

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kisplyx 4 mg Hartkapseln
Kisplyx 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kisplyx 4 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 4 mg Lenvatinib (als Mesilat).

Kisplyx 10 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 10 mg Lenvatinib (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Kisplyx 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.

Kisplyx 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

Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma*, RCC):

- in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie (siehe Abschnitt 5.1).
- in Kombination mit Everolimus nach einer gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Kisplyx in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie

Die empfohlene Dosis von Lenvatinib beträgt 20 mg (zwei 10 mg Kapseln) oral einmal täglich in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Tagesdosis von Lenvatinib ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis-/Toxizitäts-Managementplan anzupassen.

Die Behandlung mit Lenvatinib ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Pembrolizumab ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt oder die für Pembrolizumab festgelegte maximale Behandlungsdauer erreicht ist.

Für vollständige Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab siehe Fachinformation zu Pembrolizumab.

Kisplyx in Kombination mit Everolimus als Zweitlinientherapie

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

Für vollständige Informationen zur Dosierung von Everolimus siehe Fachinformation zu Everolimus.

Wenn ein Patient eine Dosis von Lenvatinib 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 inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassung und Absetzen der Lenvatinib-Therapie

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

Bevor die Lenvatinib-Therapie unterbrochen oder Dosisreduktionen vorgenommen werden, ist ein optimales medizinisches Management (d. h. Behandlung oder Therapie) von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe einzuleiten; gastrointestinale Toxizitäten sind aktiv zu behandeln, um das Risiko für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen oder Nierenversagen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabelle 1 Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis^a

	Lenvatinib-Dosis in Kombination mit Pembrolizumab	Lenvatinib-Dosis in Kombination mit Everolimus
Empfohlene Tagesdosis	20 mg oral einmal täglich (zwei 10 mg Kapseln)	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)	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)	10 mg oral einmal täglich (eine 10 mg Kapsel)

	Lenvatinib-Dosis in Kombination mit Pembrolizumab	Lenvatinib-Dosis in Kombination mit Everolimus
Dritte Dosisreduktion	8 mg oral einmal täglich (zwei 4 mg Kapseln)	8 mg oral einmal täglich (zwei 4 mg Kapseln)
a Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.		

Bei Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab muss die Einnahme eines oder beider Arzneimittel gegebenenfalls unterbrochen werden. Gegebenenfalls ist die Behandlung mit Lenvatinib zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzusetzen. Die Unterbrechung oder das Absetzen der Pembrolizumab-Behandlung müssen gemäß den Anweisungen in der Fachinformation zu Pembrolizumab erfolgen. Für Pembrolizumab werden keine Dosisreduktionen empfohlen.

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 Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Hinblick auf spezifische 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 1), bevor die Everolimus-Dosis reduziert wird.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) müssen alle Behandlungen 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.

Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
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 Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

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
Nichtgastrointestinale Fistel	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.

Spezielle Patientengruppen

Für Informationen zur klinischen Erfahrung mit der Kombinationsbehandlung von Lenvatinib und Pembrolizumab, siehe Abschnitt 4.8.

Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit Hypertonie zum Behandlungsbeginn oder Patienten mit Nierenfunktionsstörungen scheinen eine geringere Verträglichkeit gegenüber Lenvatinib aufzuweisen (siehe Abschnitt 4.8).

Für die meisten speziellen Patientengruppen liegen keine Daten für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus 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 20 mg Lenvatinib täglich mit Pembrolizumab oder 18 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich gemäß Indikation 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 Abschnitte 4.4 und 4.8).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es liegen nur begrenzte Daten zur Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis der Kombination basierend auf der Leberfunktion erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Lenvatinib-Anfangsdosis 10 mg einmal täglich. Informationen zur Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind der Fachinformation zu Pembrolizumab zu entnehmen. 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 Abschnitt 4.8).

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten für die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus 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 Abschnitt 4.8).

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 einmal täglich. Informationen zur Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind den Fachinformationen zu Pembrolizumab oder Everolimus zu entnehmen. 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 Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Alters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.8).

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). Die aktuell verfügbaren Daten sind in Abschnitt 4.8 beschrieben.

Körpergewicht unter 60 kg

Eine Anpassung der Anfangsdosis auf der Grundlage des Körpergewichts ist nicht erforderlich. Zur Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg und RCC liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.8).

Leistungsstatus

Patienten mit einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus von 2 oder höher waren von RCC-Studie 205 ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einem KPS (*Karnofsky Performance Status* [Karnofsky-Leistungsstatus]) von < 70 waren von Studie 307 (CLEAR) ausgeschlossen. 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 Lenvatinibkapseln, 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). 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. Es wurde über schwere Komplikationen einer schlecht eingestellten Hypertonie, darunter Aortendissektion, berichtet. 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 ein Antihypertensivum 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

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD ≥ 140 mmHg bis < 160 mmHg oder diastolischer BD ≥ 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 ≥ 160 mmHg oder diastolischer BD ≥ 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD ≤ 150 mmHg, der diastolische BD ≤ 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)
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Lenvatinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

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). 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 Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms muss Lenvatinib abgesetzt werden.

Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 eines Nierenversagens 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 akutes Nierenversagen 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). 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). 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 die Leber betreffende Nebenwirkungen berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akuter Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8). 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). 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

In klinischen Studien sind schwerwiegende tumorbedingte Blutungen, einschließlich tödlich verlaufener Blutungen, aufgetreten und wurden auch aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Rahmen der Marktüberwachung wurden schwerwiegende und tödlich verlaufene Karotis-Blutungen bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (ATC) häufiger beobachtet als bei Patienten mit DTC oder anderen Tumorarten. Der Grad der Tumorinvasion/-infiltration von wichtigen Blutgefäßen (wie z. B. der Arteria carotis) sollte berücksichtigt werden, weil durch Schrumpfen/Nekrose des Tumors infolge der Lenvatinib-Behandlung ein Risiko für schwere Blutungen bestehen kann. Infolge des Schrumpfens des Tumors und Fistelbildung, wie z. B. Ösophago-trachealfisteln, kam es zu einigen Blutungsfällen. Fälle von tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen wurden bei einigen Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen gemeldet. Es liegen auch Berichte über Blutungen in anderen Körperregionen außer dem Gehirn vor (z. B. in der Trachea, innerhalb des Abdomens oder in der Lunge).

Bei Auftreten von Blutungen kann eine Behandlungsunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 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).

Nichtgastrointestinale Fisteln

Die Patienten können während der Behandlung mit Lenvatinib einem erhöhten Risiko für die Bildung von Fisteln ausgesetzt sein. In klinischen Studien und gemäß Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von Fistelbildung oder Fistelvergrößerung in anderen Körperregionen außer dem Magen oder Darm beobachtet (z. B. Trachealfisteln, Ösophago-trachealfisteln, Ösophagusfisteln, Hautfisteln, Fisteln im weiblichen Genitaltrakt). Außerdem wurde über Pneumothorax mit und ohne eindeutigen Nachweis einer Bronchopleuralfistel berichtet. Einige berichtete Fälle von Fisteln und Pneumothorax traten im Zusammenhang mit einer Tumorregression oder -nekrose auf. Frühere Operationen oder Radiotherapien können Risikofaktoren sein, die hierzu beitragen. Lungenmetastasen können ebenfalls das Risiko eines Pneumothorax erhöhen. Bei Patienten mit Fisteln sollte keine Behandlung mit Lenvatinib begonnen werden, um eine Verschlimmerung der Fisteln zu vermeiden; bei Patienten mit Beteiligung der Speiseröhre oder des Tracheobronchialtrakts und Fisteln jeglicher Art von Grad 4 (siehe Abschnitt 4.2) muss die Behandlung mit Lenvatinib dauerhaft abgesetzt werden. Über den Nutzen einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion zur Kontrolle von anderen Ereignissen stehen nur begrenzte Informationen zur Verfügung, aber in manchen Fällen wurde eine Zustandsverschlechterung beobachtet und es ist daher Vorsicht geboten. Wie andere Wirkstoffe der gleichen Klasse, kann auch Lenvatinib die Wundheilung ungünstig beeinflussen.

