

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kispplx 4 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Kispplx 4 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 4 mg Lenvatinib (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

### Kispplx 4 mg Hartkapseln

Gelblich-rotes Unterteil und gelblich-rotes Oberteil, Länge ca. 14,3 mm; das Oberteil ist mit „C“ in schwarzer Farbe und das Unterteil mit „LENV 4 mg“ gekennzeichnet.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma*, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kispplx sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

#### Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Die Tagesdosis von Lenvatinib und, falls erforderlich, von Everolimus ist dem Bedarf entsprechend gemäß der Dosis/dem Behandlungsplan anzupassen.

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Vor jeder Behandlungsunterbrechung oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizität

muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4, Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung).

Dosisanpassung

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Kombinationstherapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Kombinationstherapie, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Kombinationstherapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 - 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen (siehe Tabelle 1), muss nach Abklingen/Besserung einer Nebenwirkung auf Grad 0 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand die Behandlung mit einer reduzierten Lenvatinib-Dosis gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 fortgesetzt werden.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Everolimus stehen, muss die Behandlung unterbrochen werden, auf jeden zweiten Tag reduziert oder beendet werden (siehe Fachinformation zu Everolimus für Hinweise zu spezifischen Nebenwirkungen).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib und Everolimus stehen, muss zuerst die Lenvatinib-Dosis reduziert werden (siehe Tabelle 2), bevor die Everolimus-Dosis reduziert wird.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) muss die Behandlung abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z. B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Maßnahme</b>	<b>Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung</b>
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe detaillierte Hinweise in Tabelle 3 in Abschnitt 4.4.
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Stunden	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf weniger als 2 g / 24 Stunden.
Nephrotisches Syndrom	-----	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nierenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder zum Ausgangszustand.
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern**

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Herzinsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
PRES/RPLS	Jeder Grad	Unterbrechung der Behandlung	Bei Abklingen auf Grad 0 - 1 ist eine Fortsetzung der Behandlung mit reduzierter Dosis zu erwägen.
Hepatotoxizität	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Jeder Grad	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf <480 ms oder Rückbildung zum Ausgangszustand
Diarrhoe	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

\*Laborwertabweichungen (Grad 4), die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 3) behandelt werden.

**Tabelle 2 Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis<sup>a</sup>**

Dosierungsstufe	Tagesdosis	Anzahl der Kapseln
Empfohlene Tagesdosis	18 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln
Erste Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Zweite Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	8 mg oral, einmal täglich	Zwei 4 mg Kapseln

a: Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.

### Spezielle Patientengruppen

Für die meisten speziellen Patientengruppen liegen keine Daten für die Kombination vor. Die folgenden Angaben leiten sich aus den klinischen Erfahrungen mit Lenvatinib als Einzelwirkstoff bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC; siehe Fachinformation zu Lenvima) ab.

Außer Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (siehe unten) sollten alle Patienten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 18 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich beginnen. Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

### Patienten mit Hypertonie

Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten für die Kombination vor. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis der Kombination erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Lenvatinib-Anfangsdosis 10 mg einmal täglich in Kombination mit der in der Fachinformation zu Everolimus empfohlenen Everolimus-Dosis für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Die Kombination sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt. Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird. Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

### Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Alters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor. Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

### Kinder und Jugendliche

Lenvatinib darf bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aus Tierstudien abzuleiten sind (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis  $<18$  Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

### Ethnische Abstammung

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Abstammung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als die einer europäischen oder asiatischen liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen).

### Körpergewicht unter 60 kg

Eine Anpassung der Anfangsdosis auf der Grundlage des Körpergewichts ist nicht erforderlich. Zu Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg und RCC liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen).

#### Patienten mit hohem ECOG-Leistungsstatus

Patienten mit einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus von 2 oder höher waren von der RCC-Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Patienten wurde nicht bewertet.

#### Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Alternativ können die Lenvatinib Kapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern, in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male damit geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.  
Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hypertonie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in Tabelle 3 durchgeführt werden.

**Tabelle 3      Empfohlene Hypertonie-Behandlung**

<b>Blutdruckwerte (BD)</b>	<b>Empfohlene Maßnahme</b>
Systolischer BD $\geq$ 140 mmHg bis < 160 mmHg oder diastolischer BD $\geq$ 90 mmHg bis < 100 mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.
Systolischer BD $\geq$ 160 mmHg oder diastolischer BD $\geq$ 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib</li><li>2. Wenn der systolische BD <math>\leq</math> 150 mmHg, der diastolische BD <math>\leq</math> 95 mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2)</li></ol>
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.

#### Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Einnahme von Lenvatinib sowie einen Monat lang nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht, wenn es in Kombination mit oralen Kontrazeptiva angewendet wird.

#### Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Der Urin sollte regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. Wenn mit dem Urin-Teststreifen eine Proteinurie von  $\geq$  2+ festgestellt wird, ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms muss Lenvatinib abgesetzt werden.

#### Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Als Hauptrisikofaktor wurde eine Dehydrierung und/oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ermittelt. Die gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, ist Vorsicht geboten, da die Kombinationsbehandlung möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz verbunden ist. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

### Herzinsuffizienz

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, da eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein könnte (siehe Abschnitt 4.2).

### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über das Auftreten eines PRES, auch bekannt als RPLS, berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). PRES ist eine neurologische Störung, die mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, veränderter mentaler Funktion, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann. Es kann eine leichte bis schwere Hypertonie vorliegen. Die Diagnose eines PRES muss durch eine Magnetresonanztomographie bestätigt werden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4, Hypertonie). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akute Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Arterielle Thromboembolien

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von arteriellen Thromboembolien (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Myokardinfarkt) berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Lenvatinib wurde bei Patienten, bei denen in den vergangenen 6 Monaten eine arterielle Thromboembolie aufgetreten war, nicht untersucht. Lenvatinib sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsentscheidung sollte auf Basis des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den jeweiligen Patienten getroffen werden. Nach dem Auftreten einer arteriellen Thromboembolie muss Lenvatinib abgesetzt werden.

### Blutungen

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von schwerwiegenden Blutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Bei einigen Patienten mit Hirnmetastasen wurde über Fälle von tödlichen intrakraniellen Blutungen berichtet. Im Falle von Blutungen ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von gastrointestinalen Perforationen oder Fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In den meisten Fällen traten



gastrointestinale Perforation oder Fisteln bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer vorausgegangenen Operation oder einer Strahlentherapie auf. Bei einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

#### QT-Zeit-Verlängerung

Eine Verlängerung der QT-/QTc-Zeit wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten regelmäßige Elektrokardiogramme durchgeführt werden. Lenvatinib sollte vorübergehend abgesetzt werden, wenn sich QT-Zeit-Verlängerungen von über 500 ms entwickeln. Nach Rückbildung der QTc-Zeit-Verlängerung auf < 480 ms oder zum Ausgangswert kann die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher sollten Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen und Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden. Die Kalziumspiegel im Blut sollten mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und bei Bedarf sollte während der Lenvatinib-Behandlung eine Kalziumsupplementierung erfolgen. Je nach Schwere der Elektrolytstörungen und bei EKG-Veränderungen oder persistierender Hypokalzämie sollte die Lenvatinib-Behandlung unterbrochen oder die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

#### Störung der Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons/Schilddrüsenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Hypothyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Schilddrüsenfunktion muss vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. Eine Hypothyreose ist entsprechend der gängigen medizinischen Praxis zu behandeln, um den euthyreoten Zustand aufrecht zu erhalten.

Lenvatinib stört die exogene Schilddrüsen-suppression (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Spiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) sollten regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie sollte angepasst werden, um angemessene TSH-Spiegel entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten zu erzielen.

#### Diarrhoe

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde häufig über Diarrhoe berichtet, die in der Regel bereits zu einem frühen Zeitpunkt während der Behandlung auftrat (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Zur Vermeidung einer Dehydrierung sollte umgehend eine medizinische Behandlung der Diarrhoe eingeleitet werden. Bei Fortbestehen einer Diarrhoe von Grad 4 trotz medizinischer Behandlung muss Lenvatinib abgesetzt werden.

#### Spezielle Patientengruppen

Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der europäischen oder asiatischen sowie bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Lenvatinib sollte angesichts der herabgesetzten Verträglichkeit bei Asiaten und älteren Patienten in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen).

Über die Anwendung von Lenvatinib unmittelbar nach einer Behandlung mit Sorafenib oder anderen Krebsmitteln liegen keine Daten vor und es kann ein potenzielles Risiko für additive Toxizitäten bestehen, wenn zwischen diesen Behandlungen kein ausreichend langer Auswaschzeitraum eingehalten wird. In klinischen Prüfungen betrug der Auswaschzeitraum mindestens 4 Wochen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib

#### Chemotherapeutika

Die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib, Carboplatin und Paclitaxel hat keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser 3 Wirkstoffe.

### Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

#### CYP3A4-Substrate

Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder P-gp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten zu berücksichtigen, bei denen eine Wirksamkeitserhaltung sehr wichtig ist. CYP3A4-Substrate mit einem bekanntermaßen engen therapeutischen Index (wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.

#### Orale Kontrazeptiva

Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb müssen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Lenvatinib sowie mindestens bis zu einem Monat nach Therapieende nicht schwanger werden und eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb sollen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode verwenden.

### Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Lenvatinib bei Schwangeren vor. Bei der Anwendung an Ratten und Kaninchen zeigte Lenvatinib eine embryotoxische und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft darf Lenvatinib nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Dabei ist der Nutzen für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus sorgfältig abzuwägen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3).

Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Es sind keine humanen Daten bekannt. Jedoch wurde bei Ratten, Hunden und Affen eine Toxizität an Hoden und Eierstöcken beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lenvatinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel hervorrufen kann. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus basiert auf Daten von 62 Patienten, was nur eine Charakterisierung von häufigen Nebenwirkungen bei Patienten mit RCC ermöglicht. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den kombinierten Sicherheitsdaten von 62 RCC-Patienten (siehe Abschnitt 5.1) und 458 DTC-Patienten (siehe Fachinformation zu Lenvima).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den RCC- und DTC-Patientenpopulationen (bei  $\geq 30$  % der Patienten) waren Diarrhoe (80,6 %), Hypertonie (70,1 %)\*, Müdigkeit (59,7 %), verminderter Appetit (53,7 %), Gewichtsverlust (52,6 %)\*, Erbrechen (48,4 %), Übelkeit (45,2 %), Proteinurie (38,9 %)\*, Stomatitis (36,9 %)\*, Kopfschmerzen (35,8 %)\*, Dysphonie (35,6 %)\*, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPE) (34,1 %)\*, peripheres Ödem (33,9 %) und Hypercholesterinämie (30,6 %). Hypertonie und Proteinurie treten tendenziell zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung mit Lenvatinib auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen; die mit einem Sternchen (\*) gekennzeichneten Häufigkeiten stammen aus der DTC-Patientenpopulation).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen (11,3 %), arterielle Thromboembolien (3,9 %)\*, Herzinsuffizienz (1,6 %), intrazerebrale Blutung (1,6 %), intrakranielle Tumorbildungen (0,7 %)\*, PRES / RPLS (0,2 %)\* und Leberversagen (0,2 %)\* (die mit einem Sternchen (\*) gekennzeichneten Häufigkeiten stammen aus der DTC-Patientenpopulation).

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) führten Nebenwirkungen bei 67,7 % der Patienten zu Dosisreduzierungen und 18 (29,0 %) der Patienten brachen die Behandlung ab. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $\geq 5$  %), die in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe zu Dosisreduzierungen führten, waren Diarrhoe (21,0 %), Thrombozytopenie (6,5 %) und Erbrechen (6,5 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in den RCC- und DTC-Studien

In den klinischen Studien zu RCC und DTC wurden ähnliche Nebenwirkungen beobachtet. Nebenwirkungen, die häufiger bei der Kombinationstherapie auftreten als bei der Lenvatinib-Monotherapie, sind Hypothyreose (einschließlich erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut), Hypercholesterinämie und schwere Diarrhoe.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitskategorien der in klinischen Studien zu RCC und DTC beobachteten Nebenwirkungen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 4 Berichtete Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien**

<b>Systemorgan- klasse (MedDRA Terminologie*)</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion		Perinealabszess
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie <sup>a</sup>	Lymphopenie <sup>a</sup>	Milzinfarkt
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose <sup>**</sup> Thyreoidea- stimulierendes Hormon im Blut erhöht <sup>‡**</sup>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokalzämie <sup>‡</sup> Hypercholesterinämie <sup>b**</sup> Hypokaliämie Verminderter Appetit Gewichtsverlust	Dehydrierung Hypomagnesiämie <sup>b</sup>	
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerz Dysgeusie	Schlaganfall	Posteriores reversibles Enzephalopathie- Syndrom Monoparese Transitorische ischämische Attacke
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt <sup>c,†</sup> Herzinsuffizienz Verlängerte QT-Zeit im EKG Reduzierte Ejektionsfraktion	
Gefäß- erkrankungen	Blutung <sup>d,†,‡</sup> Hypertonie <sup>e,‡</sup> Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Lungenembolie <sup>†</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe <sup>**</sup> Gastrointestinale und abdominale Schmerzen <sup>f</sup> Erbrechen Übelkeit Orale Entzündung <sup>g</sup> Schmerzen im Mundbereich <sup>h</sup> Verstopfung Dyspepsie Mundtrockenheit	Analfistel Flatulenz	

<b>Systemorgan- klasse (MedDRA Terminologie*)</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Leber- und Gallen- erkrankungen		Aspartat- aminotransferase erhöht <sup>†</sup> Hypalbuminämie <sup>‡</sup> Alaninaminotransferase erhöht <sup>‡</sup> Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Leberfunktionsstörung Gamma- Glutamyltransferase erhöht <sup>k</sup> Bilirubin im Blut erhöht <sup>‡</sup>	Hepatozelluläre Schädigung/Hepatitis <sup>i</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom Palmarerythem Hautausschlag Alopezie	Hyperkeratose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Rückenschmerzen Arthralgie Myalgie Schmerzen der Extremitäten Muskel- und Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie <sup>‡</sup>	Niereninsuffizienz <sup>l, †, ‡</sup> Nierenfunktions- störungen <sup>‡</sup> Kreatinin im Blut erhöht Harnstoff im Blut erhöht	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Asthenie Peripheres Ödem	Unwohlsein	

\*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.1. Die bevorzugten Begriffe wurden der SOK, die für das Zielorgan die größte Relevanz besitzt, neu zugewiesen.

\*\* : Diese Nebenwirkungen treten bei der Kombinationstherapie häufiger auf als bei der Lenvatinib-Monotherapie.

†: Beinhaltet Fälle mit tödlichem Verlauf.

‡: Siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen für weitere Beschreibungen.

Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:

a: Thrombozytopenie umfasst Thrombozytopenie und eine erniedrigte Thrombozytenzahl.

Lymphopenie umfasst Lymphopenie und eine verringerte Lymphozytenzahl.

b: Hypomagnesiämie umfasst Hypomagnesiämie und verringertes Magnesium im Blut.

