/F) påverkades av kroppsvikt men inte av ålder. Beräknade exponeringsnivåer uttryckta som arean under kurvan vid steady-state (AUCss) hos pediatrika patienter som fick 14 mg/m² var jämförbara med nivåerna hos vuxna patienter som fick en fast dos på 24 mg. I dessa studier fanns inga uppenbara skillnader i farmakokinetiken hos den aktiva substansen lenvatinib hos barn (2–12 år), ungdomar och unga vuxna med studerade tumörtyper, men data från barn är relativt begränsade för att dra fasta 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 cynomolgusapa. 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 råtta (yttre och skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) vid den högsta tolererade humana dosen och hos kanin (yttre, visceral eller skeletala fostermissbildningar) vid exponeringar som var lägre än den kliniska exponeringen (baserat på kroppsyta; mg/m²) vid den högsta tolererade humana dosen. Dessa fynd indikerar att lenvatinib har en teratogen potential, sannolikt relaterad till den farmakologiska aktiviteten hos lenvatinib som antiangiogenetiskt medel.

Lenvatinib och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor.

Toxicitetsstudier på juvenila djur

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Natriumvätekarbonat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa

Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad

Talk

Kapselunderdel 4 mg

Hypromellos

Svart järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid

Kapselunderdel 10 mg

Hypromellos

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid

Kapselöverdel

Hypromellos

Svart järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid

Tryckfärg

Schellack

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

Varje kartong innehåller 30, 60 eller 90 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/Al blister eller 30x1, 60x1 eller 90x1 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/Al endosblister.

Varje kartong innehåller 30, 60 eller 90 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/PE/Al blister med torkmedel eller 30x1, 60x1 eller 90x1 hårda kapslar i oPA/Al/PVC/PE/Al endosblister med torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att undvika upprepade exponering för kapslens innehåll ska vårdgivare inte öppna kapseln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 66317
10 mg: 66318

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-10-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN 2025-10-09