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). 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/Schilddrüsenfehlfunktion

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Hypothyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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). 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). 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.

Wundheilungsstörungen

Zur Wirkung von Lenvatinib auf die Wundheilung wurden keine formellen Studien durchgeführt. Es wurde über verzögerte Wundheilung bei Patienten unter Lenvatinib berichtet. Bei größeren operativen Eingriffen an Patienten, die Lenvatinib erhalten, sollte in Erwägung gezogen werden, Lenvatinib vorübergehend zu pausieren. Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit dem Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung mit Lenvatinib nach einem größeren operativen Eingriff vor. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung nach einem größeren operativen Eingriff sollte daher nach klinischem Ermessen angesichts eines angemessenen Wundheilungsverlaufs erfolgen.

Kieferosteonekrose

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Kieferosteonekrose berichtet. In manchen berichteten Fällen handelte es sich um Patienten, die eine vorherige oder gleichzeitige antiresorptive Knochentherapie und/oder andere Angiogenese-Hemmer wie z. B. Bevacizumab, TKI oder mTOR-Inhibitoren erhalten hatten. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Lenvatinib entweder gleichzeitig mit oder im Anschluss an antiresorptive Medikamente und/oder Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

Invasive Dentaleingriffe stellen einen bekannten Risikofaktor dar. Vor der Behandlung mit Lenvatinib sollten eine zahnärztliche Untersuchung und eine angemessene Zahnvorsorge in Betracht gezogen

werden. Bei Patienten, die zuvor intravenöse Bisphosphonate erhalten haben oder diese derzeit erhalten, sollten invasive Dentaleingriffe nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

Spezielle Patientengruppen

Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der kaukasischen oder asiatischen sowie bei Patienten ≥ 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).

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. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib bei Patienten mit RCC durch die gleichzeitige Anwendung von Everolimus nicht wesentlich beeinträchtigt.

Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Eine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (DDI-Studie) mit Krebspatienten hat ergeben, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam (ein empfindliches CYP3A- und Pgp-Substrat) durch den Einfluss von Lenvatinib nicht verändert wurden. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Everolimus bei Patienten mit RCC durch die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib nicht wesentlich beeinträchtigt. Es wird daher keine signifikante Arzneimittelwechselwirkung zwischen Lenvatinib und anderen CYP3A4/Pgp-Substraten erwartet.

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 basiert auf zusammengefassten Daten zu 497 RCC-Patienten, die mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab behandelt wurden, einschließlich Studie 307 (CLEAR), 62 RCC-Patienten, die in Studie 205 mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus behandelt wurden, sowie 458 DTC-Patienten und 496 HCC-Patienten, die mit Lenvatinib als Monotherapie behandelt wurden.

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei RCC

Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab basiert auf Daten von 497 RCC-Patienten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei ≥ 30 % der Patienten) waren Diarrhoe (61,8 %), Hypertonie (51,5 %), Fatigue (47,1 %), Hypothyreose (45,1 %), verminderter Appetit (42,1 %), Übelkeit (39,6 %), Stomatitis (36,6 %), Proteinurie (33,0 %), Dysphonie (32,8 %) und Arthralgie (32,4 %).

Die häufigsten schweren (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen (≥ 5 %) waren Hypertonie (26,2 %), erhöhte Lipase (12,9 %), Diarrhoe (9,5 %), Proteinurie (8,0 %), erhöhte Amylase (7,6 %), Gewichtsverlust (7,2 %) und Fatigue (5,2 %).

Bei 33,4 % der Patienten wurden Lenvatinib, Pembrolizumab oder beide Arzneimittel aufgrund einer Nebenwirkung abgesetzt. Bei 23,7 % wurde Lenvatinib und bei 12,9 % wurden beide Arzneimittel abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 %), die zum Absetzen von Lenvatinib, Pembrolizumab oder beiden Arzneimitteln führten, waren Myokardinfarkt (2,4 %), Diarrhoe (2,0 %), Proteinurie (1,8 %) und Hautausschlag (1,4 %). Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum

Absetzen von Lenvatinib führten (≥ 1 %), waren Myokardinfarkt (2,2 %), Proteinurie (1,8 %) und Diarrhoe (1,0 %).

Behandlungsunterbrechungen von Lenvatinib, Pembrolizumab oder beiden Arzneimitteln aufgrund einer Nebenwirkung erfolgten bei 80,1 % der Patienten; Lenvatinib wurde bei 75,3 % und beide Arzneimittel bei 38,6 % der Patienten unterbrochen. Bei 68,4 % der Patienten wurde die Lenvatinib-Dosis reduziert. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 5 %), die zu einer Dosisreduktion oder zu einer Unterbrechung von Lenvatinib führten, waren Diarrhoe (25,6 %), Hypertonie (16,1 %), Proteinurie (13,7 %), Fatigue (13,1 %), verminderter Appetit (10,9 %), palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPE) (10,7 %), Übelkeit (9,7 %), Asthenie (6,6 %), Stomatitis (6,2 %), erhöhte Lipase (5,6 %) und Erbrechen (5,6 %).

Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei RCC

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 aus Studie 205 ermöglicht. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den kombinierten Sicherheitsdaten von 62 RCC-Patienten aus Studie 205 (siehe Abschnitt 5.1) und 458 DTC-Patienten (siehe Fachinformation zu Lenvima).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der RCC-Patientenpopulation aus Studie 205 und DTC-Patientenpopulation (bei ≥ 30 % der Patienten) waren Diarrhoe (80,6 %), Hypertonie (70,1 %)*, Fatigue (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 Erythrodyssäthesie-Syndrom (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; die mit einem Sternchen (*) gekennzeichneten Häufigkeiten stammen aus der DTC-Patientenpopulation).

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

In RCC-Studie 205 (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 (≥ 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-, DTC- und HCC-Studien

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

Nebenwirkungen, die bei der Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab häufiger auftraten als bei der Lenvatinib-Monotherapie, waren Hypothyreose (einschließlich erhöhter Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut), Hypercholesterinämie, Diarrhoe, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Hautausschlag) und erhöhtes Kreatinin im Blut.

Die in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung von Lenvatinib beobachteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Nebenwirkungen, die bekanntermaßen im Zusammenhang mit Lenvatinib oder mit allein verabreichten Komponenten der Kombinationstherapie auftreten, können während der Kombinationsbehandlung mit diesen Arzneimitteln auftreten, selbst wenn diese Nebenwirkungen in klinischen Studien mit der Kombinationstherapie nicht berichtet wurden.

Weitere Sicherheitsinformationen bei Anwendung von Lenvatinib im Rahmen einer Kombinationstherapie sind den Fachinformationen zu den jeweiligen Komponenten der Kombinationstherapie zu entnehmen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 4 Berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden[§]

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie)	Monotherapie/Kombination mit Everolimus	Kombination mit Pembrolizumab
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Harnwegsinfektion	
Häufig		Harnwegsinfektion
Gelegentlich	Perinealabszess	Perinealabszess
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Thrombozytopenie ^a Leukopenie ^a Neutropenie ^a	
Häufig	Lymphopenie ^a	Thrombozytopenie ^a Leukopenie ^a Neutropenie ^a Lymphopenie ^a
Gelegentlich	Milzinfarkt	
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose* Thyreoida-stimulierendes Hormon im Blut erhöht ^{‡,*}	Hypothyreose* Thyreoida-stimulierendes Hormon im Blut erhöht ^{‡,*}
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Hypokalzämie [‡] Hypercholesterinämie ^{b,*} Hypokaliämie Verminderter Appetit Gewichtsverlust	Verminderter Appetit Gewichtsverlust Hypercholesterinämie ^{b,*}
Häufig	Dehydrierung Hypomagnesiämie ^b	Hypokalzämie [‡] Hypokaliämie Dehydrierung Hypomagnesiämie ^b

Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig	Insomnie	Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Schwindel Kopfschmerzen Dysgeusie	Schwindel Kopfschmerzen Dysgeusie
Häufig	Apoplektischer Insult	
Gelegentlich	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom Monoparese Transitorische ischämische Attacke	Apoplektischer Insult Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom Transitorische ischämische Attacke
Herzerkrankungen		
Häufig	Myokardinfarkt ^{c, †} Herzinsuffizienz Verlängerte QT-Zeit im EKG Reduzierte Ejektionsfraktion	Myokardinfarkt ^{c, †} Verlängerte QT-Zeit im EKG
Gelegentlich		Herzinsuffizienz [†] Reduzierte Ejektionsfraktion
Gefäßerkrankungen		
Sehr häufig	Blutung ^{d, †, ‡} Hypertonie ^{e, †, ‡} Hypotonie	Blutung ^{d, †, ‡} Hypertonie ^{e, †, ‡}
Häufig		Hypotonie
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektionen	Aneurysmen und Arteriendissektionen [†]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Dysphonie	Dysphonie
Häufig	Lungenembolie [†]	Lungenembolie [†]
Gelegentlich	Pneumothorax	Pneumothorax
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhoe ^{‡, *} Gastrointestinale und abdominale Schmerzen ^f Erbrechen Übelkeit Orale Entzündung ^g Schmerzen im Mundbereich ^h Verstopfung Dyspepsie Mundtrockenheit	Diarrhoe ^{‡, *} Gastrointestinale und abdominale Schmerzen ^f Erbrechen Übelkeit Orale Entzündung ^g Schmerzen im Mundbereich ^h Verstopfung Dyspepsie Mundtrockenheit Lipase erhöht [*] Amylase erhöht [*]
Häufig	Analfistel Flatulenz Lipase erhöht Amylase erhöht	Pankreatitis ⁱ Flatulenz Colitis
Gelegentlich	Pankreatitis ⁱ Colitis	Analfistel

Leber-und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig	Bilirubin im Blut erhöht ^{j, ‡} Hypoalbuminämie [‡] Aspartataminotransferase erhöht [‡] Alaninaminotransferase erhöht [‡]	Aspartataminotransferase erhöht [‡] Alaninaminotransferase erhöht
Häufig	Leberversagen ^{k, †, ‡} Hepatische Enzephalopathie ^{l, †, ‡} Cholezystitis Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Leberfunktionsstörung Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Cholezystitis Leberfunktionsstörung Hypoalbuminämie [‡] Bilirubin im Blut erhöht ^{j, ‡} Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Gelegentlich	Hepatozelluläre Schädigung/Hepatitis ^m	Leberversagen ^{k, †, ‡} Hepatische Enzephalopathie ^{l, ‡} Hepatozelluläre Schädigung/Hepatitis ^m
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodisästhesie-Syndrom Palmarerythem Hautausschlag Alopezie	Palmar-plantares Erythrodisästhesie-Syndrom Hautausschlag* Alopezie Hyperkeratose
Häufig	Hyperkeratose	Palmarerythem
Gelegentlich		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Rückenschmerzen Arthralgie Myalgie Schmerzen der Extremitäten Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Rückenschmerzen Arthralgie Myalgie Schmerz der Extremitäten Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Gelegentlich	Kieferosteonekrose	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Sehr häufig	Proteinurie [‡]	Proteinurie [‡] Kreatinin im Blut erhöht ^{*, †}
Häufig	Nierenversagen ^{n, †, ‡} Nierenfunktionsstörungen [‡] Kreatinin im Blut erhöht Harnstoff im Blut erhöht	Nierenversagen ⁿ Harnstoff im Blut erhöht
Gelegentlich	Nephrotisches Syndrom	Nierenfunktionsstörungen [‡] Nephrotisches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue Asthenie Peripheres Ödem	Fatigue Asthenie Peripheres Ödem
Häufig	Unwohlsein	Unwohlsein
Gelegentlich	Verzögerte Heilung ^{**}	Nichtgastrointestinale Fisteln ^o Verzögerte Heilung ^{**}
Nicht bekannt	Nichtgastrointestinale Fisteln ^o	

§: Die in Tabelle 4 aufgeführten Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig Lenvatinib allein zuzuschreiben, sondern können auch einfließende Faktoren von Grunderkrankungen oder von in Kombination angewendeten Arzneimitteln enthalten.

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

** : Erkenntnisse nach der Markteinführung von Lenvatinib.

†: Beinhaltet Fälle mit tödlichem Ausgang.

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

Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:

a: Thrombozytopenie umfasst Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl. Neutropenie umfasst Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl. Leukopenie umfasst Leukopenie und erniedrigte Leukozytenzahl. Lymphopenie umfasst Lymphopenie und erniedrigte Lymphozytenzahl.

b: Hypomagnesiämie umfasst Hypomagnesiämie und erniedrigtes Magnesium im Blut. Hypercholesterinämie umfasst Hypercholesterinämie und erhöhtes Cholesterin im Blut.

c: Myokardinfarkt umfasst Myokardinfarkt und akuten Myokardinfarkt.

d: Umfasst alle Blutungen betreffende Begriffe:

Blutungen betreffende Begriffe, die bei mindestens 5 Patienten mit RCC in den mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppen auftraten, waren: Epistaxis, Hämaturie, Kontusion, Zahnfleischbluten, Rektalblutung, Hämoptyse, Ekchymose und Hämatochezie.

e: Hypertonie umfasst: Hypertonie, hypertensive Krise, erhöhter diastolischer Blutdruck, orthostatische Hypertonie und erhöhten Blutdruck.

f: Gastrointestinale und abdominale Schmerzen umfassen: abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominaler Druckschmerz, epigastrische Beschwerden und gastrointestinale Schmerzen.

g: Orale Entzündung umfasst: Stomatitis aphthosa, aphthöses Ulkus, Zahnfleischerosion, Zahnfleischulkus, Mundschleimhautbläschen, Stomatitis, Glossitis, Mundulzeration und Schleimhautentzündung.

h: Schmerzen im Mundbereich umfasst: Mundschmerzen, Glossodynie, Zahnfleischschmerzen, oropharyngeale Beschwerden, oropharyngeale Schmerzen und Zungenbeschwerden.

i: Pankreatitis umfasst: Pankreatitis und akute Pankreatitis.

j: Bilirubin im Blut erhöht umfasst: Hyperbilirubinämie, erhöhtes Bilirubin im Blut, Ikterus und erhöhtes konjugiertes Bilirubin. Hypoalbuminämie umfasst Hypoalbuminämie und vermindertes Albumin im Blut.

k: Leberversagen umfasst: Leberversagen, akutes Leberversagen und chronisches Leberversagen.

l: Hepatische Enzephalopathie umfasst: hepatische Enzephalopathie, hepatisches Koma, metabolische Enzephalopathie und Enzephalopathie.

m: Hepatozelluläre Schädigung und Hepatitis umfassen: arzneimittelinduzierte Leberschädigung, hepatische Steatose und cholestatische Leberschädigung.

n: Nierenversagen umfasst: akute prärenale Insuffizienz, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, akute Nierenschädigung und Nierentubulusnekrose.

o: Nichtgastrointestinale Fisteln umfasst Fälle von Fisteln, die außerhalb des Magens und des Darms auftreten, wie z. B. Trachealfisteln, Ösophagotrachealfisteln, Ösophagusfisteln, Hautfisteln und Fisteln im weiblichen Genitaltrakt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)

In der CLEAR-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde Hypertonie bei 56,3 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe und bei 42,6 % der Patienten in der mit Sunitinib behandelten Gruppe berichtet. Die expositionsbereinigte Häufigkeit von Hypertonie betrug 0,65 Episoden pro Patientenjahr in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe und 0,73 Episoden pro Patientenjahr in der mit Sunitinib behandelten Gruppe. Die mediane Zeit bis zum Eintritt der Hypertonie bei mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Patienten betrug 0,7 Monate. Reaktionen von Grad 3 oder höher traten bei 28,7 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe auf, verglichen mit 19,4 % der Patienten in der mit Sunitinib behandelten Gruppe. Bei 16,8 % der Patienten mit Hypertonie wurden Dosisanpassungen von Lenvatinib (9,1 % Dosisunterbrechung und 11,9 % Dosisreduktion) vorgenommen. Bei 0,9 % der Patienten führte Hypertonie zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung mit Lenvatinib.

In RCC-Studie 205 (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 ≥ 3) bei der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Gruppe.