Hypercholesterinämie umfasst Hypercholesterinämie und erhöhtes Cholesterin im Blut.

c: Myokardinfarkt umfasst Myokardinfarkt und akuten Myokardinfarkt.

d: Blutung umfasst Epistaxis, Hämoptyse, Hämaturie, Kontusion, Hämatochezie, Zahnfleischbluten, Petechien, Lungenblutung, Rektalblutung, Blut im Urin, Hämatom, Vaginalblutung, Bindehautblutung, Hämorrhoidenblutung, intrakranielle Tumorblutung, Kehlkopfblutung, Ekchymose, verstärkte Hämatomneigung, Blutungen nach chirurgischen Eingriffen, Purpura, Hautblutung, Aneurysmaruptur, arterielle Blutung, Augenblutung, Magenblutung, hämorrhagische

- Gastroduodenitis, gastrointestinale Blutung, Hämatemese, Blutung, hämorrhagischen Schlaganfall, Meläna, Metrorrhagie, Nagelbettblutung, Hämatothorax, postmenopausale Blutung, hämorrhagische Proktitis, Nierenhämatom, Milzblutung, Splitterblutung, Subarachnoidalblutung, Luftröhrenblutung, Tumorblutung.
- e: Hypertonie umfasst Hypertonie, hypertensive Krise, erhöhten diastolischen Blutdruck und erhöhten Blutdruck.
  - f: Gastrointestinale und abdominale Schmerzen umfassen abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Schmerzen im Unterleib, Schmerzen im Oberbauch, Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens, epigastrische Beschwerden und gastrointestinale Schmerzen.
  - g: Orale Entzündung umfasst aphthöse Ulzera, Stomatitis, Glossitis, Mundgeschwüre und Schleimhautentzündung.
  - h. Orale Schmerzen umfasst Schmerzen im Mund, Glossodynie sowie oropharyngeale Schmerzen.
  - i: Hepatozelluläre Schädigung und Hepatitis umfassen arzneimittelinduzierte Leberschäden, hepatische Steatose und cholestatische Leberschäden.
  - j: Niereninsuffizienz umfasst akute prärenale Insuffizienz, Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz und Nierentubulusnekrose.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde Hypertonie von 41,9 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (die Inzidenz von Hypertonien von Grad 3 oder Grad 4 war 12,9 %) und von 10,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (die Inzidenz von Hypertonien von Grad 3 oder Grad 4 war 2,0 %) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintritt der Hypertonie betrug 4,9 Wochen (alle Grade) und 6,9 Wochen (Grad  $\geq 3$ ) bei der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Gruppe.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 72,8 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei 16,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe über Hypertonie (einschließlich Hypertonie, hypertensive Krise, Anstieg des diastolischen Blutdrucks und Blutdruckanstieg) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 16 Tage. Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (einschließlich 1 Nebenwirkung von Grad 4) traten bei 44,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 3,8 % der Patienten unter Placebo auf. In den meisten Fällen erholten sich die Patienten nach Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis, was auf 13,0 % bzw. 13,4 % der Patienten zutraf. Bei 1,1 % der Patienten führte Hypertonie zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

#### Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 30,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (8,1 % waren Grad  $\geq 3$ ) und von 14,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (2,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) eine Proteinurie gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Proteinurie betrug 6,1 Wochen (alle Grade) und 20,1 Wochen (Grad  $\geq 3$ ) bei der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Gruppe. Proteinurie führte bei 4,8 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 33,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei 3,1 % der Patienten unter Placebo über Proteinurie berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Nebenwirkung betrug 6,7 Wochen. Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 10,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten, aber bei keinem Patienten der Placebo-Gruppe auf. In den meisten Fällen war das Behandlungsergebnis nach Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis eine Erholung oder ein Abklingen der Proteinurie. Dies traf auf 16,9 % bzw. 10,7 % der Patienten zu. Bei 0,8 % der Patienten führte die Proteinurie zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

#### Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) kam es bei 8,1 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe zu Niereninsuffizienz und bei 3,2 % zu einer Nierenfunktionsstörung (9,7 % der Patienten hatten eine Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen von Grad 3). In der Gruppe mit Everolimus-Monotherapie kam es bei 2,0 % der Patienten zu Niereninsuffizienz (2,0 % waren Grad 3).

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) entwickelten 5,0 % der Patienten eine Niereninsuffizienz und 1,9 % Nierenfunktionsstörungen, (3,1 % der Patienten hatte eine Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen von Grad  $\geq 3$ ). In der Placebo-Gruppe entwickelten 0,8 % der Patienten eine Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen (0,8 % waren Grad  $\geq 3$ ).

#### Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4,8 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über eine verminderte Auswurfraction/Herzinsuffizienz (3,2 % waren Grad  $\geq 3$ ) und bei 4,0 % in der Everolimus-Gruppe (2,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der verminderten Auswurfraction und Herzinsuffizienz betrug in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe 15,7 Wochen (alle Grade) bzw. 32,8 Wochen (Grad  $\geq 3$ ).

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 6,5 % der Patienten in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe über eine Abnahme der Auswurfraction/eine Herzinsuffizienz (1,5 % waren Grad  $> 3$ ) und bei 2,3 % in der Placebo-Gruppe (darunter keine Fälle von Grad  $\geq 3$ ) berichtet.

#### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) trat 1 PRES (Grad 3) in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe nach 18,4 Wochen Behandlung auf. Aus den Gruppen mit Lenvatinib plus Everolimus oder Everolimus-Monotherapie liegen keine solchen Meldungen vor.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) trat 1 PRES (Grad 2) in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe auf. Aus der Placebo-Gruppe liegen keine Berichte über solche Ereignisse vor.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten gab es 4 Fälle (0,3 %) von PRES (0,3 % waren Grad 3 oder 4), die alle nach Behandlungsende bzw. Behandlungsunterbrechung oder nach einem endgültigen Absetzen der Behandlung wieder verschwanden.

#### Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) waren in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, welche die Leber betrafen, Anstiege der Leberenzymwerte, darunter Anstiege der Alaninaminotransferase (9,7 %), der Aspartataminotransferase (4,8 %), der alkalischen Phosphatase (4,8 %) und des Bilirubins im Blut (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der die Leber betreffenden Nebenwirkungen betrug bei der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Gruppe 6,7 Wochen (alle Grade) und 14,2 Wochen (Grad  $\geq 3$ ). Die Leber betreffenden Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 3,2 % der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Patienten auf. Die im Zusammenhang mit der Leber stehenden Nebenwirkungen führten zu Behandlungsunterbrechungen und Dosisenkungen bei 1,6 % bzw. 1,6 % der Patienten und zum dauerhaften Absetzen der Behandlung bei 3,2 %.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) waren die häufigsten mit der Leber zusammenhängenden Nebenwirkungen eine Hypoalbuminämie (9,6 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) sowie Leberenzymanstiege, einschließlich Anstiege von Alaninaminotransferase (7,7 % Lenvatinib vs. 0 Placebo), Aspartataminotransferase (6,9 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) und Bilirubin im Blut (1,9 % Lenvatinib vs. 0 Placebo). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen auf die Leber betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 12,1 Wochen. Leberbezogene Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (einschließlich 1 Fall von Leberversagen Grad 5) traten bei

5,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 0,8 % der Patienten unter Placebo auf. Die leberbezogenen Nebenwirkungen führten bei 4,6 % der Patienten zu Behandlungsunterbrechungen und bei 2,7 % zu Dosisreduktionen und bei 0,4 % zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten wurden 3 Fälle (0,3 %) von Leberversagen festgestellt, alle mit letalem Ausgang. Ein Fall trat bei einem Patienten ohne Lebermetastasen auf. Es kam außerdem bei einem Patienten ohne Lebermetastasen zu einem Fall von akuter Hepatitis.

#### Arterielle Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 1,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über arterielle thromboembolische Ereignisse berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten dieser Ereignisse betrug 69,6 Wochen. In der Everolimus-Gruppe wurde bei 6,0 % der Patienten über eine arterielle Thromboembolie (4,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet. In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 5,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und 2,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe über thromboembolische Ereignisse berichtet.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten befanden sich 4 Fälle (0,3 %) von arteriellen Thromboembolien (2 Fälle von Myokardinfarkt und 2 Schlaganfälle) mit tödlichem Ausgang.

#### Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 38,7 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe über Blutungen berichtet (8,1 % waren Grad  $\geq 3$ ). Nebenwirkungen, die mit einer Inzidenz von  $\geq 2,0$  % auftraten, waren Epistaxis (22,6 %), Hämaturie (4,8 %), Hämatom (3,2 %) und Magenblutungen (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe 10,2 Wochen (alle Grade) und 7,6 Wochen (Grad  $\geq 3$ ). Die Inzidenz schwerwiegender Blutungen war 4,8 % (intrazerebrale Blutung, Magenblutungen und Hämarthrosen). In der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe brachen 3,2 % der Patienten die Behandlung aufgrund von hämorrhagischen Ereignissen ab. Es gab einen Fall von tödlich verlaufener intrazerebraler Blutung in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe und einen Fall von tödlich verlaufener intrakranieller Blutung in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 34,9 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten verglichen mit 18,3 % der mit Placebo behandelten Patienten über Blutungen berichtet. Nebenwirkungen, die mit einer Inzidenz von  $\geq 0,75$  % über der von Placebo auftraten, waren: Epistaxis (11,9 %), Hämaturie (6,5 %), Prellung (4,6 %), Zahnfleischbluten (2,3 %), Hämatochezie (2,3 %), rektale Blutungen (1,5 %), Hämatom (1,1 %), Hämorrhoidenblutung (1,1 %), Kehlkopfblutung (1,1 %), Petechien (1,1 %) und intrakranielle Tumorblutungen (0,8 %). Nach einer Anpassung, bei der die 4 Mal längere Expositionsdauer im Lenvatinib- versus Placebo-Arm berücksichtigt wurde, traten die folgenden Nebenwirkungen im Lenvatinib-Arm seltener auf als im Placebo-Arm: Hämoptyse, (0,05 Episoden/Patientenjahr unter Lenvatinib vs. 0,21 Episoden/Patientenjahr unter Placebo) und Lungenblutungen (0,02 Episoden/Patientenjahr unter Lenvatinib vs. 0,09 Episoden/Patientenjahr unter Placebo).

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Nebenwirkungen betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 10,1 Wochen. In Bezug auf die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen (3,4 % vs. 3,8 %) oder von Nebenwirkungen, die zur vorzeitigen Beendigung der Behandlung führten (1,1 % vs. 1,5 %) oder von Nebenwirkungen, die zu einer Behandlungsunterbrechung (3,4 % vs. 3,8 %) oder Dosisreduktion (0,4 % vs. 0 %) führten, wurde zwischen den mit Lenvatinib behandelten Patienten und den Patienten unter Placebo kein Unterschied beobachtet.

Von den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten hatten 3 Patienten (0,3 %) eine Blutung von Grad 4 und 5 Patienten (0,4 %) eine Nebenwirkung von Grad 5, darunter arterielle Blutung, hämorrhagischer Schlaganfall, intrakranielle Tumorblutung, Hämoptyse und Tumorblutung.



Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4, QT-Zeit-Verlängerung)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 8,1 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (3,2 % waren Grad  $\geq 3$ ) und von 4,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (keine waren Grad  $\geq 3$ ) über eine Hypokalzämie berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hypokalzämie betrug bei der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe 28,3 Wochen (alle Grade) und 45,9 Wochen (Grad  $\geq 3$ ). Es kam zu einem TEAE (therapiebedingten unerwünschten Ereignis) des Grades 4. Keines der Hypokalzämie-Ereignisse erforderte eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung und keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von Hypokalzämie ab.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 12,6 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und keinem der Patienten im Placebo-Arm über eine Hypokalzämie berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten dieser Nebenwirkung betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 11,1 Wochen. Nebenwirkungen von Schweregrad 3 oder 4 traten bei 5,0 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten vs. keinem der Patienten unter Placebo auf. Die meisten Nebenwirkungen verschwanden bei 1,5 % bzw. 1,1 % der Patienten nach einer unterstützenden Behandlung, ohne dass eine Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion erforderlich war, 1 Patient mit einer Hypokalzämie Grad 4 brach die Behandlung endgültig ab.

Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) trat bei 1,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe eine perforierte Appendizitis (Grad 3) auf. Aus den mit Lenvatinib oder Everolimus behandelten Gruppen wurden keine solchen Fälle gemeldet.

In der DTC-Studie wurden gastrointestinale Perforationen oder Fisteln von 1,9 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet.

QT-Zeit-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 11 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über QTc-Zeit-Verlängerungen von über 60 ms berichtet. Die Inzidenz von QTc-Zeit-Verlängerungen von mehr als 500 ms betrug 6 % in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe. In der mit Everolimus behandelten Gruppe wurde über keine QTc-Zeit-Verlängerungen von mehr als 500 ms oder über Verlängerungen von mehr als 60 ms berichtet. In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima), wurde bei 8,8 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und 1,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe über eine Verlängerung der QT/QTc-Zeit berichtet. Die Inzidenz von QT-Zeit-Verlängerungen von mehr als 500 ms betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 2 %, verglichen mit keinen solchen Berichten in der Placebo-Gruppe.

Erhöhte Blutwerte von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (siehe Abschnitt 4.4, Störung der Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons/Schilddrüsenfehlfunktion) (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) trat bei 24 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe und bei 2 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe Hypothyreose auf. In der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe waren alle Hypothyreose-Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2. Bei Patienten mit zu Studienbeginn normalen TSH-Spiegeln wurde nach Studienbeginn bei 60,5 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe ein Anstieg des TSH-Spiegels beobachtet, während dies bei keinem der mit Everolimus allein behandelten Patienten der Fall war.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) hatten 88 % der Patienten einen Ausgangs-TSH-Spiegel von weniger oder gleich 0,5 mE/l. Bei diesen Patienten mit einem normalen TSH-Spiegel bei Baseline wurde später bei 57% der mit Lenvatinib behandelten Patienten ein Anstieg des TSH-Spiegels auf über 0,5 mE/l beobachtet, verglichen mit 14 % der Patienten unter Placebo.

#### Diarrhoe (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 80,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über Diarrhoe (21,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) und bei 34,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (2,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Nebenwirkung betrug 4,1 Wochen (alle Grade) bzw. 8,1 Wochen (Grad  $\geq 3$ ) in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe. Diarrhoe war die häufigste Ursache von Behandlungsunterbrechungen/Dosisreduktionen und trat trotz Dosisreduktion wieder auf. Diarrhoe führte bei einem Patienten zur Beendigung der Behandlung.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 67,4 % der Patienten in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe über Diarrhoe (9,2 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet und bei 16,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (darunter keine Fälle von Grad  $\geq 3$ ).

#### Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

#### Andere spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren mit RCC liegen nur begrenzte Daten vor. Patienten mit DTC im Alter  $\geq 75$  Jahre neigten jedoch eher zu Hypertonie, Proteinurie, vermindertem Appetit oder Dehydrierung der Grade 3 oder 4.

##### Geschlecht

Bei Patienten mit DTC war bei Frauen die Inzidenz der Hypertonie (einschließlich Hypertonie Grad 3 und 4), Proteinurie und PPE höher, während bei Männern die Inzidenz einer erniedrigten Ejektionsfraktion sowie von gastrointestinalen Perforationen und Fisteln höher war.

##### Ethnische Abstammung

Für Patienten asiatischer Abstammung mit RCC liegen nur begrenzte Daten vor. Bei asiatischen Patienten mit DTC war jedoch die Inzidenz von peripheren Ödemen, Hypertonie, Fatigue, PPE, Proteinurie, Thrombozytopenie und erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon im Blut höher als bei Europäern.

##### Hypertonie bei Studienbeginn

Bei DTC hatten Patienten mit einer Hypertonie bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Hypertonie, Proteinurie, Diarrhoe und Dehydrierung der Grade 3 oder 4. Bei ihnen traten auch mehr schwerwiegende Fälle von Dehydrierung, Hypotonie, Lungenembolie, malignem Pleuraerguss, Vorhofflimmern und gastrointestinalen Symptomen (abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen) auf. Bei RCC hatten Patienten mit einer Hypertonie bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Dehydrierung, Fatigue und Hypertonie der Grade 3 oder 4.

##### Diabetes bei Studienbeginn

Bei RCC hatten Patienten mit Diabetes bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Hypertonie, Hypertriglyzeridämie und akuter Niereninsuffizienz der Grade 3 oder 4.

##### Leberfunktionsstörung

Bei RCC liegen für Patienten mit Leberfunktionsstörungen nur begrenzte Daten vor. Bei DTC hatten Patienten mit einer Leberfunktionsstörung bei Studienbeginn aber eine höhere Inzidenz von Hypertonie und PPE, und die Inzidenz von Hypertonie, Asthenie, Müdigkeit und Hypokalzämie Grad 3 und 4 war höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

##### Nierenfunktionsstörung

Bei DTC war bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung bei Studienbeginn die Inzidenz von Hypertonie, Proteinurie, Fatigue, Stomatitis, peripheren Ödemen, Thrombozytopenie, Dehydrierung, verlängerter QT-Zeit im EKG, Hypothyreose, Hyponatriämie, erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem

Hormon im Blut und Pneumonie von Grad 3 oder 4 höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei diesen Patienten war auch die Inzidenz von renalen Nebenwirkungen höher und die Inzidenz von Nebenwirkungen auf die Leber tendenziell höher. Bei RCC hatten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Fatigue des Grades 3.

#### Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg

Bei RCC liegen für Patienten mit einem Körpergewicht von < 60 kg nur begrenzte Daten vor. Bei DTC hatten jedoch Patienten mit einem niedrigen Körpergewicht (< 60 kg) eine höhere Inzidenz von PPE und Proteinurie sowie von Hypokalziämie und Hyponatriämie Grad 3 oder 4 und zeigten tendenziell auch eine höhere Inzidenz von Appetitlosigkeit Grad 3 oder 4.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Die höchsten in klinischen Studien untersuchten Dosen von Lenvatinib waren 32 mg und 40 mg pro Tag. In klinischen Prüfungen traten auch Medikationsfehler auf, die zu Einzeldosen von 40 bis 48 mg führten. Die unter diesen Dosen am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Fatigue, Stomatitis, Proteinurie, Kopfschmerz sowie eine Verschlimmerung des PPE. Es gibt auch Berichte über Überdosierungen von Lenvatinib, bei denen Einzelgaben mit dem 6- bis 10-Fachen der empfohlenen Tagesdosis eingesetzt wurden. Diese Fälle gingen mit Nebenwirkungen einher, die dem bekannten Sicherheitsprofil von Lenvatinib entsprechen (d. h. Nieren- und Herzinsuffizienz) oder es traten keine Nebenwirkungen auf.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Lenvatinib. Bei dem Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Lenvatinib unterbrochen und bei Bedarf eine geeignete unterstützende Behandlung erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE29

#### Wirkmechanismus

Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und den Rezeptor PDGFR $\alpha$ , den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET, hemmt. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus wies eine im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhte antiangiogene und Antitumor-Aktivität auf, belegt anhand einer Abnahme der humanen Endothelzellproliferation, der Kapillarröhrchenbildung und der VEGF-Signalgebung *in vitro* sowie des Tumolvolumens in Xenograft-Mausmodellen des humanen Nierenzellkarzinoms.

Obwohl nicht direkt untersucht wird angenommen, dass die hypertensive Wirkung von Lenvatinib durch die Hemmung von VEGFR2 in den Endothelzellen der Blutgefäße vermittelt wird. Ebenso wurde die Ursache der Lenvatinib-induzierten Proteinurie nicht direkt untersucht, diese wird aber

vermutlich über eine Herunterregulierung von VEGFR1 und VEGFR2 in den Podozyten des Glomerulus vermittelt.

Der Wirkungsmechanismus bei Hypothyreose ist bisher nicht vollständig geklärt.

Der Wirkungsmechanismus, der bei der Kombination zu einer Verschlimmerung der Hypercholesterinämie führt, wurde nicht direkt untersucht und ist nicht vollständig geklärt.

Obwohl auch der Wirkungsmechanismus für die Verschlimmerung der Diarrhoe bei der Kombination nicht direkt untersucht wurde, geht man davon aus, dass diese Wirkung durch eine Störung der Darmfunktion vermittelt wird, die mit den Wirkungsmechanismen der einzelnen Wirkstoffe zusammenhängt – Hemmung von VEGF/VEGFR und c-KIT durch Lenvatinib in Verbindung mit der Hemmung von mTOR/NHE3 durch Everolimus.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Gabe von Lenvatinib allein oder in Kombination mit Everolimus bei Patienten mit inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten RCC zu bestimmen. Die Studie bestand aus einem Phase 1b-Teil zur Dosisfindung und einem Phase 2-Teil. Im Phase 1b-Teil wurden 11 Patienten eingeschlossen, die die Kombination von Lenvatinib 18 mg und Everolimus 5 mg erhielten. Im Phase 2-Teil wurden insgesamt 153 Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Therapie eingeschlossen. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus in der empfohlenen Dosierung erhielten insgesamt 62 Patienten. Die Patienten mussten unter anderem ein histologisch gesichertes, überwiegend klarzelliges RCC sowie den radiologischen Nachweis der Krankheitsprogression, ermittelt unter Verwendung der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1), aufweisen, sowie eine gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben und einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Leistungsstatus von 0 oder 1 aufweisen.

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einem von 3 Armen zugeordnet: 18 mg Lenvatinib plus 5 mg Everolimus, 24 mg Lenvatinib oder 10 mg Everolimus im Verhältnis 1:1:1. Die Patienten wurden nach dem Hämoglobinwert ( $\leq 13$  g/dl vs.  $> 13$  g/dl für Männer bzw.  $\leq 11,5$  g/dl vs.  $> 11,5$  g/dl für Frauen) und dem korrigierten Serum-Kalzium ( $\geq 10$  mg/dl vs.  $< 10$  mg/dl) stratifiziert. Der Median der durchschnittlichen Tagesdosis pro Studienteilnehmer betrug im Kombinationsarm 13,5 mg Lenvatinib (75,0 % der vorgesehenen Dosis von 18 mg) und 4,7 mg Everolimus (93,6 % der vorgesehenen Dosis von 5 mg). Die abschließende Dosisstärke im Kombinationsarm betrug bei 29 % der Patienten 18 mg, bei 31 % der Patienten 14 mg, bei 23 % der Patienten 10 mg, bei 16 % der Patienten 8 mg und bei 2 % der Patienten 4 mg.

Von den nach dem Zufallsprinzip zugeteilten 153 Patienten waren 73 % männlich, das mediane Alter betrug 61 Jahre, 37 % waren 65 Jahre oder älter, 7 % waren 75 Jahre oder älter, und 97 % waren europäischer Abstammung. 95 % der Patienten hatten Metastasen und 5 % eine inoperable fortgeschrittene Erkrankung. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Leistungsstatus von 0 (55 %) oder 1 (45 %) mit ähnlicher Verteilung über die 3 Therapiearme. Eine schlechte Prognose, definiert durch die MSKCC-Kriterien (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Criteria), wurde bei 39 % der Patienten im Studienarm mit Lenvatinib und Everolimus, bei 44 % im Lenvatinib-Studienarm und bei 38 % im Everolimus-Studienarm beobachtet. Eine schlechte Prognose gemäß IMDC (International mRCC Database Consortium) wurde bei 20 % der Patienten im Lenvatinib- und Everolimus-Arm, bei 23 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und bei 24 % der Patienten im Everolimus-Arm beobachtet. Die mediane Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis betrug 32 Monate für den Lenvatinib- und Everolimus-Behandlungsarm, 33 Monate für den Lenvatinib-Arm und 26 Monate für den Everolimus-Arm. Alle Patienten hatten zuvor eine Behandlung mit 1 VEGF-Hemmer erhalten, davon 65 % mit Sunitinib, 23 % mit Pazopanib, 4 % mit Tivozanib, 3 % mit Bevacizumab und jeweils 2 % mit Sorafenib oder Axitinib.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, basierend auf dem vom Prüfarzt bestimmten Tumoransprechen, war das progressionsfreie Überleben (PFS) im Lenvatinib- plus Everolimus-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm und im Lenvatinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die vom Prüfarzt beurteilte objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR). Die Tumorbeurteilung erfolgte nach RECIST 1.1.

Der Lenvatinib- plus Everolimus-Arm zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS gegenüber dem Everolimus-Arm (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1). Auf der Grundlage der Ergebnisse einer nachträglich durchgeführten explorativen Analyse mit einer begrenzten Anzahl von Patienten pro Subgruppe wurde eine positive Wirkung auf das PFS festgestellt, unabhängig davon, welche frühere gegen VEGF-gerichtete Therapie angewendet worden war: Sunitinib (Hazard Ratio [HR] = 0,356 [95 %-KI: 0,188, 0,674] oder andere Therapien (HR = 0,350 [95 %-KI: 0,148, 0,828])). Der Lenvatinib-Arm zeigte ebenfalls eine Verbesserung des PFS im Vergleich mit dem Everolimus-Arm. Das Gesamtüberleben war höher im Lenvatinib- plus Everolimus-Arm (siehe Tabelle 5 und Abbildung 2). Die Studie besaß keine ausreichende statistische Power für eine Analyse des OS.

Der Behandlungseffekt der Kombination auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrates (ORR) wurde auch durch eine nachträgliche retrospektive unabhängige verblindete Beurteilung der Scans unterstützt. Der Lenvatinib- plus Everolimus-Arm zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS im Vergleich zum Everolimus-Arm. Die Ergebnisse für ORR entsprachen den Ergebnissen der Prüfarzt-Beurteilung, 35,3 % im Lenvatinib- plus Everolimus-Arm, mit vollständigem Ansprechen und 17 Fällen von teilweisem Ansprechen; im Everolimus-Arm hatte kein Patient ein objektives Ansprechen ( $p < 0,0001$ ) zu Gunsten des Lenvatinib- plus Everolimus-Arms.

**Tabelle 5      Wirksamkeitsergebnisse bei Nierenzellkarzinom**

	<b>Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=51)</b>	<b>Lenvatinib 24 mg (N=52)</b>	<b>Everolimus 10 mg (N=50)</b>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>a</sup> nach der Beurteilung durch den Prüfer</b>			
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
p-Wert Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,0005	-	-
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>a</sup> durch eine nachträgliche unabhängige verblindete Beurteilung</b>			
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> Lenvatinib + Everolimus vs Everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
P -Wert Lenvatinib + Everolimus vs Everolimus	0,003	-	-
<b>Gesamtüberleben<sup>c</sup></b>			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medianes OS in Monaten (95 %-KI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-

**Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse bei Nierenzellkarzinom**

	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
<b>Objektive Ansprechrate, n (%) nach der Beurteilung durch den Prüfer</b>			
Vollständiges Ansprechen	1 (2)	0	0
Teilweises Ansprechen	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektive Ansprechrate	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabile Erkrankung	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Dauer des Ansprechens, Monate, Median (95 %-KI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Die Tumorbeurteilung erfolgte anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Datenstichtag = 13. Juni 2014  
 Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Studienteilnehmer im vollständigen Analyseset innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe.

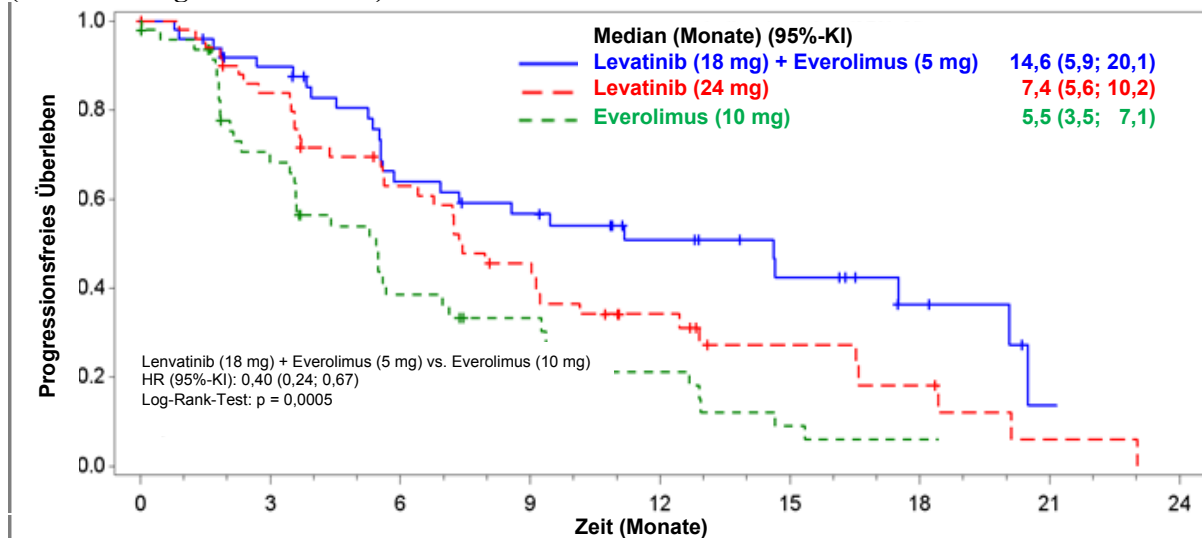
KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar

<sup>a</sup> Punktschätzer ermittelt nach der Kaplan-Meier-Methode und 95 %-KI basierend auf der Greenwood-Formel mit Log-Log-Transformation

<sup>b</sup> Stratifizierter Hazard-Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariable und Hämoglobin und korrigiertem Serum-Kalzium als Strata. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von „Tied Events“ (Ereignisse, die eng miteinander zusammenhängen) verwendet.

<sup>c</sup> Datenstichtag = 31. Juli 2015

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (Einschätzung des Prüfarztes)**

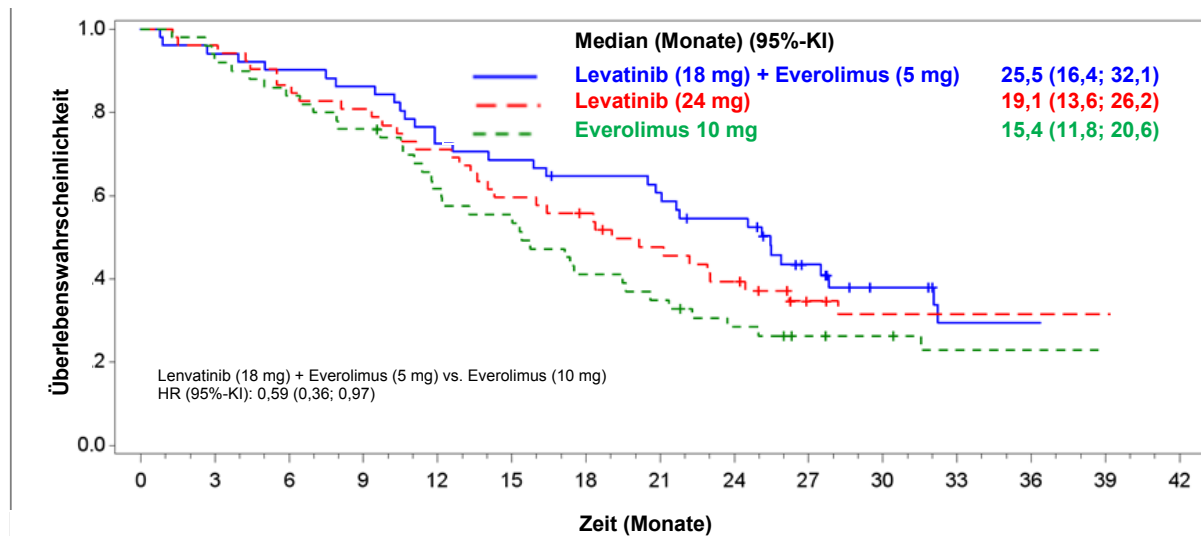


**Anzahl der Patienten unter Risiko:**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
L (18 mg) + E (5 mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
L (24 mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
E (10 mg)	50	29	15	11	7	3	1	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  
 Datenstichtag: 13. JUNI 2014

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



Anzahl der Patienten unter Risiko:

L(18 mg)+ E(5 mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L (24 mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E (10 mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	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  
Datenstichtag: 31. JULY 2015

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lenvatinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms (RCC) gewährt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Lenvatinib wurden an gesunden erwachsenen Probanden, erwachsenen Patienten mit Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz und soliden Tumoren untersucht.

#### Resorption

Lenvatinib wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Die  $t_{max}$  ist in der Regel 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nahrungsmittel beeinflussen das Ausmaß der Resorption nicht, verlangsamen jedoch die Resorption. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten verzögern sich bei gesunden Probanden die Spitzenkonzentrationen im Plasma um 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht am Menschen untersucht. Die Daten einer Massenbilanz-Studie lassen jedoch darauf schließen, dass sie sich in einer Größenordnung von 85 % bewegt.

#### Verteilung

*In vitro* ist die Bindung von Lenvatinib an menschliche Plasmaproteine hoch. Sie reicht von 98 % bis 99 % (0,3 – 30 µg/ml, Mesilat). Die Bindung erfolgte hauptsächlich an Albumin und in geringerem Ausmaß an das saure  $\alpha$ 1-Glykoprotein und  $\gamma$ -Globulin.

*In vitro* betrug das Verhältnis der Blut-Plasma-Konzentration von Lenvatinib 0,589 bis 0,608 (0,1 - 10 µg/ml, Mesilat).

*In-vitro*-Studien legen nahe, dass Lenvatinib ein Substrat für P-gp und BCRP ist. Lenvatinib zeigt nur eine minimale oder gar keine Wirkung gegen P-gp-vermittelte und BCRP-vermittelte Transportaktivitäten. Auch wurde keine Induktion der P-gp mRNA-Expression beobachtet. Lenvatinib

ist kein Substrat für OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 oder BSEP. In menschlichem Leberzytosol führte Lenvatinib zu keiner Hemmung der Aldehydoxidase-Aktivität.

Bei Patienten lag das mediane Verteilungsvolumen ( $V_z/F$ ) der ersten Dosis zwischen 50,5 l und 92 l und war im Allgemeinen konsistent in den Dosisgruppen von 3,2 mg bis 32 mg. Das analoge mediane Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_z/F_{ss}$ ) war ebenfalls im Allgemeinen konsistent und bewegte sich zwischen 43,2 l und 121 l.

#### Biotransformation

*In vitro* wurde Lenvatinib im Hinblick auf die P450-vermittelte Metabolisierung nachweislich vor allem (> 80 %) über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. *In-vivo*-Daten deuteten darauf hin, dass auch nicht P450-vermittelte Stoffwechselwege einen erheblichen Anteil am Gesamtstoffwechsel von Lenvatinib hatten. Folglich wirkten sich Induktoren und Inhibitoren von CYP 3A4 *in vivo* nur minimal auf die Exposition gegenüber Lenvatinib aus (siehe Abschnitt 4.5).