In DTC-Studie 303 (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 dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)

In RCC-Studie 205 (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 30,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (8,1 % waren Grad ≥ 3) und von 14,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (2,0 % waren Grad ≥ 3) eine Proteinurie gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Proteinurie betrug 6,1 Wochen (alle Grade) und 20,1 Wochen (Grad ≥ 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 dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)

In RCC-Studie 205 (siehe Abschnitt 5.1) kam es bei 8,1 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe zu Nierenversagen und bei 3,2 % zu einer Nierenfunktionsstörung (9,7 % der Patienten hatten Nierenversagen oder Nierenfunktionsstörungen von Grad 3). In der Gruppe mit Everolimus-Monotherapie kam es bei 2,0 % der Patienten zu Nierenversagen (2,0 % waren Grad 3).

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) entwickelten 5,0 % der Patienten Nierenversagen und 1,9 % Nierenfunktionsstörungen (3,1 % der Patienten hatten Nierenversagen oder Nierenfunktionsstörungen von Grad ≥ 3). In der Placebo-Gruppe entwickelten 0,8 % der Patienten Nierenversagen oder Nierenfunktionsstörungen (0,8 % waren Grad ≥ 3).

Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

In RCC-Studie 205 (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 4,8 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe über eine reduzierte Ejektionsfraktion/Herzinsuffizienz (3,2 % waren Grad ≥ 3) und bei 4,0 % in der Everolimus-Gruppe (2,0 % waren Grad ≥ 3) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der reduzierten Ejektionsfraktion und Herzinsuffizienz betrug in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe 15,7 Wochen (alle Grade) bzw. 32,8 Wochen (Grad ≥ 3).

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

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

In RCC-Studie 205 (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 solchen Meldungen 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 dauerhaften Absetzen der Behandlung wieder verschwanden.

Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)

In der CLEAR-Studie (siehe Abschnitt 5.1) waren in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe die am häufigsten gemeldeten die Leber betreffenden Nebenwirkungen Anstiege der Leberenzymwerte, darunter Anstiege der Alaninaminotransferase (11,9 %), der Aspartataminotransferase (11,1 %) und des Bilirubins im Blut (4,0 %). Ähnliche Ereignisse traten in der mit Sunitinib behandelten Gruppe mit Häufigkeiten von 10,3 %, 10,9 % bzw. 4,4 % auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der die Leber betreffenden Nebenwirkungen betrug bei der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe 3,0 Monate (alle Grade) und bei der mit Sunitinib behandelten Gruppe 0,7 Monate. Die expositionsbereinigte Häufigkeit von Hepatotoxizitäts-Ereignissen betrug in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe 0,39 Episoden pro Patientenjahr und in der mit Sunitinib behandelten Gruppe 0,46 Episoden pro Patientenjahr. Die die Leber betreffenden Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 9,9 % der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Patienten und bei 5,3 % der mit Sunitinib behandelten Patienten auf. Die die Leber betreffenden Nebenwirkungen führten zu Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen von Lenvatinib bei 8,5 % bzw. 4,3 % der Patienten und zum dauerhaften Absetzen der Behandlung mit Lenvatinib bei 1,1 % der Patienten.

In RCC-Studie 205 (siehe Abschnitt 5.1) waren in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe die am häufigsten gemeldeten die Leber betreffenden Nebenwirkungen 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 ≥ 3). Die Leber betreffende Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 3,2 % der mit Lenvatinib und mit Everolimus behandelten Patienten auf. Die die Leber betreffenden Nebenwirkungen führten zu Behandlungsunterbrechungen und Dosisreduktionen 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 die Leber betreffenden Nebenwirkungen eine Hypoalbuminämie (9,6 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) sowie Anstiege der Leberenzymwerte, einschließlich Anstiege der Alaninaminotransferase (7,7 % Lenvatinib vs. 0 Placebo), der Aspartataminotransferase (6,9 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) und des Bilirubins 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. Die Leber betreffende 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 die Leber betreffenden Nebenwirkungen führten bei 4,6 % der Patienten zu

Behandlungsunterbrechungen und bei 2,7 % zu Dosisreduktionen und bei 0,4 % zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten wurden 3 Fälle (0,3 %) von Leberversagen festgestellt, alle mit tödlichem 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 CLEAR-Studie (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 5,4 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe über arterielle thromboembolische Ereignisse (von denen 3,7 % Grad 3 oder höher waren) berichtet, verglichen mit 2,1 % der Patienten in der mit Sunitinib behandelten Gruppe (wobei 0,6 % Grad 3 oder höher waren). Keines der Ereignisse verlief tödlich. Die expositionsbereinigte Häufigkeit von Episoden arterieller thromboembolischer Ereignisse betrug in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe 0,04 Episoden pro Patientenjahr und in der mit Sunitinib behandelten Gruppe 0,02 Episoden pro Patientenjahr. Das am häufigsten berichtete arterielle thromboembolische Ereignis in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe war Myokardinfarkt (3,4 %). In der mit Sunitinib behandelten Gruppe trat ein Myokardinfarkt-Ereignis (0,3 %) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten arterieller thromboembolischer Ereignisse betrug in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe 10,4 Monate.

In RCC-Studie 205 (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 ≥ 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 arterielle thromboembolische Ereignisse berichtet.

Unter den 1.166 mit Lenvatinib behandelten Patienten gab es 5 Fälle (0,4 %) mit arteriellen Thromboembolien (3 Fälle von Myokardinfarkt und 2 Fälle von apoplektischem Insult) mit tödlichem Ausgang.

Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In RCC-Studie 205 (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 ≥ 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 ≥ 3). Die Inzidenz schwerwiegender Blutungen war 4,8 % (Hirnblutung, 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 Hirnblutung 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 % (1,9 % waren Grad ≥ 3) der mit Lenvatinib behandelten Patienten verglichen mit 18,3 % der mit Placebo (3,1 % waren Grad ≥ 3) 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 %), Kontusion (4,6 %), Zahnfleischbluten (2,3 %), Hämatochezie (2,3 %), Rektalblutungen (1,5 %), Hämatom (1,1 %), Hämorrhoidenblutung (1,1 %), Kehlkopfblutung (1,1 %), Petechien (1,1 %) und intrakranielle Tumorblutungen (0,8 %). In dieser klinischen Studie gab es 1 Fall mit einer tödlich verlaufenden intrakraniellen Blutung unter den 16 mit Lenvatinib behandelten Patienten, die zu Studienbeginn ZNS-Metastasen aufwiesen.

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 wurden von 2 % der Patienten Blutungen von Grad 3 oder höher berichtet, 3 Patienten (0,3 %) hatten 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 RCC-Studie 205 (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 8,1 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Everolimus behandelten Gruppe (3,2 % waren Grad ≥ 3) und von 4,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (keine waren Grad ≥ 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 ≥ 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 setzte die Behandlung dauerhaft ab.

Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung (siehe Abschnitt 4.4)

In RCC-Studie 205 (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.

Nichtgastrointestinale Fisteln (siehe Abschnitt 4.4)

Die Anwendung von Lenvatinib war mit Fällen von Fistelbildung, einschließlich zum Tod führender Reaktionen, verbunden. Fälle von Fistelbildung in anderen Körperregionen außer dem Magen oder Darm wurden bei verschiedenen Indikationen beobachtet. Die Reaktionen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet, angefangen von zwei Wochen bis zu über 1 Jahr nach Therapiebeginn. Die mediane Latenzzeit lag bei ca. 3 Monaten.

QT-Zeit-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)

In RCC-Studie 205 (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 Meldungen in der Placebo-Gruppe.

Erhöhte Blutwerte von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) (siehe Abschnitt 4.4)

In der Studie CLEAR (siehe Abschnitt 5.1) trat bei 47,2 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe und bei 26,5 % der Patienten in der mit Sunitinib behandelten Gruppe Hypothyreose auf. Die expositionsbereinigte Häufigkeit von Hypothyreose betrug in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe 0,39 Episoden pro Patientenjahr und in der mit Sunitinib behandelten Gruppe 0,33 Episoden pro Patientenjahr. Im Allgemeinen war der Großteil der Hypothyreose-Ereignisse in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe vom Grad 1 oder 2. Hypothyreose vom Grad 3 wurde bei 1,4 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe berichtet, verglichen mit keinen Patienten in der mit Sunitinib behandelten Gruppe. Zum Studienbeginn hatten 90 % der Patienten in der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Gruppe und 93,1 % der Patienten in der mit Sunitinib behandelten Gruppe Ausgangs-TSH-Spiegel \leq obere Normgrenze. Erhöhungen der TSH-Spiegel $>$ obere Normgrenze wurden nach Studienbeginn bei 85,0 % der mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Patienten beobachtet, verglichen mit 65,6 % der mit Sunitinib behandelten Patienten. Bei mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Patienten führten Hypothyreose-Ereignisse bei 2,6 % der Patienten zu einer Dosisanpassung von Lenvatinib (Reduktion oder Unterbrechung) und bei 1 Patienten zum Absetzen von Lenvatinib.

In RCC-Studie 205 (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 RCC-Studie 205 (siehe Abschnitt 5.1) wurde Diarrhoe bei 80,6 % der Patienten in der mit Lenvatinib plus Everolimus behandelten Gruppe (21,0 % waren Grad \geq 3) und bei 34,0 % der Patienten in der mit Everolimus behandelten Gruppe (2,0 % waren Grad \geq 3) gemeldet. 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 zum Absetzender Behandlung.

In der DTC-Studie (siehe Fachinformation zu Lenvima) wurde bei 67,4 % der Patienten in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe Diarrhoe (9,2 % waren Grad \geq 3) gemeldet 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

In der CLEAR-Studie hatten Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren eine höhere (Differenz $\geq 10\%$) Inzidenz von Proteinurie als Patienten im Alter von < 65 Jahren.

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

Geschlecht

In der CLEAR-Studie hatten Männer eine höhere (Differenz $\geq 10\%$) Inzidenz von Diarrhoe als Frauen.

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 reduzierten Ejektionsfraktion sowie von gastrointestinalen Perforationen und Fisteln höher war.

Ethnische Abstammung

In der CLEAR-Studie hatten Patienten mit asiatischer Abstammung eine höhere (Differenz $\geq 10\%$) Inzidenz von palmar-plantarem Erythrodysästhesie-Syndrom, Proteinurie und Hypothyreose (einschließlich erhöhter Schilddrüsenhormone im Blut) als Patienten kaukasischer Abstammung, während Patienten kaukasischer Abstammung eine höhere Inzidenz von Fatigue, Übelkeit, Arthralgie, Erbrechen und Asthenie hatten.

Für Patienten asiatischer Abstammung in RCC-Studie 205 liegen nur begrenzte Daten vor. Bei asiatischen Patienten mit DTC war jedoch die Inzidenz von peripheren Ödemen, Hypertonie, Fatigue, PPE, Proteinurie, Stomatitis, Thrombozytopenie und Myalgie höher; bei Patienten kaukasischer Abstammung war die Inzidenz von Diarrhoe, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Asthenie, abdominalen Schmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Mundtrockenheit höher.

Hypertonie bei Studienbeginn

In der CLEAR-Studie hatten Patienten mit Hypertonie bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Proteinurie als Patienten ohne 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. In RCC-Studie 205 hatten Patienten mit einer Hypertonie bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Dehydrierung, Fatigue und Hypertonie der Grade 3 oder 4.

Diabetes bei Studienbeginn

In RCC-Studie 205 hatten Patienten mit Diabetes bei Studienbeginn eine höhere Inzidenz von Hypertonie, Hypertriglyzeridämie und akutem Nierenversagen 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, Fatigue 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. In RCC-Studie 205 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 vermindertem Appetit 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: L01EX08

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 α , des Blutplättchen-Wachstumsfaktors (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET, hemmt. In syngeninen Maustumormodellen führte Lenvatinib zu

einer Verminderung der tumorassoziierten Makrophagen sowie zu einer Erhöhung der aktivierten zytotoxischen T-Zellen und zeigte in Kombination mit einem monoklonalen Anti-PD-1-Antikörper eine stärkere Antitumoraktivität als eine der beiden Behandlungen allein.

Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus wies eine im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhte antiangiogene und Antitumoraktivität 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 von Lenvatinib und Everolimus 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 von Lenvatinib und Everolimus 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

Erstlinientherapie von Patienten mit RCC (in Kombination mit Pembrolizumab)

Die Wirksamkeit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wurde in Studie 307 (CLEAR), einer multizentrischen, offenen, randomisierten Studie untersucht, in die 1.069 Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit klarzelliger Komponente, einschließlich anderer histologischer Merkmale wie sarkomatoider oder papillärer Merkmale, als Erstlinien-Behandlung aufgenommen wurden. Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus des Tumors aufgenommen. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren für die Studie nicht geeignet. Die Randomisierung wurde nach geographischer Region (Nordamerika und Westeuropa vs. „Rest der Welt“) und nach Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Prognosegruppen (günstig, intermediär und ungünstig) stratifiziert.

Die Patienten wurden randomisiert Lenvatinib 20 mg oral einmal täglich in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen (n = 355) oder Lenvatinib 18 mg oral einmal täglich in Kombination mit Everolimus 5 mg oral einmal täglich (n = 357) oder Sunitinib 50 mg oral einmal täglich über einen Zeitraum von 4 Wochen mit anschließender Behandlungspause von 2 Wochen (n = 357) zugeteilt. Alle Patienten im mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Arm begannen die Behandlung mit Lenvatinib 20 mg oral einmal täglich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion von Lenvatinib betrug 1,9 Monate. Die mediane durchschnittliche Tagesdosis für Lenvatinib betrug 14 mg. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis eine inakzeptable Toxizität oder eine Krankheitsprogression nach Einschätzung des Prüfarztes und gemäß Bestätigung durch eine unabhängige radiologische Prüfungskommission (independent radiologic review committee, IRC) anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 (RECIST 1.1)-Kriterien eintrat. Die Verabreichung von Lenvatinib zusammen mit Pembrolizumab war über eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Definition hinaus zulässig, wenn der Patient klinisch stabil war und nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zog. Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde maximal 24 Monate lang fortgesetzt; die Behandlung mit

Lenvatinib konnte hingegen über 24 Monate hinaus fortgesetzt werden. Eine Beurteilung des Tumorstatus erfolgte zu Studienbeginn und danach alle 8 Wochen.

Die Merkmale der Studienpopulation (355 Patienten in dem mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelten Arm und 357 Patienten in dem mit Sunitinib behandelten Arm) lauteten wie folgt: medianes Alter von 62 Jahren (Bereich: 29 bis 88 Jahre); 41 % im Alter von 65 Jahren oder älter, 74 % männlich; 75 % Weiße, 21 % Asiaten, 1 % Schwarze und 2 % anderer ethnischer Abstammung; 17 % bzw. 83 % hatten zu Studienbeginn einen KPS von 70 bis 80 bzw. 90 bis 100. Die Patienten waren gemäß Risikokategorien des IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) wie folgt verteilt: 33 % günstig, 56 % intermediär und 10 % ungünstig. Die Verteilung gemäß den MSKCC-Prognosegruppen lautete 27 % günstig, 64 % intermediär und 9 % ungünstig. Bei 99 % war eine metastasierte Erkrankung vorhanden, und bei 1 % der Patienten war eine lokal fortgeschrittene Erkrankung vorhanden. Häufige von Metastasen betroffene Stellen bei den Patienten waren Lunge (69 %), Lymphknoten (45 %) und Knochen (26 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) basierend auf RECIST 1.1 gemäß IRC. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR). Die mediane Dauer der Behandlung betrug für Lenvatinib plus Pembrolizumab 17,0 Monate. Für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab waren im Vergleich zu Sunitinib statistisch signifikante Verbesserungen von PFS, OS und ORR zu verzeichnen. Die Wirksamkeitsergebnisse für die CLEAR-Studie sind in Tabelle 5 und in Abbildung 1 zum Zeitpunkt einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26,5 Monaten zusammengefasst. Die PFS-Ergebnisse waren über die vorab festgelegten Subgruppen, über die MSKCC-Prognosegruppen und über die verschiedenen PD-L1-Tumorexpressionsstatus hinweg konsistent. Die Wirksamkeitsergebnisse nach MSKCC-Prognosegruppe sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