In menschlichen Lebermikrosomen wurde die demethylierte Form von Lenvatinib (M2) als Hauptmetabolit identifiziert. M2' und M3', die Hauptmetaboliten in menschlichen Fäzes, wurden durch die Aldehydoxidase aus M2 bzw. Lenvatinib gebildet.

In Plasmaproben, die bis zu 24 Stunden nach der Gabe entnommen wurden, bildete Lenvatinib 97 % der Radioaktivität in Plasma-Radiochromatogrammen, während weitere 2,5 % auf den M2-Metaboliten entfielen. Auf der Basis der  $AUC_{(0-\infty)}$  entfielen 60 % der Gesamtradioaktivität im Plasma und 64 % im Blut auf Lenvatinib.

Daten einer Massenbilanz-/ Ausscheidungsstudie beim Menschen zeigen, dass Lenvatinib beim Menschen weitgehend verstoffwechselt wird. Als Hauptstoffwechselwege beim Menschen wurden die Oxidation durch die Aldehydoxidase, die Demethylierung über CYP3A4, die Glutathion-Konjugation mit Elimination der O-Arylgruppe (funktionelle Chlorbenzylgruppe) und Kombinationen dieser Wege mit anschließender weiterer Biotransformation identifiziert (z. B. Glukuronidierung, Hydrolyse der funktionellen Glutathiongruppe, Abbau der funktionellen Cysteingruppe und intramolekulare Umstellung der Cysteinylglycin- und Cystein-Konjugate mit anschließender Dimerisierung). Diese Stoffwechselwege *in vivo* entsprechen den Daten der *In-vitro*-Studien mit menschlichem Biomaterial.

#### *In-vitro*-Studien zu Transportern

Siehe Abschnitt Verteilung.

#### Elimination

Plasmakonzentrationen fallen nach  $C_{max}$  biexponentiell ab. Die mittlere terminale exponentielle Halbwertszeit von Lenvatinib beträgt ca. 28 Stunden.

Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Lenvatinib an 6 Patienten mit soliden Tumoren wurden etwa zwei Drittel der radioaktiven Markierung mit den Fäzes und ein Viertel mit dem Urin ausgeschieden. Der M3-Metabolit war der Hauptanalyt der Exkrete (ca. 17 % der Dosis), gefolgt von M2' (ca. 11 % der Dosis) und M2 (ca. 4,4 % der Dosis).

#### Linearität/Nicht-Linearität

##### *Dosisproportionalität und Akkumulation*

Bei Patienten mit soliden Tumoren, die eine oder mehrere Dosen Lenvatinib einmal täglich erhielten, stieg die Exposition gegenüber Lenvatinib ( $C_{max}$  und AUC) im Bereich von 3,2 bis 32 mg einmal täglich direkt proportional zur verabreichten Dosis an.

Lenvatinib weist im Steady State nur eine minimale Akkumulation auf. Im genannten Bereich betrug der mediane Akkumulationsindex (Rac) 0,96 (20 mg) bis 1,54 (6,4 mg).



## Spezielle Patientengruppen

### Leberfunktionsstörung

Bei 6 Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh A bzw. Child-Pugh B) wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib nach einer Einzeldosis von 10 mg untersucht. Eine Dosis von 5 mg wurde bei 6 Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) untersucht. Acht gesunde Probanden mit übereinstimmenden demographischen Daten dienten als Kontrollen und erhielten eine Dosis von 10 mg. Die mediane Halbwertszeit von Patienten mit leichter, mittelgradiger und hochgradiger Leberinsuffizienz war untereinander sowie mit der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar und betrug 26 bis 31 Stunden. Der prozentuale Anteil der Lenvatinib-Dosis, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, war bei allen Kohorten niedrig (< 2,16 % bei allen Behandlungskohorten).

Die Exposition gegenüber Lenvatinib auf der Basis der dosiskorrigierten  $AUC_{0-t}$  und  $AUC_{0-inf}$ -Daten betrug 119 %, 107 % bzw. 180 % des Normalwerts bei Patienten mit leichter, mittelgradiger bzw. hochgradiger Leberinsuffizienz. Es ist nicht bekannt, ob es bei leberinsuffizienten Patienten zu einer Veränderung der Plasmaproteinbindung kommt. Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

### Nierenfunktionsstörung

Bei 6 Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib nach einer Einzeldosis von 24 mg untersucht und mit der von 8 gesunden Probanden mit übereinstimmenden demographischen Daten verglichen. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht.

Die auf  $AUC_{0-inf}$  Daten beruhende Lenvatinib-Exposition betrug für Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung 101 %, 90 % bzw. 122 % des Normalwerts. Es ist nicht bekannt, ob es bei niereninsuffizienten Patienten zu einer Veränderung der Plasmaproteinbindung kommt. Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

### Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Abstammung

Auf der Grundlage einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Patienten, die bis zu 24 mg Lenvatinib einmal täglich erhielten, hatten Alter, Geschlecht, Gewicht und ethnische Abstammung (Japaner vs. Andere, Europäer vs. Andere) keine signifikanten Auswirkungen auf die Ausscheidung (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

An Kindern und Jugendlichen wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die in den chronischen Toxizitätsstudien (bis zu 39 Wochen) aufgetretenen Befunde in verschiedenen Organen und Geweben entsprachen den pharmakologischen Wirkungen von Lenvatinib. Hierzu zählen Glomerulopathie, testikuläre Atrophie, ovarielle Follikelatresie, gastrointestinale Veränderungen, Knochenveränderungen, Veränderungen der Nebennieren (Ratten und Hunde) und arterielle Schädigungen (arterielle fibrinoide Nekrose, Mediadegeneration oder Blutung) bei Ratten, Hunden und Cynomolgus-Affen. Bei Ratten, Hunden und Affen wurden ferner erhöhte Transaminase-Spiegel verbunden mit Zeichen für eine Hepatotoxizität beobachtet. Am Ende einer vierwöchigen Erholungszeit wurde bei allen untersuchten Tierarten eine Reversibilität der toxikologischen Veränderungen festgestellt.

### Genotoxizität

Lenvatinib war nicht genotoxisch.

Mit Lenvatinib wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden mit Lenvatinib keine speziellen Tierstudien zur Beeinflussung der Fertilität durchgeführt. Es wurden jedoch in den chronischen Toxizitätsstudien bei Tieren Veränderungen von Hoden (Hypozellularität des samenbildenden Epithels) und Ovarien (Follikelatresie) bei einer Exposition gegenüber dem 11- bis 15-Fachen (Ratte) bzw. dem 0,6- bis 7-Fachen (Affe) der zu erwartenden klinischen Exposition (auf der Basis der AUC) bei der maximal verträglichen humanen Dosis festgestellt. Diese Befunde waren, am Ende einer 4-wöchigen Erholungsphase, reversibel.

Die Gabe von Lenvatinib während der Organogenese führte bei Dosierungen unterhalb der klinischen Exposition (auf der Basis der AUC) bei der maximal verträglichen humanen Dosis zur Embryoletalität und Teratogenität bei Ratten (äußere und skelettale Anomalien des Fetus) und ebenso bei Kaninchen (äußere, viszerale oder skelettale Anomalien des Fetus) bei Dosierungen unterhalb der klinischen Exposition (auf Basis der Körperoberfläche mg/m<sup>2</sup>) bei der maximal verträglichen humanen Dosis. Diese Ergebnisse zeigen ein teratogenes Potenzial von Lenvatinib, das wahrscheinlich durch die pharmakologische Aktivität von Lenvatinib als antiangiogener Wirkstoff bedingt ist.

Lenvatinib und seine Metaboliten gehen bei Ratten in die Muttermilch über.

### Juvenile tierexperimentelle Toxizitätsstudien

Bei juvenilen Ratten, bei denen die Behandlung am 7. postnatalen Tag (PND) oder am PND21 begonnen wurde, war die Mortalität die dosislimitierende Toxizität. Sie wurde bei Expositionen beobachtet, die um das 125-Fache bzw. 12-Fache niedriger waren als die Exposition, nach der es bei adulten Ratten zur Mortalität kam, was auf eine im jüngeren Alter ausgeprägtere Sensitivität gegenüber der Toxizität schließen lässt. Die Mortalität kann daher Komplikationen zugeschrieben werden, die mit Primärläsionen des Duodenums einhergehen und bei denen möglicherweise auch zusätzliche toxische Wirkungen auf nicht vollständig ausgebildete Zielorgane eine Rolle spielen.

Die Toxizität von Lenvatinib war bei jüngeren Ratten ausgeprägter (die Gabe begann am PND7) als bei Ratten, bei denen die Gabe am PND21 begann, und eine Mortalität sowie bestimmte Toxizitätserscheinungen wurden bei juvenilen Ratten unter 10 mg/kg früher beobachtet als bei adulten Ratten, die die gleiche Dosierung erhielten. Bei juvenilen Ratten wurden zudem eine Wachstumsretardierung und daraufhin eine verzögerte körperliche Entwicklung sowie auf pharmakologische Wirkungen zurückzuführende Läsionen (Nagezähne, Femur [epiphysäre Wachstumsfuge], Nieren, Nebennieren und Duodenum) festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Calciumcarbonat  
Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose  
Hyprolose (niedrig substituiert)  
Talkum

#### Kapselhülse

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

Druckfarbe  
Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid  
Propylenglycol

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Kapseln. Jeder Umkarton enthält 30 Kapseln.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Pflegepersonen sollen die Kapseln nicht öffnen, um wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Eisai Europe Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Herts AL10 9SN  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1128/0001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kispplx 10 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Kispplx 10 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 10 mg Lenvatinib (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

### Kispplx 10 mg Hartkapseln

Gelbes Unterteil und gelblich-rotes Oberteil, Länge ca. 14,3 mm; das Oberteil ist mit „C“ in schwarzer Farbe und das Unterteil mit „LENV 10 mg“ gekennzeichnet.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma*, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kispplx sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

#### Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Die Tagesdosis von Lenvatinib und, falls erforderlich, von Everolimus ist dem Bedarf entsprechend gemäß der Dosis/dem Behandlungsplan anzupassen.

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Vor jeder Behandlungsunterbrechung oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung).

#### Dosisanpassung

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Kombinationstherapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Kombinationstherapie, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Kombinationstherapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 - 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen (siehe Tabelle 1), muss nach Abklingen/Besserung einer Nebenwirkung auf Grad 0 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand die Behandlung mit einer reduzierten Lenvatinib-Dosis gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 fortgesetzt werden.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Everolimus stehen, muss die Behandlung unterbrochen werden, auf jeden zweiten Tag reduziert oder beendet werden (siehe Fachinformation zu Everolimus für Hinweise zu spezifischen Nebenwirkungen).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib und Everolimus stehen, muss zuerst die Lenvatinib-Dosis reduziert werden (siehe Tabelle 2), bevor die Everolimus-Dosis reduziert wird.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) muss die Behandlung abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z. B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Maßnahme</b>	<b>Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung</b>
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe detaillierte Hinweise in Tabelle 3 in Abschnitt 4.4.
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Stunden	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf weniger als 2 g / 24 Stunden.
Nephrotisches Syndrom	-----	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nierenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder zum Ausgangszustand.
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Herzinsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern**

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
PRES/RPLS	Jeder Grad	Unterbrechung der Behandlung	Bei Abklingen auf Grad 0 - 1 ist eine Fortsetzung der Behandlung mit reduzierter Dosis zu erwägen.
Hepatotoxizität	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Jeder Grad	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf <480 ms oder Rückbildung zum Ausgangszustand
Diarrhoe	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

\*Laborwertabweichungen (Grad 4), die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 3) behandelt werden.

**Tabelle 2 Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis<sup>a</sup>**

Dosierungsstufe	Tagesdosis	Anzahl der Kapseln
Empfohlene Tagesdosis	18 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln
Erste Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Zweite Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	8 mg oral, einmal täglich	Zwei 4 mg Kapseln

a: Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.

### Spezielle Patientengruppen

Für die meisten speziellen Patientengruppen liegen keine Daten für die Kombination vor. Die folgenden Angaben leiten sich aus den klinischen Erfahrungen mit Lenvatinib als Einzelwirkstoff bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC; siehe Fachinformation zu Lenvima) ab.

Außer Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (siehe unten) sollten alle Patienten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 18 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich beginnen. Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

#### Patienten mit Hypertonie

Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten für die Kombination vor. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis der Kombination erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Lenvatinib-Anfangsdosis 10 mg einmal täglich in Kombination mit der in der Fachinformation zu Everolimus empfohlenen Everolimus-Dosis für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Die Kombination sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt. Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird. Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

#### Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Alters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor. Siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen.

#### Kinder und Jugendliche

Lenvatinib darf bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aus Tierstudien abzuleiten sind (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis  $<18$  Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

#### Ethnische Abstammung

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Abstammung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als die einer europäischen oder asiatischen liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen).

#### Körpergewicht unter 60 kg

Eine Anpassung der Anfangsdosis auf der Grundlage des Körpergewichts ist nicht erforderlich. Zu Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg und RCC liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen).

#### Patienten mit hohem ECOG-Leistungsstatus

Patienten mit einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus von 2 oder höher waren von der RCC-Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Patienten wurde nicht bewertet.



### Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Alternativ können die Lenvatinib Kapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern, in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden.

Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male damit geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hypertonie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in Tabelle 3 durchgeführt werden.

**Tabelle 3      Empfohlene Hypertonie-Behandlung**

<b>Blutdruckwerte (BD)</b>	<b>Empfohlene Maßnahme</b>
Systolischer BD $\geq$ 140 mmHg bis < 160 mmHg oder diastolischer BD $\geq$ 90 mmHg bis < 100 mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt  ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.

<b>Blutdruckwerte (BD)</b>	<b>Empfohlene Maßnahme</b>
Systolischer BD $\geq$ 160 mmHg oder diastolischer BD $\geq$ 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib</li> <li>2. Wenn der systolische BD <math>\leq</math> 150 mmHg, der diastolische BD <math>\leq</math> 95 mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2)</li> </ol>
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.

#### Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Einnahme von Lenvatinib sowie einen Monat lang nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht, wenn es in Kombination mit oralen Kontrazeptiva angewendet wird.

#### Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Der Urin sollte regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. Wenn mit dem Urin-Teststreifen eine Proteinurie von  $\geq$  2+ festgestellt wird, ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms muss Lenvatinib abgesetzt werden.

#### Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Als Hauptrisikofaktor wurde eine Dehydrierung und/oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ermittelt. Die gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, ist Vorsicht geboten, da die Kombinationsbehandlung möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz verbunden ist. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### Herzinsuffizienz

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, da eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein könnte (siehe Abschnitt 4.2).

### Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversibles posteriore Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über das Auftreten eines PRES, auch bekannt als RPLS, berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). PRES ist eine neurologische Störung, die mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, veränderter mentaler Funktion, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann. Es kann eine leichte bis schwere Hypertonie vorliegen. Die Diagnose eines PRES muss durch eine Magnetresonanztomographie bestätigt werden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4, Hypertonie). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Lebersversagen und akute Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Fälle von Lebersversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Arterielle Thromboembolien

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von arteriellen Thromboembolien (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Myokardinfarkt) berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Lenvatinib wurde bei Patienten, bei denen in den vergangenen 6 Monaten eine arterielle Thromboembolie aufgetreten war, nicht untersucht. Lenvatinib sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsentscheidung sollte auf Basis des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den jeweiligen Patienten getroffen werden. Nach dem Auftreten einer arteriellen Thromboembolie muss Lenvatinib abgesetzt werden.

### Blutungen

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von schwerwiegenden Blutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Bei einigen Patienten mit Hirnmetastasen wurde über Fälle von tödlichen intrakranialen Blutungen berichtet. Im Falle von Blutungen ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von gastrointestinalen Perforationen oder Fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In den meisten Fällen traten gastrointestinale Perforation oder Fisteln bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer vorausgegangenen Operation oder einer Strahlentherapie auf. Bei einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### QT-Zeit-Verlängerung

Eine Verlängerung der QT-/QTc-Zeit wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8,

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten regelmäßig Elektrokardiogramme durchgeführt werden. Lenvatinib sollte vorübergehend abgesetzt werden, wenn sich QT-Zeit-Verlängerungen von über 500 ms entwickeln. Nach Rückbildung der QTc-Zeit-Verlängerung auf < 480 ms oder zum Ausgangswert kann die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher sollten Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen und Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden. Die Kalziumspiegel im Blut sollten mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und bei Bedarf sollte während der Lenvatinib-Behandlung eine Kalziumsupplementierung erfolgen. Je nach Schwere der Elektrolytstörungen und bei EKG-Veränderungen oder persistierender Hypokalzämie sollte die Lenvatinib-Behandlung unterbrochen oder die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

#### Störung der Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons/Schilddrüsenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Hypothyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Schilddrüsenfunktion muss vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. Eine Hypothyreose ist entsprechend der gängigen medizinischen Praxis zu behandeln, um den euthyreoten Zustand aufrecht zu erhalten.