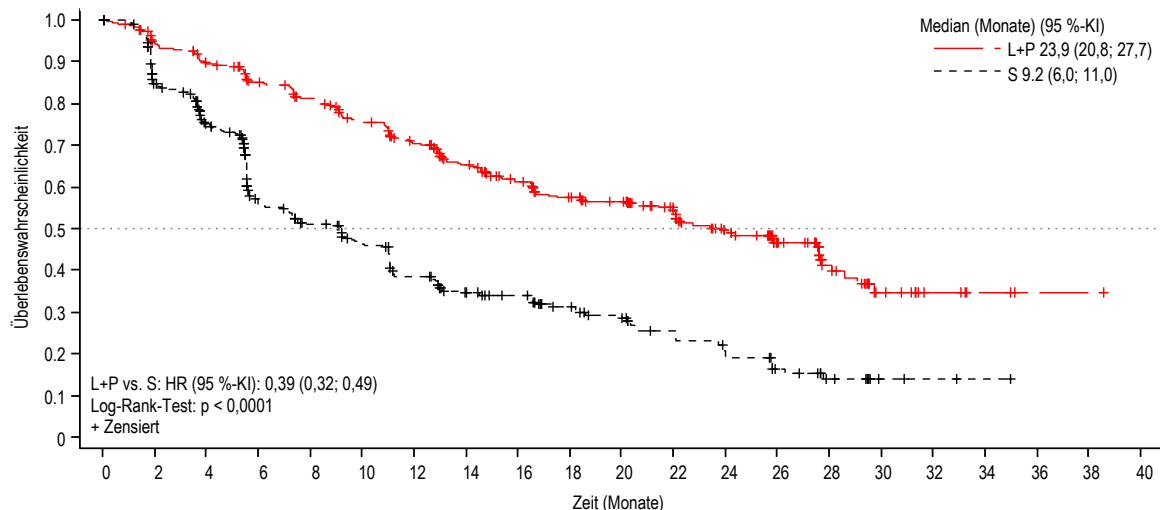
Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse beim Nierenzellkarzinom gemäß IRC in der CLEAR-Studie		
	Lenvatinib 20 mg mit Pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Progressionsfreies Überleben (PFS)*		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	160 (45 %)	205 (57 %)
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^{b, c}	0,39 (0,32; 0,49)	
p-Wert ^c	< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	80 (23 %)	101 (28 %)
Medianes OS in Monaten (95 %-KI)	NR (33,6; NE)	NR (NE; NE)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^{b, c}	0,66 (0,49; 0,88)	
p-Wert	0,0049	
Objektive Ansprechrates (bestätigt)		
Objektive Ansprechrates, n (%)	252 (71 %)	129 (36 %)
(95 %-KI)	(66, 76)	(31, 41)
Anzahl der Fälle mit vollständigem Ansprechen (CR), n (%)	57 (16 %)	15 (4 %)
Anzahl der Fälle mit partiellem Ansprechen (PR), n (%)	195 (55 %)	114 (32 %)
p-Wert ^d	< 0,0001	
Dauer des Ansprechens^a		
Median in Monaten (Bereich)	26 (1,6+, 36,8+)	15 (1,6+, 33,2+)
Die Tumorbeurteilung erfolgte anhand der RECIST 1.1-Kriterien; in die ORR flossen nur Fälle mit bestätigtem Ansprechen ein		
Datenstichtag = 28. August 2020		
KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar; NR = nicht erreicht		

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse beim Nierenzellkarzinom gemäß IRC in der CLEAR-Studie

	Lenvatinib 20 mg mit Pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
* Die Primäranalyse des PFS beinhaltet eine Zensur für neue Krebstherapien. Die Ergebnisse für das PFS mit und ohne Zensur für neue Krebstherapien waren konsistent.		
a Quartile werden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.		
b Hazard Ratio basierend auf einem proportionalen Hazard-Modell nach Cox, einschließlich der Behandlungsgruppe als Faktor; die Efron-Methode wurde zur Korrektur von „Tied Events“ (Ereignisse, die eng miteinander zusammenhängen) verwendet.		
c Stratifiziert nach geographischer Region (Region 1: Westeuropa und Nordamerika, Region 2: Rest der Welt) und MSKCC-Prognosegruppen (günstig, intermediär und ungünstig) in IxRS. Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.		
d Nominaler zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test. Bei der früheren vorab festgelegten endgültigen Analyse des ORR (mediane Nachbeobachtungszeit von 17,3 Monaten) wurde beim Vergleich von Lenvatinib plus Pembrolizumab mit Sunitinib eine statistisch signifikante Überlegenheit erreicht (Odds Ratio; 3,84 (95 %-KI: 2,81; 5,26), p-Wert < 0,0001).		

Die primäre OS-Analyse wurde nicht bereinigt, um anschließende Therapien zu berücksichtigen.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der CLEAR-Studie



Anzahl der Patienten unter Risiko:

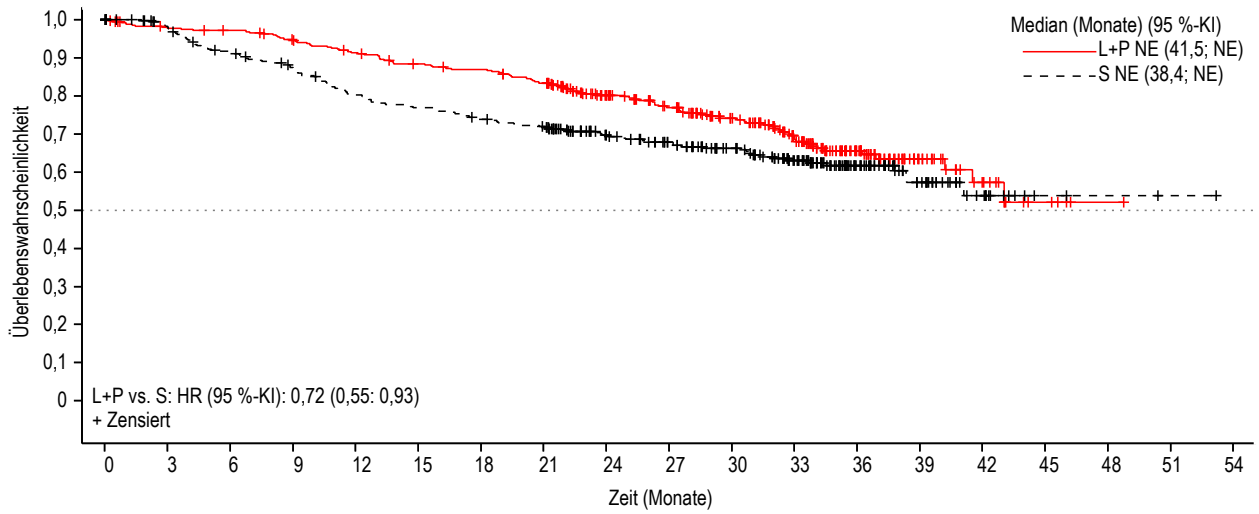
L+P	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
S	357	262	216	145	124	107	85	69	62	49	42	23	25	16	9	3	2	1	0		

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib.

Datenstichtag: 28. August 2020

Eine aktualisierte OS-Analyse erfolgte, als bei den Patienten, die Lenvatinib und Pembrolizumab oder Sunitinib erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 33,4 Monaten verstrichen war. Die Hazard Ratio betrug 0,72 (95 %-KI 0,55; 0,93), mit 105/355 (30 %) Todesfällen im Kombinationsarm und 122/357 (34 %) Todesfällen im Sunitinib-Arm (siehe Abbildung 2). Diese aktualisierte OS-Analyse wurde nicht bereinigt, um anschließende Therapien zu berücksichtigen.

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der CLEAR-Studie



Anzahl Patienten unter Risiko:

L+P	355	342	338	327	313	300	294	280	232	207	174	133	75	31	15	5	1	0	
S	357	332	307	289	364	253	242	234	195	199	153	116	66	34	14	3	2	1	0

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib ; NE = nicht schätzbar
 Datenstichtag: 31. März 2021

Die CLEAR-Studie lieferte keine ausreichende Teststärke, um die Wirksamkeit bei individuellen Subgruppen zu bewerten. Tabelle 6 fasst die Wirksamkeitsergebnisse nach MSKCC-Prognosegruppe aus der vorab festgelegten Primäranalyse und der aktualisierten OS-Analyse zusammen.

Tabelle 6 Wirksamkeitsergebnisse in der CLEAR-Studie nach MSKCC-Prognosegruppe

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse	
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRC^a					PFS-HR (95 %-KI)
Günstig	96	39	97	60	0,36 (0,23; 0,54)
Intermediär	227	101	228	126	0,44 (0,34; 0,58)
Ungünstig	32	20	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Gesamtüberleben (OS)^a					OS-HR (95 %-KI)
Günstig ^b	96	11	97	13	0,86 (0,38; 1,92)
Intermediär	227	57	228	73	0,66 (0,47; 0,94)
Ungünstig	32	12	32	15	0,50 (0,23; 1,08)
Aktualisiertes OS^c					OS-HR (95 %-KI)
Günstig ^b	96	17	97	17	1,00 (0,51; 1,96)
Intermediär	227	74	228	87	0,71 (0,52; 0,97)
Ungünstig	32	14	32	18	0,50 (0,25; 1,02)

^a Mediane Nachbeobachtungszeit 26,5 Monate (Datenstichtag – 28. August 2020)

^b Die Interpretation der HR ist durch die geringe Anzahl von Ereignissen (24/193 und 23/193) eingeschränkt

^c Mediane Nachbeobachtungszeit 33,4 Monate (Datenstichtag – 31. März 2021)

Zweitlinientherapie von Patienten mit RCC (in Kombination mit Everolimus)

Studie 205, eine multizentrische, randomisierte, offene 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 von 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 (≤ 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 (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl) stratifiziert. Der Median der durchschnittlichen Tagesdosis pro Patient 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 kaukasischer 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 PFS im Lenvatinib- plus Everolimus-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm und im Lenvatinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten das OS und die vom Prüfarzt beurteilte 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 7 und Abbildung 3). 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 7 und Abbildung 4). Die Studie besaß keine ausreichende statistische Power für eine Analyse des OS.

Der Behandlungseffekt der Kombination auf das PFS und die 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 teilweise Ansprechen; im Everolimus-Arm hatte kein Patient ein objektives Ansprechen ($p < 0,0001$) zu Gunsten des Lenvatinib- plus Everolimus-Arms.

Tabelle 7 Wirksamkeitsergebnisse nach einer vorherigen gegen VEGF gerichteten Therapie in RCC-Studie 205

	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^a nach der Beurteilung durch den Prüfarzt			
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) ^b Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
<i>p</i> -Wert Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,0005	-	-
Progressionsfreies Überleben (PFS)^a durch eine nachträgliche unabhängige retrospektive Beurteilung			
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) ^b Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
<i>p</i> -Wert Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,003	-	-
Gesamtüberleben^c			
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) ^b Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
Objektive Ansprechrare, n (%) nach der Beurteilung durch den Prüfarzt			
Vollständiges Ansprechen	1 (2)	0	0
Partielles Ansprechen	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Objektive Ansprechrare	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 Patienten im vollständigen Analyseset innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe.

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar

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

b 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.

c Datenstichtag = 31. Juli 2015

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (Einschätzung des Prüfarztes)

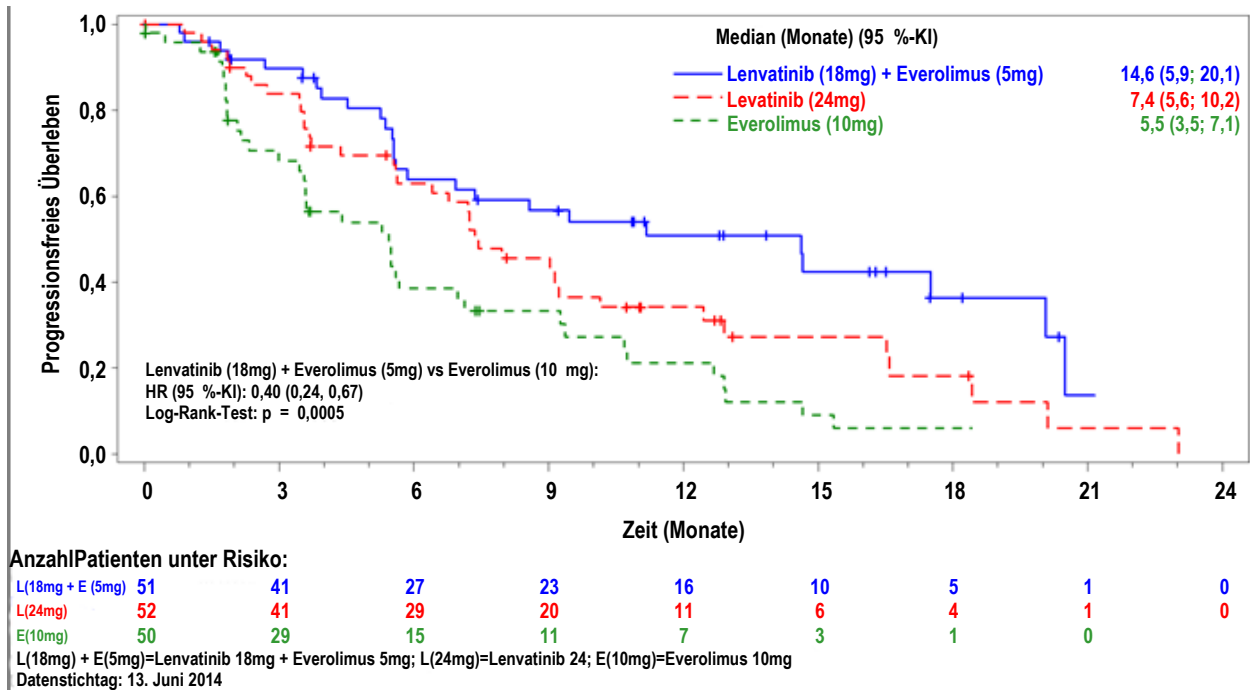
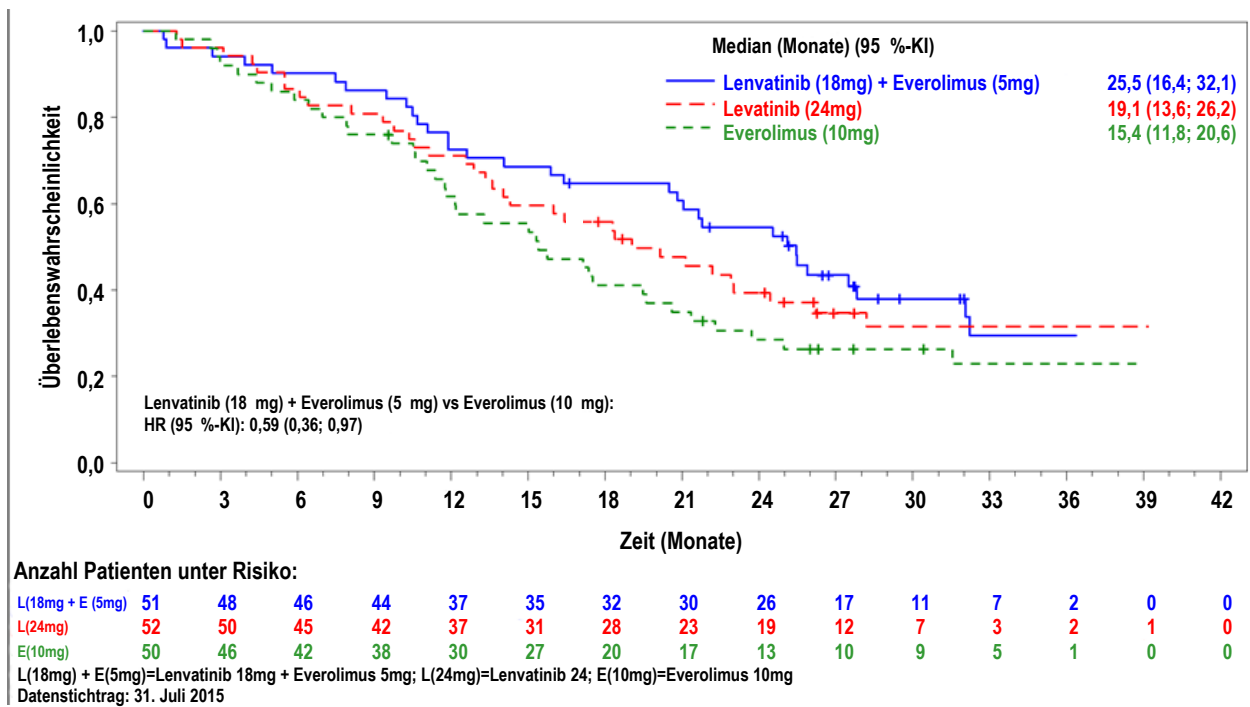