Lenvatinib stört die exogene Schilddrüsen-suppression (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Spiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) sollten regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie sollte angepasst werden, um angemessene TSH-Spiegel entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten zu erzielen.

#### Diarrhoe

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde häufig über Diarrhoe berichtet, die in der Regel bereits zu einem frühen Zeitpunkt während der Behandlung auftrat (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Zur Vermeidung einer Dehydrierung sollte umgehend eine medizinische Behandlung der Diarrhoe eingeleitet werden. Bei Fortbestehen einer Diarrhoe von Grad 4 trotz medizinischer Behandlung muss Lenvatinib abgesetzt werden.

#### Spezielle Patientengruppen

Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der europäischen oder asiatischen sowie bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Lenvatinib sollte angesichts der herabgesetzten Verträglichkeit bei Asiaten und älteren Patienten in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8, Andere spezielle Patientengruppen).

Über die Anwendung von Lenvatinib unmittelbar nach einer Behandlung mit Sorafenib oder anderen Krebsmitteln liegen keine Daten vor und es kann ein potenzielles Risiko für additive Toxizitäten bestehen, wenn zwischen diesen Behandlungen kein ausreichend langer Auswaschzeitraum eingehalten wird. In klinischen Prüfungen betrug der Auswaschzeitraum mindestens 4 Wochen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib

#### Chemotherapeutika

Die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib, Carboplatin und Paclitaxel hat keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser 3 Wirkstoffe.

## Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

### CYP3A4-Substrate

Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder P-gp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten zu berücksichtigen, bei denen eine Wirksamkeitserhaltung sehr wichtig ist. CYP3A4-Substrate mit einem bekanntermaßen engen therapeutischen Index (wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.

### Orale Kontrazeptiva

Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb müssen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Lenvatinib sowie mindestens bis zu einem Monat nach Therapieende nicht schwanger werden und eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb sollen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barriere methode verwenden.

### Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Lenvatinib bei Schwangeren vor. Bei der Anwendung an Ratten und Kaninchen zeigte Lenvatinib eine embryotoxische und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft darf Lenvatinib nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Dabei ist der Nutzen für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus sorgfältig abzuwägen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3).

Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Es sind keine humanen Daten bekannt. Jedoch wurde bei Ratten, Hunden und Affen eine Toxizität an Hoden und Eierstöcken beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Lenvatinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel hervorrufen kann. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus basiert auf Daten von 62 Patienten, was nur eine Charakterisierung von häufigen Nebenwirkungen bei Patienten mit RCC ermöglicht. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den kombinierten Sicherheitsdaten von 62 RCC-Patienten (siehe Abschnitt 5.1) und 458 DTC-Patienten (siehe Fachinformation zu Lenvima).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den RCC- und DTC-Patientenpopulationen (bei  $\geq 30\%$  der Patienten) waren Diarrhoe (80,6 %), Hypertonie (70,1 %)\*, Müdigkeit (59,7 %), verminderter Appetit (53,7 %), Gewichtsverlust (52,6 %)\*, Erbrechen (48,4 %), Übelkeit (45,2 %), Proteinurie (38,9 %)\*, Stomatitis (36,9 %)\*, Kopfschmerzen (35,8 %)\*, Dysphonie (35,6 %)\*, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPE) (34,1 %)\*, peripheres Ödem (33,9 %) und Hypercholesterinämie (30,6 %). Hypertonie und Proteinurie treten tendenziell zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung mit Lenvatinib auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen; die mit einem Sternchen (\*) gekennzeichneten Häufigkeiten stammen aus der DTC-Patientenpopulation).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen (11,3 %), arterielle Thromboembolien (3,9 %)\*, Herzinsuffizienz (1,6 %), intrazerebrale Blutung (1,6 %), intrakranielle Tumorbloodungen (0,7 %)\*, PRES / RPLS (0,2 %)\* und Leberversagen (0,2 %)\* (die mit einem Sternchen (\*) gekennzeichneten Häufigkeiten stammen aus der DTC-Patientenpopulation).

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) führten Nebenwirkungen bei 67,7 % der Patienten zu Dosisreduzierungen und 18 (29,0 %) der Patienten brachen die Behandlung ab. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $\geq 5\%$ ), die in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe zu Dosisreduzierungen führten, waren Diarrhoe (21,0 %), Thrombozytopenie (6,5 %) und Erbrechen (6,5 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in den RCC- und DTC-Studien

In den klinischen Studien zu RCC und DTC wurden ähnliche Nebenwirkungen beobachtet. Nebenwirkungen, die häufiger bei der Kombinationstherapie auftreten als bei der Lenvatinib-Monotherapie, sind Hypothyreose (einschließlich erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut), Hypercholesterinämie und schwere Diarrhoe.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitskategorien der in klinischen Studien zu RCC und DTC beobachteten Nebenwirkungen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 4 Berichtete Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien**

Systemorgan- klasse (MedDRA Terminologie*)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion		Perinealabszess

<b>Systemorgan- klasse (MedDRA Terminologie*)</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie <sup>a</sup>	Lymphopenie <sup>a</sup>	Milzinfarkt
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose <sup>**</sup> Thyreoida- stimulierendes Hormon im Blut erhöht <sup>‡</sup> <sup>**</sup>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokalzämie <sup>‡</sup> Hypercholesterinämie <sup>b**</sup> Hypokaliämie Verminderter Appetit Gewichtsverlust	Dehydrierung Hypomagnesiämie <sup>b</sup>	
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerz Dysgeusie	Schlaganfall	Posteriores reversibles Enzephalopathie- Syndrom Monoparese Transitorische ischämische Attacke
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt <sup>c,†</sup> Herzinsuffizienz Verlängerte QT-Zeit im EKG Reduzierte Ejektionsfraktion	
Gefäß- erkrankungen	Blutung <sup>d, †, ‡</sup> Hypertonie <sup>e, ‡</sup> Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Lungenembolie <sup>†</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe <sup>***</sup> Gastrointestinale und abdominale Schmerzen <sup>f</sup> Erbrechen Übelkeit Orale Entzündung <sup>g</sup> Schmerzen im Mundbereich <sup>h</sup> Verstopfung Dyspepsie Mundtrockenheit	Analfistel Flatulenz	

<b>Systemorgan- klasse</b> (MedDRA Terminologie*)	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Leber- und Gallen- erkrankungen		Aspartat- aminotransferase erhöht <sup>†</sup> Hypalbuminämie <sup>‡</sup> Alaninaminotransferase erhöht <sup>‡</sup> Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Leberfunktionsstörung Gamma- Glutamyltransferase erhöht <sup>k</sup> Bilirubin im Blut erhöht <sup>‡</sup>	Hepatozelluläre Schädigung/Hepatitis <sup>i</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom Palmarerythem Hautausschlag Alopezie	Hyperkeratose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Rückenschmerzen Arthralgie Myalgie Schmerzen der Extremitäten Muskel- und Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie <sup>‡</sup>	Niereninsuffizienz <sup>l, †, ‡</sup> Nierenfunktions- störungen <sup>‡</sup> Kreatinin im Blut erhöht Harnstoff im Blut erhöht	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Asthenie Peripheres Ödem	Unwohlsein	

\*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.1. Die bevorzugten Begriffe wurden der SOK, die für das Zielorgan die größte Relevanz besitzt, neu zugewiesen.

\*\* : Diese Nebenwirkungen treten bei der Kombinationstherapie häufiger auf als bei der Lenvatinib-Monotherapie.

†: Beinhaltet Fälle mit tödlichem Verlauf.

‡: Siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen für weitere Beschreibungen.

Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:

a: Thrombozytopenie umfasst Thrombozytopenie und eine erniedrigte Thrombozytenzahl.

Lymphopenie umfasst Lymphopenie und eine verringerte Lymphozytenzahl.

b: Hypomagnesiämie umfasst Hypomagnesiämie und verringertes Magnesium im Blut.

Hypercholesterinämie umfasst Hypercholesterinämie und erhöhtes Cholesterin im Blut.

c: Myokardinfarkt umfasst Myokardinfarkt und akuten Myokardinfarkt.

d: Blutung umfasst Epistaxis, Hämoptyse, Hämaturie, Kontusion, Hämatochezie, Zahnfleischbluten, Petechien, Lungenblutung, Rektalblutung, Blut im Urin, Hämatom, Vaginalblutung, Bindehautblutung, Hämorrhoidenblutung, intrakranielle Tumorblutung, Kehlkopfblutung, Ekchymose, verstärkte Hämatomneigung, Blutungen nach chirurgischen Eingriffen, Purpura, Hautblutung, Aneurysmaruptur, arterielle Blutung, Augenblutung, Magenblutung, hämorrhagische



- Gastroduodenitis, gastrointestinale Blutung, Hämatemese, Blutung, hämorrhagischen Schlaganfall, Meläna, Metrorrhagie, Nagelbettblutung, Hämatothorax, postmenopausale Blutung, hämorrhagische Proktitis, Nierenhämatom, Milzblutung, Splitterblutung, Subarachnoidalblutung, Luftröhrenblutung, Tumorblutung.
- e: Hypertonie umfasst Hypertonie, hypertensive Krise, erhöhten diastolischen Blutdruck und erhöhten Blutdruck.
  - f: Gastrointestinale und abdominale Schmerzen umfassen abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Schmerzen im Unterleib, Schmerzen im Oberbauch, Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens, epigastrische Beschwerden und gastrointestinale Schmerzen.
  - g: Orale Entzündung umfasst aphthöse Ulzera, Stomatitis, Glossitis, Mundgeschwüre und Schleimhautentzündung.
  - h: Orale Schmerzen umfasst Schmerzen im Mund, Glossodynie sowie oropharyngeale Schmerzen.
  - i: Hepatozelluläre Schädigung und Hepatitis umfassen arzneimittelinduzierte Leberschäden, hepatische Steatose und cholestatische Leberschäden.
  - j: Niereninsuffizienz umfasst akute prärenale Insuffizienz, Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz und Nierentubulusnekrose.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde Hypertonie von 41,9 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (die Inzidenz von Hypertonien von Grad 3 oder Grad 4 war 12,9 %) und von 10,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (die Inzidenz von Hypertonien von Grad 3 oder Grad 4 war 2,0 %) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintritt der Hypertonie betrug 4,9 Wochen (alle Grade) und 6,9 Wochen (Grad  $\geq 3$ ) bei der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Gruppe.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 72,8 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei 16,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe über Hypertonie (einschließlich Hypertonie, hypertensive Krise, Anstieg des diastolischen Blutdrucks und Blutdruckanstieg) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 16 Tage. Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (einschließlich 1 Nebenwirkung von Grad 4) traten bei 44,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 3,8 % der Patienten unter Placebo auf. In den meisten Fällen erholten sich die Patienten nach Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis, was auf 13,0 % bzw. 13,4 % der Patienten zutraf. Bei 1,1 % der Patienten führte Hypertonie zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

#### Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 30,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (8,1 % waren Grad  $\geq 3$ ) und von 14,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (2,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) eine Proteinurie gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Proteinurie betrug 6,1 Wochen (alle Grade) und 20,1 Wochen (Grad  $\geq 3$ ) bei der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Gruppe. Proteinurie führte bei 4,8 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 33,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei 3,1 % der Patienten unter Placebo über Proteinurie berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Nebenwirkung betrug 6,7 Wochen. Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 10,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten, aber bei keinem Patienten der Placebo-Gruppe auf. In den meisten Fällen war das Behandlungsergebnis nach Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis eine Erholung oder ein Abklingen der Proteinurie. Dies traf auf 16,9 % bzw. 10,7 % der Patienten zu. Bei 0,8 % der Patienten führte die Proteinurie zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

#### Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) kam es bei 8,1 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe zu Niereninsuffizienz und bei 3,2 % zu einer Nierenfunktionsstörung (9,7 % der Patienten hatten eine Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen von Grad 3). In der Gruppe mit Everolimus-Monotherapie kam es bei 2,0 % der Patienten zu Niereninsuffizienz (2,0 % waren Grad 3).

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) entwickelten 5,0 % der Patienten eine Niereninsuffizienz und 1,9 % Nierenfunktionsstörungen, (3,1 % der Patienten hatte eine Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen von Grad  $\geq 3$ ). In der Placebo-Gruppe entwickelten 0,8 % der Patienten eine Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörungen (0,8 % waren Grad  $\geq 3$ ).

#### Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4,8 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über eine verminderte Auswurfraction/Herzinsuffizienz (3,2 % waren Grad  $\geq 3$ ) und bei 4,0 % in der Everolimus-Gruppe (2,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der verminderten Auswurfraction und Herzinsuffizienz betrug in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe 15,7 Wochen (alle Grade) bzw. 32,8 Wochen (Grad  $\geq 3$ ).

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 6,5 % der Patienten in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe über eine Abnahme der Auswurfraction/eine Herzinsuffizienz (1,5 % waren Grad  $> 3$ ) und bei 2,3 % in der Placebo-Gruppe (darunter keine Fälle von Grad  $\geq 3$ ) berichtet.

#### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) trat 1 PRES (Grad 3) in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe nach 18,4 Wochen Behandlung auf. Aus den Gruppen mit Lenvatinib plus Everolimus oder Everolimus-Monotherapie liegen keine solchen Meldungen vor.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) trat 1 PRES (Grad 2) in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe auf. Aus der Placebo-Gruppe liegen keine Berichte über solche Ereignisse vor.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten gab es 4 Fälle (0,3 %) von PRES (0,3 % waren Grad 3 oder 4), die alle nach Behandlungsende bzw. Behandlungsunterbrechung oder nach einem endgültigen Absetzen der Behandlung wieder verschwanden.

#### Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) waren in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, welche die Leber betrafen, Anstiege der Leberenzymwerte, darunter Anstiege der Alaninaminotransferase (9,7 %), der Aspartataminotransferase (4,8 %), der alkalischen Phosphatase (4,8 %) und des Bilirubins im Blut (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der die Leber betreffenden Nebenwirkungen betrug bei der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Gruppe 6,7 Wochen (alle Grade) und 14,2 Wochen (Grad  $\geq 3$ ). Die Leber betreffenden Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 3,2 % der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Patienten auf. Die im Zusammenhang mit der Leber stehenden Nebenwirkungen führten zu Behandlungsunterbrechungen und Dosisenkungen bei 1,6 % bzw. 1,6 % der Patienten und zum dauerhaften Absetzen der Behandlung bei 3,2 %.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) waren die häufigsten mit der Leber zusammenhängenden Nebenwirkungen eine Hypoalbuminämie (9,6 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) sowie Leberenzymanstiege, einschließlich Anstiege von Alaninaminotransferase (7,7 % Lenvatinib vs. 0 Placebo), Aspartataminotransferase (6,9 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) und Bilirubin im Blut (1,9 % Lenvatinib vs. 0 Placebo). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen auf die Leber betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 12,1 Wochen. Leberbezogene Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (einschließlich 1 Fall von Leberversagen Grad 5) traten bei

5,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten im Vergleich zu 0,8 % der Patienten unter Placebo auf. Die leberbezogenen Nebenwirkungen führten bei 4,6 % der Patienten zu Behandlungsunterbrechungen und bei 2,7 % zu Dosisreduktionen und bei 0,4 % zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten wurden 3 Fälle (0,3 %) von Leberversagen festgestellt, alle mit letalem Ausgang. Ein Fall trat bei einem Patienten ohne Lebermetastasen auf. Es kam außerdem bei einem Patienten ohne Lebermetastasen zu einem Fall von akuter Hepatitis.

#### Arterielle Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 1,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über arterielle thromboembolische Ereignisse berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten dieser Ereignisse betrug 69,6 Wochen. In der Everolimus-Gruppe wurde bei 6,0 % der Patienten über eine arterielle Thromboembolie (4,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet. In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 5,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und 2,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe über thromboembolische Ereignisse berichtet.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten befanden sich 4 Fälle (0,3 %) von arteriellen Thromboembolien (2 Fälle von Myokardinfarkt und 2 Schlaganfälle) mit tödlichem Ausgang.

#### Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 38,7 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe über Blutungen berichtet (8,1 % waren Grad  $\geq 3$ ). Nebenwirkungen, die mit einer Inzidenz von  $\geq 2,0$  % auftraten, waren Epistaxis (22,6 %), Hämaturie (4,8 %), Hämatom (3,2 %) und Magenblutungen (3,2 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe 10,2 Wochen (alle Grade) und 7,6 Wochen (Grad  $\geq 3$ ). Die Inzidenz schwerwiegender Blutungen war 4,8 % (intrazerebrale Blutung, Magenblutungen und Hämarthrosen). In der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe brachen 3,2 % der Patienten die Behandlung aufgrund von hämorrhagischen Ereignissen ab. Es gab einen Fall von tödlich verlaufener intrazerebraler Blutung in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe und einen Fall von tödlich verlaufener intrakranieller Blutung in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 34,9 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten verglichen mit 18,3 % der mit Placebo behandelten Patienten über Blutungen berichtet. Nebenwirkungen, die mit einer Inzidenz von  $\geq 0,75$  % über der von Placebo auftraten, waren: Epistaxis (11,9 %), Hämaturie (6,5 %), Prellung (4,6 %), Zahnfleischbluten (2,3 %), Hämatochezie (2,3 %), rektale Blutungen (1,5 %), Hämatom (1,1 %), Hämorrhoidenblutung (1,1 %), Kehlkopfblutung (1,1 %), Petechien (1,1 %) und intrakranielle Tumorblutungen (0,8 %). Nach einer Anpassung, bei der die 4 Mal längere Expositionsdauer im Lenvatinib- versus Placebo-Arm berücksichtigt wurde, traten die folgenden Nebenwirkungen im Lenvatinib-Arm seltener auf als im Placebo-Arm: Hämoptyse, (0,05 Episoden/Patientenjahr unter Lenvatinib vs. 0,21 Episoden/Patientenjahr unter Placebo) und Lungenblutungen (0,02 Episoden/Patientenjahr unter Lenvatinib vs. 0,09 Episoden/Patientenjahr unter Placebo).

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Nebenwirkungen betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 10,1 Wochen. In Bezug auf die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen (3,4 % vs. 3,8 %) oder von Nebenwirkungen, die zur vorzeitigen Beendigung der Behandlung führten (1,1 % vs. 1,5 %) oder von Nebenwirkungen, die zu einer Behandlungsunterbrechung (3,4 % vs. 3,8 %) oder Dosisreduktion (0,4 % vs. 0 %) führten, wurde zwischen den mit Lenvatinib behandelten Patienten und den Patienten unter Placebo kein Unterschied beobachtet.

Von den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten hatten 3 Patienten (0,3 %) eine Blutung von Grad 4 und 5 Patienten (0,4 %) eine Nebenwirkung von Grad 5, darunter arterielle Blutung, hämorrhagischer Schlaganfall, intrakranielle Tumorblutung, Hämoptyse und Tumorblutung.

Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4, QT-Zeit-Verlängerung)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 8,1 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (3,2 % waren Grad  $\geq 3$ ) und von 4,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (keine waren Grad  $\geq 3$ ) über eine Hypokalzämie berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hypokalzämie betrug bei der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe 28,3 Wochen (alle Grade) und 45,9 Wochen (Grad  $\geq 3$ ). Es kam zu einem TEAE (therapiebedingten unerwünschten Ereignis) des Grades 4. Keines der Hypokalzämie-Ereignisse erforderte eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung und keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von Hypokalzämie ab.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 12,6 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und keinem der Patienten im Placebo-Arm über eine Hypokalzämie berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten dieser Nebenwirkung betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 11,1 Wochen. Nebenwirkungen von Schweregrad 3 oder 4 traten bei 5,0 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten vs. keinem der Patienten unter Placebo auf. Die meisten Nebenwirkungen verschwanden bei 1,5 % bzw. 1,1 % der Patienten nach einer unterstützenden Behandlung, ohne dass eine Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion erforderlich war, 1 Patient mit einer Hypokalzämie Grad 4 brach die Behandlung endgültig ab.

Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) trat bei 1,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe eine perforierte Appendizitis (Grad 3) auf. Aus den mit Lenvatinib oder Everolimus behandelten Gruppen wurden keine solchen Fälle gemeldet. In der DTC-Studie wurden gastrointestinale Perforationen oder Fisteln von 1,9 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet.

QT-Zeit-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 11 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über QTc-Zeit-Verlängerungen von über 60 ms berichtet. Die Inzidenz von QTc-Zeit-Verlängerungen von mehr als 500 ms betrug 6 % in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe. In der mit Everolimus behandelten Gruppe wurde über keine QTc-Zeit-Verlängerungen von mehr als 500 ms oder über Verlängerungen von mehr als 60 ms berichtet. In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima), wurde bei 8,8 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und 1,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe über eine Verlängerung der QT/QTc-Zeit berichtet. Die Inzidenz von QT-Zeit-Verlängerungen von mehr als 500 ms betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 2 %, verglichen mit keinen solchen Berichten in der Placebo-Gruppe.

Erhöhte Blutwerte von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (siehe Abschnitt 4.4, Störung der Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons/Schilddrüsenfehlfunktion) (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) trat bei 24 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe und bei 2 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe Hypothyreose auf. In der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe waren alle Hypothyreose-Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2. Bei Patienten mit zu Studienbeginn normalen TSH-Spiegeln wurde nach Studienbeginn bei 60,5 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe ein Anstieg des TSH-Spiegels beobachtet, während dies bei keinem der mit Everolimus allein behandelten Patienten der Fall war.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) hatten 88 % der Patienten einen Ausgangs-TSH-Spiegel von weniger oder gleich 0,5 mE/l. Bei diesen Patienten mit einem normalen TSH-Spiegel bei Baseline wurde später bei 57% der mit Lenvatinib behandelten Patienten ein Anstieg des TSH-Spiegels auf über 0,5 mE/l beobachtet, verglichen mit 14 % der Patienten unter Placebo.

#### Diarrhoe (siehe Abschnitt 4.4)

In der RCC-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 80,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über Diarrhoe (21,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) und bei 34,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (2,0 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Nebenwirkung betrug 4,1 Wochen (alle Grade) bzw. 8,1 Wochen (Grad  $\geq 3$ ) in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe. Diarrhoe war die häufigste Ursache von Behandlungsunterbrechungen/Dosisreduktionen und trat trotz Dosisreduktion wieder auf. Diarrhoe führte bei einem Patienten zur Beendigung der Behandlung.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 67,4 % der Patienten in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe über Diarrhoe (9,2 % waren Grad  $\geq 3$ ) berichtet und bei 16,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (darunter keine Fälle von Grad  $\geq 3$ ).

#### Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

#### Andere spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren mit RCC liegen nur begrenzte Daten vor. Patienten mit DTC im Alter  $\geq 75$  Jahre neigten jedoch eher zu Hypertonie, Proteinurie, vermindertem Appetit oder Dehydrierung der Grade 3 oder 4.

##### Geschlecht

Bei Patienten mit DTC war bei Frauen die Inzidenz der Hypertonie (einschließlich Hypertonie Grad 3 und 4), Proteinurie und PPE höher, während bei Männern die Inzidenz einer erniedrigten Ejektionsfraktion sowie von gastrointestinalen Perforationen und Fisteln höher war.

##### Ethnische Abstammung

Für Patienten asiatischer Abstammung mit RCC liegen nur begrenzte Daten vor. Bei asiatischen Patienten mit DTC war jedoch die Inzidenz von peripheren Ödemen, Hypertonie, Fatigue, PPE, Proteinurie, Thrombozytopenie und erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon im Blut höher als bei Europäern.

##### Hypertonie bei Studienbeginn

Bei DTC hatten Patienten mit einer Hypertonie bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Hypertonie, Proteinurie, Diarrhoe und Dehydrierung der Grade 3 oder 4. Bei ihnen traten auch mehr schwerwiegende Fälle von Dehydrierung, Hypotonie, Lungenembolie, malignem Pleuraerguss, Vorhofflimmern und gastrointestinalen Symptomen (abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen) auf. Bei RCC hatten Patienten mit einer Hypertonie bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Dehydrierung, Fatigue und Hypertonie der Grade 3 oder 4.

##### Diabetes bei Studienbeginn

Bei RCC hatten Patienten mit Diabetes bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Hypertonie, Hypertriglyzeridämie und akuter Niereninsuffizienz der Grade 3 oder 4.

##### Leberfunktionsstörung

Bei RCC liegen für Patienten mit Leberfunktionsstörungen nur begrenzte Daten vor. Bei DTC hatten Patienten mit einer Leberfunktionsstörung bei Studienbeginn aber eine höhere Inzidenz von Hypertonie und PPE, und die Inzidenz von Hypertonie, Asthenie, Müdigkeit und Hypokalzämie Grad 3 und 4 war höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

##### Nierenfunktionsstörung

Bei DTC war bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung bei Studienbeginn die Inzidenz von Hypertonie, Proteinurie, Fatigue, Stomatitis, peripheren Ödemen, Thrombozytopenie, Dehydrierung, verlängerter QT-Zeit im EKG, Hypothyreose, Hyponatriämie, erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem

Hormon im Blut und Pneumonie von Grad 3 oder 4 höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei diesen Patienten war auch die Inzidenz von renalen Nebenwirkungen höher und die Inzidenz von Nebenwirkungen auf die Leber tendenziell höher. Bei RCC hatten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Fatigue des Grades 3.

#### Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg

Bei RCC liegen für Patienten mit einem Körpergewicht von < 60 kg nur begrenzte Daten vor. Bei DTC hatten jedoch Patienten mit einem niedrigen Körpergewicht (< 60 kg) eine höhere Inzidenz von PPE und Proteinurie sowie von Hypokalziämie und Hyponatriämie Grad 3 oder 4 und zeigten tendenziell auch eine höhere Inzidenz von Appetitlosigkeit Grad 3 oder 4.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die höchsten in klinischen Studien untersuchten Dosen von Lenvatinib waren 32 mg und 40 mg pro Tag. In klinischen Prüfungen traten auch Medikationsfehler auf, die zu Einzeldosen von 40 bis 48 mg führten. Die unter diesen Dosen am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Fatigue, Stomatitis, Proteinurie, Kopfschmerz sowie eine Verschlimmerung des PPE. Es gibt auch Berichte über Überdosierungen von Lenvatinib, bei denen Einzelgaben mit dem 6- bis 10-Fachen der empfohlenen Tagesdosis eingesetzt wurden. Diese Fälle gingen mit Nebenwirkungen einher, die dem bekannten Sicherheitsprofil von Lenvatinib entsprechen (d. h. Nieren- und Herzinsuffizienz) oder es traten keine Nebenwirkungen auf.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Lenvatinib. Bei dem Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Lenvatinib unterbrochen und bei Bedarf eine geeignete unterstützende Behandlung erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE29

#### Wirkmechanismus

Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und den Rezeptor PDGFR $\alpha$ , den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET, hemmt. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus wies eine im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhte antiangiogene und Antitumor-Aktivität auf, belegt anhand einer Abnahme der humanen Endothelzellproliferation, der Kapillarröhrchenbildung und der VEGF-Signalgebung *in vitro* sowie des Tumolvolumens in Xenograft-Mausmodellen des humanen Nierenzellkarzinoms.

Obwohl nicht direkt untersucht wird angenommen, dass die hypertensive Wirkung von Lenvatinib durch die Hemmung von VEGFR2 in den Endothelzellen der Blutgefäße vermittelt wird. Ebenso wurde die Ursache der Lenvatinib-induzierten Proteinurie nicht direkt untersucht, diese wird aber

vermutlich über eine Herunterregulierung von VEGFR1 und VEGFR2 in den Podozyten des Glomerulus vermittelt.

Der Wirkungsmechanismus bei Hypothyreose ist bisher nicht vollständig geklärt.

Der Wirkungsmechanismus, der bei der Kombination zu einer Verschlimmerung der Hypercholesterinämie führt, wurde nicht direkt untersucht und ist nicht vollständig geklärt.

Obwohl auch der Wirkungsmechanismus für die Verschlimmerung der Diarrhoe bei der Kombination nicht direkt untersucht wurde, geht man davon aus, dass diese Wirkung durch eine Störung der Darmfunktion vermittelt wird, die mit den Wirkungsmechanismen der einzelnen Wirkstoffe zusammenhängt – Hemmung von VEGF/VEGFR und c-KIT durch Lenvatinib in Verbindung mit der Hemmung von mTOR/NHE3 durch Everolimus.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Gabe von Lenvatinib allein oder in Kombination mit Everolimus bei Patienten mit inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten RCC zu bestimmen. Die Studie bestand aus einem Phase 1b-Teil zur Dosisfindung und einem Phase 2-Teil. Im Phase 1b-Teil wurden 11 Patienten eingeschlossen, die die Kombination von Lenvatinib 18 mg und Everolimus 5 mg erhielten. Im Phase 2-Teil wurden insgesamt 153 Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Therapie eingeschlossen. Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus in der empfohlenen Dosierung erhielten insgesamt 62 Patienten. Die Patienten mussten unter anderem ein histologisch gesichertes, überwiegend klarzelliges RCC sowie den radiologischen Nachweis der Krankheitsprogression, ermittelt unter Verwendung der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1), aufweisen, sowie eine gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben und einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Leistungsstatus von 0 oder 1 aufweisen.

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einem von 3 Armen zugeordnet: 18 mg Lenvatinib plus 5 mg Everolimus, 24 mg Lenvatinib oder 10 mg Everolimus im Verhältnis 1:1:1. Die Patienten wurden nach dem Hämoglobinwert ( $\leq 13$  g/dl vs.  $> 13$  g/dl für Männer bzw.  $\leq 11,5$  g/dl vs.  $> 11,5$  g/dl für Frauen) und dem korrigierten Serum-Kalzium ( $\geq 10$  mg/dl vs.  $< 10$  mg/dl) stratifiziert. Der Median der durchschnittlichen Tagesdosis pro Studienteilnehmer betrug im Kombinationsarm 13,5 mg Lenvatinib (75,0 % der vorgesehenen Dosis von 18 mg) und 4,7 mg Everolimus (93,6 % der vorgesehenen Dosis von 5 mg). Die abschließende Dosisstärke im Kombinationsarm betrug bei 29 % der Patienten 18 mg, bei 31 % der Patienten 14 mg, bei 23 % der Patienten 10 mg, bei 16 % der Patienten 8 mg und bei 2 % der Patienten 4 mg.

Von den nach dem Zufallsprinzip zugeteilten 153 Patienten waren 73 % männlich, das mediane Alter betrug 61 Jahre, 37 % waren 65 Jahre oder älter, 7 % waren 75 Jahre oder älter, und 97 % waren europäischer Abstammung. 95 % der Patienten hatten Metastasen und 5 % eine inoperable fortgeschrittene Erkrankung. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Leistungsstatus von 0 (55 %) oder 1 (45 %) mit ähnlicher Verteilung über die 3 Therapiearme. Eine schlechte Prognose, definiert durch die MSKCC-Kriterien (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Criteria), wurde bei 39 % der Patienten im Studienarm mit Lenvatinib und Everolimus, bei 44 % im Lenvatinib-Studienarm und bei 38 % im Everolimus-Studienarm beobachtet. Eine schlechte Prognose gemäß IMDC (International mRCC Database Consortium) wurde bei 20 % der Patienten im Lenvatinib- und Everolimus-Arm, bei 23 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und bei 24 % der Patienten im Everolimus-Arm beobachtet. Die mediane Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis betrug 32 Monate für den Lenvatinib- und Everolimus-Behandlungsarm, 33 Monate für den Lenvatinib-Arm und 26 Monate für den Everolimus-Arm. Alle Patienten hatten zuvor eine Behandlung mit 1 VEGF-Hemmer erhalten, davon 65 % mit Sunitinib, 23 % mit Pazopanib, 4 % mit Tivozanib, 3 % mit Bevacizumab und jeweils 2 % mit Sorafenib oder Axitinib.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, basierend auf dem vom Prüfarzt bestimmten Tumoransprechen, war das progressionsfreie Überleben (PFS) im Lenvatinib- plus Everolimus-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm und im Lenvatinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die vom Prüfarzt beurteilte objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR). Die Tumorbeurteilung erfolgte nach RECIST 1.1.

Der Lenvatinib- plus Everolimus-Arm zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS gegenüber dem Everolimus-Arm (siehe Tabelle 5 und Abbildung 1). Auf der Grundlage der Ergebnisse einer nachträglich durchgeführten explorativen Analyse mit einer begrenzten Anzahl von Patienten pro Subgruppe wurde eine positive Wirkung auf das PFS festgestellt, unabhängig davon, welche frühere gegen VEGF-gerichtete Therapie angewendet worden war: Sunitinib (Hazard Ratio [HR] = 0,356 [95 %-KI: 0,188, 0,674] oder andere Therapien (HR = 0,350 [95 %-KI: 0,148, 0,828])). Der Lenvatinib-Arm zeigte ebenfalls eine Verbesserung des PFS im Vergleich mit dem Everolimus-Arm. Das Gesamtüberleben war höher im Lenvatinib- plus Everolimus-Arm (siehe Tabelle 5 und Abbildung 2). Die Studie besaß keine ausreichende statistische Power für eine Analyse des OS.

Der Behandlungseffekt der Kombination auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrates (ORR) wurde auch durch eine nachträgliche retrospektive unabhängige verblindete Beurteilung der Scans unterstützt. Der Lenvatinib- plus Everolimus-Arm zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS im Vergleich zum Everolimus-Arm. Die Ergebnisse für ORR entsprachen den Ergebnissen der Prüfarzt-Beurteilung, 35,3 % im Lenvatinib- plus Everolimus-Arm, mit vollständigem Ansprechen und 17 Fällen von teilweisem Ansprechen; im Everolimus-Arm hatte kein Patient ein objektives Ansprechen ( $p < 0,0001$ ) zu Gunsten des Lenvatinib- plus Everolimus-Arms.

**Tabelle 5      Wirksamkeitsergebnisse bei Nierenzellkarzinom**

	<b>Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=51)</b>	<b>Lenvatinib 24 mg (N=52)</b>	<b>Everolimus 10 mg (N=50)</b>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>a</sup> nach der Beurteilung durch den Prüfer</b>			
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
p-Wert Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,0005	-	-
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>a</sup> durch eine nachträgliche unabhängige verblindete Beurteilung</b>			
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> Lenvatinib + Everolimus vs Everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
P -Wert Lenvatinib + Everolimus vs Everolimus	0,003	-	-
<b>Gesamtüberleben<sup>c</sup></b>			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Medianes OS in Monaten (95 %-KI)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)
Hazard-Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup> Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-



**Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse bei Nierenzellkarzinom**

	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
<b>Objektive Ansprechrate, n (%) nach der Beurteilung durch den Prüfer</b>			
Vollständiges Ansprechen	1 (2)	0	0
Teilweises Ansprechen	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektive Ansprechrate	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabile Erkrankung	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Dauer des Ansprechens, Monate, Median (95 %-KI)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

Die Tumorbeurteilung erfolgte anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Datenstichtag = 13. Juni 2014  
 Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Studienteilnehmer im vollständigen Analyseset innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe.

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar

<sup>a</sup> Punktschätzer ermittelt nach der Kaplan-Meier-Methode und 95 %-KI basierend auf der Greenwood-Formel mit Log-Log-Transformation

<sup>b</sup> Stratifizierter Hazard-Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariable und Hämoglobin und korrigiertem Serum-Kalzium als Strata. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von „Tied Events“ (Ereignisse, die eng miteinander zusammenhängen) verwendet.

<sup>c</sup> Datenstichtag = 31. Juli 2015

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (Einschätzung des Prüfarztes)**

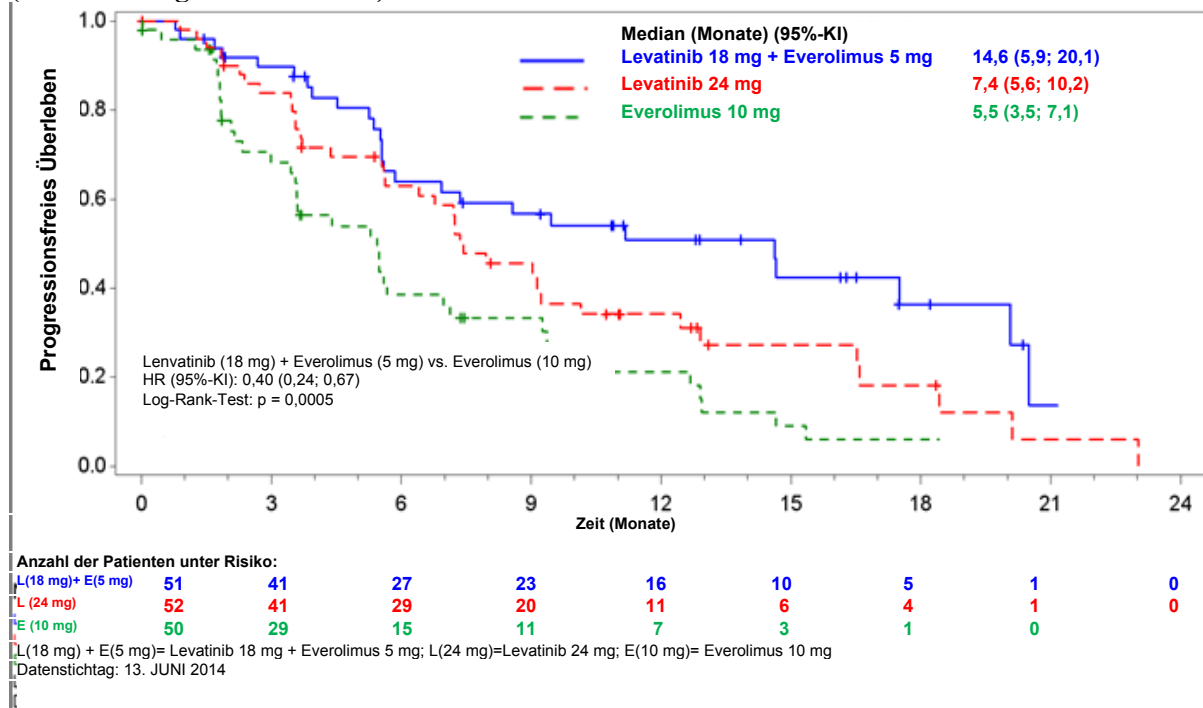
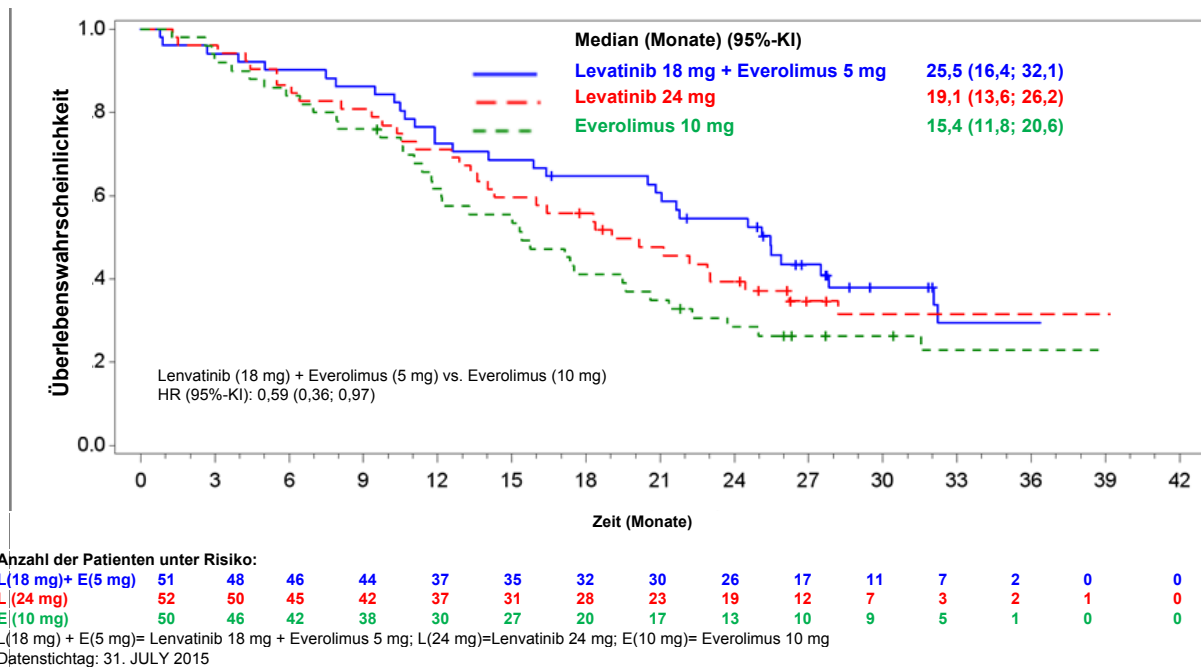


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lenvatinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms (RCC) gewährt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Lenvatinib wurden an gesunden erwachsenen Probanden, erwachsenen Patienten mit Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz und soliden Tumoren untersucht.

### Resorption

Lenvatinib wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Die  $t_{max}$  ist in der Regel 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nahrungsmittel beeinflussen das Ausmaß der Resorption nicht, verlangsamen jedoch die Resorption. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten verzögern sich bei gesunden Probanden die Spitzenkonzentrationen im Plasma um 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht am Menschen untersucht. Die Daten einer Massenbilanz-Studie lassen jedoch darauf schließen, dass sie sich in einer Größenordnung von 85 % bewegt.

### Verteilung

*In vitro* ist die Bindung von Lenvatinib an menschliche Plasmaproteine hoch. Sie reicht von 98 % bis 99 % (0,3 – 30 µg/ml, Mesilat). Die Bindung erfolgte hauptsächlich an Albumin und in geringerem Ausmaß an das saure  $\alpha$ 1-Glykoprotein und  $\gamma$ -Globulin.

*In vitro* betrug das Verhältnis der Blut-Plasma-Konzentration von Lenvatinib 0,589 bis 0,608 (0,1 - 10 µg/ml, Mesilat).

*In-vitro*-Studien legen nahe, dass Lenvatinib ein Substrat für P-gp und BCRP ist. Lenvatinib zeigt nur eine minimale oder gar keine Wirkung gegen P-gp-vermittelte und BCRP-vermittelte Transportaktivitäten. Auch wurde keine Induktion der P-gp mRNA-Expression beobachtet. Lenvatinib ist kein Substrat für OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 oder BSEP. In menschlichem Leberzytosol führte Lenvatinib zu keiner Hemmung der Aldehydoxidase-Aktivität.

Bei Patienten lag das mediane Verteilungsvolumen ( $V_z/F$ ) der ersten Dosis zwischen 50,5 l und 92 l und war im Allgemeinen konsistent in den Dosisgruppen von 3,2 mg bis 32 mg. Das analoge mediane Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_z/F_{ss}$ ) war ebenfalls im Allgemeinen konsistent und bewegte sich zwischen 43,2 l und 121 l.

#### Biotransformation

*In vitro* wurde Lenvatinib im Hinblick auf die P450-vermittelte Metabolisierung nachweislich vor allem (> 80 %) über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. *In-vivo*-Daten deuteten darauf hin, dass auch nicht P450-vermittelte Stoffwechselwege einen erheblichen Anteil am Gesamtstoffwechsel von Lenvatinib hatten. Folglich wirkten sich Induktoren und Inhibitoren von CYP 3A4 *in vivo* nur minimal auf die Exposition gegenüber Lenvatinib aus (siehe Abschnitt 4.5).

In menschlichen Lebermikrosomen wurde die demethylierte Form von Lenvatinib (M2) als Hauptmetabolit identifiziert. M2' und M3', die Hauptmetaboliten in menschlichen Fäzes, wurden durch die Aldehydoxidase aus M2 bzw. Lenvatinib gebildet.

In Plasmaproben, die bis zu 24 Stunden nach der Gabe entnommen wurden, bildete Lenvatinib 97 % der Radioaktivität in Plasma-Radiochromatogrammen, während weitere 2,5 % auf den M2-Metaboliten entfielen. Auf der Basis der  $AUC_{(0-inf)}$  entfielen 60 % der Gesamtradioaktivität im Plasma und 64 % im Blut auf Lenvatinib.

Daten einer Massenbilanz-/ Ausscheidungsstudie beim Menschen zeigen, dass Lenvatinib beim Menschen weitgehend verstoffwechselt wird. Als Hauptstoffwechselwege beim Menschen wurden die Oxidation durch die Aldehydoxidase, die Demethylierung über CYP3A4, die Glutathion-Konjugation mit Elimination der O-Arylgruppe (funktionelle Chlorbenzylgruppe) und Kombinationen dieser Wege mit anschließender weiterer Biotransformation identifiziert (z. B. Glukuronidierung, Hydrolyse der funktionellen Glutathiongruppe, Abbau der funktionellen Cysteingruppe und intramolekulare Umstellung der Cysteinylglycin- und Cystein-Konjugate mit anschließender Dimerisierung). Diese Stoffwechselwege *in vivo* entsprechen den Daten der *In-vitro*-Studien mit menschlichem Biomaterial.

#### *In-vitro*-Studien zu Transportern

Siehe Abschnitt Verteilung.

#### Elimination

Plasmakonzentrationen fallen nach  $C_{max}$  biexponentiell ab. Die mittlere terminale exponentielle Halbwertszeit von Lenvatinib beträgt ca. 28 Stunden.

Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Lenvatinib an 6 Patienten mit soliden Tumoren wurden etwa zwei Drittel der radioaktiven Markierung mit den Fäzes und ein Viertel mit dem Urin ausgeschieden. Der M3-Metabolit war der Hauptanalyt der Exkrete (ca. 17 % der Dosis), gefolgt von M2' (ca. 11 % der Dosis) und M2 (ca. 4,4 % der Dosis).

#### Linearität/Nicht-Linearität

##### *Dosisproportionalität und Akkumulation*

Bei Patienten mit soliden Tumoren, die eine oder mehrere Dosen Lenvatinib einmal täglich erhielten, stieg die Exposition gegenüber Lenvatinib ( $C_{max}$  und AUC) im Bereich von 3,2 bis 32 mg einmal täglich direkt proportional zur verabreichten Dosis an.

Lenvatinib weist im Steady State nur eine minimale Akkumulation auf. Im genannten Bereich betrug der mediane Akkumulationsindex (Rac) 0,96 (20 mg) bis 1,54 (6,4 mg).

## Spezielle Patientengruppen

### Leberfunktionsstörung

Bei 6 Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh A bzw. Child-Pugh B) wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib nach einer Einzeldosis von 10 mg untersucht. Eine Dosis von 5 mg wurde bei 6 Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) untersucht. Acht gesunde Probanden mit übereinstimmenden demographischen Daten dienten als Kontrollen und erhielten eine Dosis von 10 mg. Die mediane Halbwertszeit von Patienten mit leichter, mittelgradiger und hochgradiger Leberinsuffizienz war untereinander sowie mit der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar und betrug 26 bis 31 Stunden. Der prozentuale Anteil der Lenvatinib-Dosis, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, war bei allen Kohorten niedrig (< 2,16 % bei allen Behandlungskohorten).

Die Exposition gegenüber Lenvatinib auf der Basis der dosiskorrigierten  $AUC_{0-t}$  und  $AUC_{0-inf}$ -Daten betrug 119 %, 107 % bzw. 180 % des Normalwerts bei Patienten mit leichter, mittelgradiger bzw. hochgradiger Leberinsuffizienz. Es ist nicht bekannt, ob es bei leberinsuffizienten Patienten zu einer Veränderung der Plasmaproteinbindung kommt. Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

### Nierenfunktionsstörung

Bei 6 Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib nach einer Einzeldosis von 24 mg untersucht und mit der von 8 gesunden Probanden mit übereinstimmenden demographischen Daten verglichen. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht.

Die auf  $AUC_{0-inf}$  Daten beruhende Lenvatinib-Exposition betrug für Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung 101 %, 90 % bzw. 122 % des Normalwerts. Es ist nicht bekannt, ob es bei niereninsuffizienten Patienten zu einer Veränderung der Plasmaproteinbindung kommt. Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

### Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Abstammung

Auf der Grundlage einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Patienten, die bis zu 24 mg Lenvatinib einmal täglich erhielten, hatten Alter, Geschlecht, Gewicht und ethnische Abstammung (Japaner vs. Andere, Europäer vs. Andere) keine signifikanten Auswirkungen auf die Ausscheidung (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

An Kindern und Jugendlichen wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die in den chronischen Toxizitätsstudien (bis zu 39 Wochen) aufgetretenen Befunde in verschiedenen Organen und Geweben entsprachen den pharmakologischen Wirkungen von Lenvatinib. Hierzu zählen Glomerulopathie, testikuläre Atrophie, ovarielle Follikelatresie, gastrointestinale Veränderungen, Knochenveränderungen, Veränderungen der Nebennieren (Ratten und Hunde) und arterielle Schädigungen (arterielle fibrinoide Nekrose, Mediadegeneration oder Blutung) bei Ratten, Hunden und Cynomolgus-Affen. Bei Ratten, Hunden und Affen wurden ferner erhöhte Transaminase-Spiegel verbunden mit Zeichen für eine Hepatotoxizität beobachtet. Am Ende einer vierwöchigen Erholungszeit wurde bei allen untersuchten Tierarten eine Reversibilität der toxikologischen Veränderungen festgestellt.

### Genotoxizität

Lenvatinib war nicht genotoxisch.

Mit Lenvatinib wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden mit Lenvatinib keine speziellen Tierstudien zur Beeinflussung der Fertilität durchgeführt. Es wurden jedoch in den chronischen Toxizitätsstudien bei Tieren Veränderungen von Hoden (Hypozellularität des samenbildenden Epithels) und Ovarien (Follikelatresie) bei einer Exposition gegenüber dem 11- bis 15-Fachen (Ratte) bzw. dem 0,6- bis 7-Fachen (Affe) der zu erwartenden klinischen Exposition (auf der Basis der AUC) bei der maximal verträglichen humanen Dosis festgestellt. Diese Befunde waren, am Ende einer 4-wöchigen Erholungsphase, reversibel.

Die Gabe von Lenvatinib während der Organogenese führte bei Dosierungen unterhalb der klinischen Exposition (auf der Basis der AUC) bei der maximal verträglichen humanen Dosis zur Embryoletalität und Teratogenität bei Ratten (äußere und skelettale Anomalien des Fetus) und ebenso bei Kaninchen (äußere, viszerale oder skelettale Anomalien des Fetus) bei Dosierungen unterhalb der klinischen Exposition (auf Basis der Körperoberfläche mg/m<sup>2</sup>) bei der maximal verträglichen humanen Dosis. Diese Ergebnisse zeigen ein teratogenes Potenzial von Lenvatinib, das wahrscheinlich durch die pharmakologische Aktivität von Lenvatinib als antiangiogener Wirkstoff bedingt ist.

Lenvatinib und seine Metaboliten gehen bei Ratten in die Muttermilch über.

### Juvenile tierexperimentelle Toxizitätsstudien

Bei juvenilen Ratten, bei denen die Behandlung am 7. postnatalen Tag (PND) oder am PND21 begonnen wurde, war die Mortalität die dosislimitierende Toxizität. Sie wurde bei Expositionen beobachtet, die um das 125-Fache bzw. 12-Fache niedriger waren als die Exposition, nach der es bei adulten Ratten zur Mortalität kam, was auf eine im jüngeren Alter ausgeprägtere Sensitivität gegenüber der Toxizität schließen lässt. Die Mortalität kann daher Komplikationen zugeschrieben werden, die mit Primärläsionen des Duodenums einhergehen und bei denen möglicherweise auch zusätzliche toxische Wirkungen auf nicht vollständig ausgebildete Zielorgane eine Rolle spielen.

Die Toxizität von Lenvatinib war bei jüngeren Ratten ausgeprägter (die Gabe begann am PND7) als bei Ratten, bei denen die Gabe am PND21 begann, und eine Mortalität sowie bestimmte Toxizitätserscheinungen wurden bei juvenilen Ratten unter 10 mg/kg früher beobachtet als bei adulten Ratten, die die gleiche Dosierung erhielten. Bei juvenilen Ratten wurden zudem eine Wachstumsretardierung und daraufhin eine verzögerte körperliche Entwicklung sowie auf pharmakologische Wirkungen zurückzuführende Läsionen (Nagezähne, Femur [epiphysäre Wachstumsfuge], Nieren, Nebennieren und Duodenum) festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Calciumcarbonat  
Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose  
Hyprolose (niedrig substituiert)  
Talkum

#### Kapselhülse

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

Druckfarbe  
Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Kaliumhydroxid  
Propylenglycol

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Kapseln. Jeder Umkarton enthält 30 Kapseln.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Pflegepersonen sollen die Kapseln nicht öffnen, um wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Eisai Europe Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Herts AL10 9SN  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1128/0002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Eisai Manufacturing Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
AL10 9SN  
Vereinigtes Königreich

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kisplyx 4 mg Hartkapseln  
Lenvatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Hartkapsel enthält 4 mg Lenvatinib (als Mesilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern. In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eisai Europe Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
Herts AL10 9SN  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1128/0001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kispplx 4 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kisplyx 4 mg Hartkapseln  
Lenvatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eisai Europe Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kisplyx 10 mg Hartkapseln  
Lenvatinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Hartkapsel enthält 10 mg Lenvatinib (als Mesilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG.**

Nicht über 25 °C lagern. In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eisai Europe Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
Herts AL10 9SN  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1128/0002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kispplx 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kisplyx 10 mg Hartkapseln  
Lenvatinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eisai Europe Ltd.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Kisplyx 4 mg Hartkapseln Kisplyx 10 mg Hartkapseln

Lenvatinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kisplyx und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kisplyx beachten?
3. Wie ist Kisplyx einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kisplyx aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Kisplyx und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Kisplyx?

Kisplyx ist ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lenvatinib. Es wird in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs (fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom) angewendet, bei denen andere Behandlungen (so genannte „gegen VEGF gerichtete Therapie“) nicht geholfen haben, die Krankheit zu stoppen.

##### Wie wirkt Kisplyx?

Kisplyx blockiert die Wirkung von bestimmten Proteinen, die als Rezeptortyrosinkinasen (RTK) bezeichnet werden. Diese Proteine sind an der Entwicklung neuer Blutgefäße, welche die Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, beteiligt und unterstützen das Zellwachstum. In Krebszellen können diese Proteine in hoher Zahl vorkommen. Da Kisplyx ihre Wirkung blockiert, kann es die Vermehrungsgeschwindigkeit der Krebszellen und das Tumorwachstum verlangsamen und dazu beitragen, dass die für diese Krebszellen notwendige Blutversorgung unterbunden wird.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kisplyx beachten?

##### Kisplyx darf nicht eingenommen werden, wenn

- Sie allergisch gegen Lenvatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- Sie stillen (siehe Abschnitt „Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kisplyx einnehmen, wenn Sie:

- Bluthochdruck haben,
- eine Frau im gebärfähigen Alter sind (siehe Abschnitt „Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten),
- in der Vergangenheit Herzprobleme oder einen Schlaganfall hatten,
- Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen haben,
- vor kurzem eine Operation oder eine Radiotherapie hatten,
- über 75 Jahre alt sind,
- anderer ethnischer Herkunft als weißhäutig oder asiatisch sind,
- weniger als 60 kg wiegen.

Bevor Sie Kisplyx einnehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise einige Blutuntersuchungen durchführen, z. B. um Ihren Blutdruck und Ihre Leber- oder Nierenfunktion zu kontrollieren und zu prüfen, ob die Werte bestimmter Salze niedrig sind und die Werte des schilddrüsenstimulierenden Hormons in Ihrem Blut erhöht sind. Ihr Arzt wird die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit Ihnen besprechen und entscheiden, ob Sie Kisplyx erhalten können oder nicht. Sie benötigen unter Umständen eine zusätzliche Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder müssen eine niedrigere Dosierung von Kisplyx einnehmen oder Sie müssen wegen eines erhöhten Nebenwirkungsrisikos besonders vorsichtig sein.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, bevor Sie Kisplyx einnehmen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Kisplyx bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Die Wirkungen von Kisplyx bei jungen Menschen unter 18 Jahren sind nicht bekannt.

### **Einnahme von Kisplyx zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für pflanzliche Zubereitungen und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

### **Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Wenden Sie hochwirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen an, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, und setzen Sie diese nach dem Ende der Behandlung noch für mindestens einen Monat fort.
- Nehmen Sie Kisplyx nicht ein, wenn Sie während der Behandlung eine Schwangerschaft planen. Kisplyx könnte Ihr Baby schwer schädigen.
- Wenn Sie während der Behandlung mit Kisplyx schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll.
- Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Kisplyx einnehmen. Dieses Arzneimittel wird in die Muttermilch ausgeschieden und kann Ihr gestilltes Kind schwer schädigen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kisplyx kann Nebenwirkungen verursachen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können. Vermeiden Sie das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen, wenn Ihnen schwindelig ist oder Sie sich müde fühlen.

### **3. Wie ist Kisplyx einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wieviel wird eingenommen?**

- Die empfohlene Tagesdosis von Kisplyx beträgt 18 mg einmal täglich (eine Kapsel zu 10 mg und zwei Kapseln zu 4 mg) in Kombination mit einer 5 mg-Tablette Everolimus einmal täglich.
- Wenn Sie an schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leiden, beträgt die empfohlene Dosis Kisplyx 10 mg einmal täglich (1 Kapsel zu 10 mg) in Kombination mit einer 5 mg-Tablette Everolimus einmal täglich.
- Ihr Arzt kann die Dosis verringern, falls Sie Nebenwirkungen bekommen sollten.

#### **Einnahme des Arzneimittels**

- Sie können die Kapseln zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten einnehmen.
- Schlucken Sie die Kapseln unzerkaut mit etwas Wasser oder aufgelöst. Zum Auflösen geben Sie einen Esslöffel Wasser oder Apfelsaft in ein kleines Glas und fügen dann die Lenvatinib-Kapseln hinzu, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern. Mindestens 10 Minuten stehen lassen und dann mindestens 3 Minuten lang umrühren, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Trinken Sie die Mischung. Nachdem Sie getrunken haben, geben Sie die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft in das Glas, dann die Flüssigkeit schwenken und trinken.
- Nehmen Sie die Kapseln immer zu etwa der gleichen Tageszeit ein.
- Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um nicht mit dem Inhalt der Kapsel in Berührung zu kommen.

#### **Wie lange soll Kisplyx eingenommen werden?**

Sie werden die Einnahme dieses Arzneimittels in der Regel so lange fortsetzen, wie Sie einen klinischen Nutzen von der Behandlung haben.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Kisplyx eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Kisplyx eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder Apotheker. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Kisplyx vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (zwei Dosen auf einmal), wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Was zu tun ist, wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, hängt davon ab, wie lange es dauert, bis Sie Ihre nächste Dosis einnehmen sollen.

- Wenn es bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis noch 12 Stunden oder mehr sind, nehmen Sie die versäumte Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern. Die nächste Dosis nehmen Sie dann wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn es bis zur Einnahme Ihrer nächsten Dosis weniger als 12 Stunden sind, lassen Sie die versäumte Dosis aus. Die nächste Dosis nehmen Sie dann wieder zur gewohnten Zeit ein.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen unter Umständen dringend eine ärztliche Behandlung:**

- Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite, starke Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Verwirrtheit, Schwierigkeiten beim Sprechen, Sehstörungen oder Schwindel. Dies können Anzeichen eines Schlaganfalls, einer Hirnblutung oder die Auswirkungen eines starken Blutdruckanstiegs auf das Gehirn sein.
- Brustschmerzen oder Druck auf der Brust; Schmerzen, die in die Arme, in den Rücken, Hals oder Kiefer ausstrahlen; Kurzatmigkeit; rascher oder unregelmäßiger Herzschlag; Husten; Blaufärbung der Lippen oder Finger; ausgeprägte Müdigkeit – dies können Anzeichen eines Herzproblems oder eines Blutgerinnsels in der Lunge sein.
- Starke Bauchschmerzen – sie können durch ein Loch in der Darmwand oder durch eine Fistel (ein Loch im Darm, das über eine röhrenartige Verbindung mit einem anderen Teil des Körpers oder mit der Haut verbunden ist) verursacht werden.
- Schwarzer, teerartiger oder blutiger Stuhl oder Aushusten von Blut – dies können Anzeichen für Blutungen im Körper sein.
- Durchfall, Übelkeit und Erbrechen – dies sind sehr häufige Nebenwirkungen, die schwerwiegend werden können, wenn sie dazu führen, dass Sie dehydrieren (zu viel Wasser verlieren). Dies kann zu Nierenversagen führen. Ihr Arzt kann Ihnen Arzneimittel geben, um diese Nebenwirkungen einzudämmen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich feststellen.

**Weitere Nebenwirkungen sind:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hoher oder niedriger Blutdruck
- Appetitverlust oder Gewichtsverlust
- Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen
- Starke Müdigkeit oder Schwäche
- Heiserkeit
- Anschwellen der Beine
- Hautausschlag
- Trockener, wunder oder entzündeter Mund, Geschmacksstörungen
- Gelenk- oder Muskelschmerzen
- Schwindel
- Haarausfall
- Blutungen (am häufigsten Nasenbluten, aber auch andere Arten von Blutungen, wie z. B. Blut im Urin, Blutergüsse, Zahnfleischbluten oder Darmblutungen).
- Schlafstörungen
- Hohe Mengen Eiweiß im Urin und Harnwegsinfektionen (häufiges Wasserlassen und Schmerzen beim Wasserlassen)
- Kopfschmerzen und Rückenschmerzen
- Rötung, Reizung und Schwellung der Haut an Händen und Füßen (Hand-Fuß-Syndrom)
- Veränderte Blutwerte für Kalium (niedrig), Kalzium (niedrig), Cholesterin (hoch) und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (Hormon, das die Schilddrüse anregt) (hoch)
- Niedrige Blutplättchenkonzentrationen im Blut, was zu blauen Flecken und erschwerte Wundheilung führen kann.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verlust von Körperflüssigkeiten (Dehydrierung)
- Herzklopfen
- Trockene Haut, Hautverdickung und Hautjucken
- Geblähtsein oder Blähungen

- Schilddrüsenunterfunktion (Müdigkeit, Gewichtszunahme, Verstopfung, Kältegefühl, Hauttrockenheit)
- Herzprobleme oder Blutgerinnsel in der Lunge (Atemnot, Brustschmerzen) oder in anderen Organen
- Unwohlsein
- Schlaganfall
- Analfistel (Bildung eines schmalen Kanals zwischen After und der umgebenden Haut)
- Veränderungen der Blutwerte für Leber, Enzyme und weiße Blutkörperchen (niedrig), Natrium und Magnesium (niedrig)
- Veränderungen bei den Blutuntersuchungsergebnissen für die Nierenfunktion und Nierenversagen

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schmerzhaftes Infektion oder Reizung in der Nähe des Anus
- Kleiner Schlaganfall
- Leberschaden
- Starke Schmerzen im linken Oberbauch (Abdomen), die mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen einhergehen können.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Kisplyx aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25 °C lagern. In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Kisplyx enthält**

- Der Wirkstoff ist Lenvatinib.
  - Kisplyx 4 mg Hartkapseln: - Eine Hartkapsel enthält 4 mg Lenvatinib (als Mesilat).
  - Kisplyx 10 mg Hartkapseln: - Eine Hartkapsel enthält 10 mg Lenvatinib (als Mesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Calciumcarbonat, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Hypromellose (niedrig substituiert) und Talkum. Die Kapselhülle enthält Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). Die Druckfarbe enthält: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid, Propylenglycol.

### Wie Kisplyx aussieht und Inhalt der Packung

- Kisplyx 4 mg Hartkapsel: gelblich-rotes Unterteil und gelblich-rotes Oberteil, Länge ca. 14,3 mm; das Oberteil ist mit „C“ in schwarzer Farbe und das Unterteil mit „LENV 4 mg“ gekennzeichnet.
- Kisplyx 10 mg Hartkapsel: gelbes Unterteil und gelblich-rotes Oberteil, Länge ca. 14,3 mm; das Oberteil ist mit „C“ in schwarzer Farbe und das Unterteil mit „LENV 10 mg“ gekennzeichnet.
- Die Kapseln sind verpackt in Blisterpackungen aus Polyamid/Aluminium/PVC mit Durchdrück-Aluminiumdeckfolie in Umkartons zu 30 Kapseln.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Vereinigtes Königreich  
E-Mail: EUmedinfo@eisai.net

### Hersteller

Eisai Manufacturing Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Vereinigtes Königreich.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

#### Lietuva

Eisai Europe Ltd.  
Tel. + 44 (0) 208 600 1400  
(Jungtinė Karalystė)

#### България

Eisai Europe Ltd.  
Тел.: +44 (0)20 8600 1400  
(Обединено кралство)

#### Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04  
(Belgique/Belgien)

#### Česká republika

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

#### Magyarország

Eisai Europe Ltd.  
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400  
(Egyesült Királyság)

#### Danmark

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

#### Malta

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(United Kingdom)

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400  
(Ühendkuningriik)

#### Norge

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

#### Ελλάδα

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

#### Österreich

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



**España**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400  
(Velika Britanija)

**Ireland**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400  
(United Kingdom)

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Eisai Europe Ltd.  
Τηλ: + 44 (0) 20 8600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(Anglija)

**Polska**

Eisai Europe Ltd.  
Tel.: + 44 (0) 208 600 1400  
(Wielka Brytania)

**Portugal**

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

**România**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.