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lenvatinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der

Behandlung des Nierenzellkarzinoms (RCC, renal cell carcinoma) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen)

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 reichte von 98 % bis 99 % (0,3 – 30 µg/ml, Mesilat). Die Bindung erfolgte hauptsächlich an Albumin und in geringerem Ausmaß an das saure α 1-Glykoprotein und γ -Globulin. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung, Patienten mit Nierenfunktionsstörung sowie entsprechenden gesunden Probanden wurde eine ähnliche Plasmaproteinbindung (97 % bis 99 %) ohne Abhängigkeiten von den Lenvatinib-Konzentrationen (0,2 µg/ml bis 1,2 µg/ml) beobachtet.

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 Chlorphenylgruppe) 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 wurde festgestellt, dass die Plasmaproteinbindung im Plasma von leberinsuffizienten Patienten der Plasmaproteinbindung bei den entsprechenden übereinstimmenden gesunden Probanden ähnlich ist, und es wurde keine Konzentrationsabhängigkeit beobachtet. 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 $AUC_{(0-\infty)}$ -Daten beruhende Lenvatinib-Exposition betrug für Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung 101 %, 90 % bzw. 122 % des Normalwerts. Es wurde festgestellt, dass die Plasmaproteinbindung im Plasma von niereninsuffizienten Patienten der Plasmaproteinbindung bei den entsprechenden übereinstimmenden gesunden Probanden ähnlich ist, und es wurde keine Konzentrationsabhängigkeit beobachtet. 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, Kaukasier 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 (Hypozellulartät 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^2) 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 H₂O (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

4 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, 60 oder 90 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pflegepersonen dürfen 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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland
E-Mail: medinfo_de@eisai.net

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Kispplx 4 mg Hartkapseln

EU/1/16/1128/001

EU/1/16/1128/003

EU/1/16/1128/004

Kispplx 10 mg Hartkapseln

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJ}

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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (MAH) 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
60 Hartkapseln
90 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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1128/001 (Packungsgröße mit 30 Hartkapseln)
EU/1/16/1128/003 (Packungsgröße mit 60 Hartkapseln)
EU/1/16/1128/004 (Packungsgröße mit 90 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kisplyx 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

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
60 Hartkapseln
90 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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1128/002 (Packungsgröße mit 30 Hartkapseln)
EU/1/16/1128/005 (Packungsgröße mit 60 Hartkapseln)
EU/1/16/1128/006 (Packungsgröße mit 90 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kisplyx 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

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kispplx 4 mg Hartkapseln Kispplx 10 mg Hartkapseln

Lenvatinib

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

1. Was ist Kispplx und wofür wird es angewendet?

Was ist Kispplx?

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

Wie wirkt Kispplx?

Kispplx 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 Kispplx 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 Kispplx beachten?

Kispplx darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lenvatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn 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,
- einen operativen Eingriff vornehmen lassen müssen. Ihr Arzt wird Kisplyx möglicherweise vorübergehend absetzen wollen, wenn bei Ihnen ein größerer operativer Eingriff ansteht, weil Kisplyx die Wundheilung verzögern kann. Sobald eine angemessene Wundheilung festgestellt wurde, kann die Behandlung mit Kisplyx wieder aufgenommen werden.
- über 75 Jahre alt sind,
- anderer ethnischer Herkunft als weißhäutig oder asiatisch sind,
- weniger als 60 kg wiegen,
- eine Vorgeschichte mit nicht normalen Verbindungen (so genannten Fisteln) zwischen verschiedenen Körperorganen oder von einem Organ zur Haut haben,
- ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten,
- Schmerzen im Mund, in den Zähnen und/oder im Kiefer, Schwellungen oder Aphthen im Mundraum, ein Taubheits- oder Schweregefühl im Kiefer oder einen losen Zahn haben oder hatten. Es könnte sein, dass Ihnen geraten wird, sich einer zahnärztlichen Kontrolluntersuchung zu unterziehen, bevor Sie mit der Einnahme von Kisplyx beginnen, da bei Patienten, die mit Kisplyx behandelt wurden, Fälle einer Kieferknochenschädigung (Osteonekrose) berichtet wurden. Falls eine invasive zahnärztliche Behandlung oder ein zahnchirurgischer Eingriff bei Ihnen notwendig ist, teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Kisplyx behandelt werden, insbesondere wenn Sie auch Injektionen mit Bisphosphonaten erhalten (haben) (um Knochenstörungen zu behandeln oder vorzubeugen).
- bestimmte Medikamente zur Behandlung von Osteoporose (antiresorptive Medikamente) oder Krebsmedikamente, welche die Bildung von Blutgefäßen verändern (sogenannte Angiogenese-Hemmer), erhalten (haben), da in diesem Fall das Risiko einer Kieferknochenschädigung erhöht sein könnte.

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 20 mg einmal täglich (zwei Kapseln zu 10 mg) in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.
- 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 Tagesdosis von Kisplyx 10 mg einmal täglich (eine Kapsel zu 10 mg) in Kombination mit der in der Fachinformation zu Everolimus empfohlenen Everolimus-Dosis für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Wenn Sie Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten, wird Ihr Arzt oder Apotheker prüfen, wie viel Pembrolizumab Sie erhalten sollten.
- 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, eines Blutgerinnsels in der Lunge oder der Austritt von Luft aus Ihrer Lunge in den Raum zwischen Lunge und Brustwand sein. Dadurch kann sich die Lunge nicht mehr so ausdehnen wie zuvor.
- 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.
- Schmerzen im Mund, in den Zähnen und/oder im Kiefer, Schwellungen oder Aphthen im Mundraum, Taubheits- oder Schweregefühl im Kiefer oder ein loser Zahn – dies können Anzeichen für eine Kieferknochenschädigung (Osteonekrose) sein.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der unten genannten Nebenwirkungen bei sich feststellen.**Weitere Nebenwirkungen sind:****Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hoher oder niedriger Blutdruck
- Verminderter Appetit 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 (palmar-plantare Erythrodyästhesie)
- Veränderte Blutwerte für Kalium (niedrig), Kalzium (niedrig), Cholesterin (hoch) und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (Hormon, das die Schilddrüse anregt) (hoch), hohe Konzentrationen von Lipase und Amylase (an der Verdauung beteiligte Enzyme), hohe Kreatininkonzentrationen (Nierenfunktionswerte bei Blutuntersuchungen)
- Schilddrüsenunterfunktion (Müdigkeit, Gewichtszunahme, Verstopfung, Kältegefühl, Hauttrockenheit)
- Niedrige Blutplättchenkonzentrationen im Blut, was zu blauen Flecken und erschwerter Wundheilung führen kann.
- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Veränderte Leberfunktionswerte bei Blutuntersuchungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verlust von Körperflüssigkeiten (Dehydrierung)
- Herzklopfen
- Trockene Haut, Hautverdickung und Hautjucken
- Geblähtsein oder Blähungen
- Herzprobleme oder Blutgerinnsel in der Lunge (Atemnot, Brustschmerzen) oder in anderen Organen
- Unwohlsein
- Schlaganfall
- Entzündung der Gallenblase
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Analfistel (Bildung eines schmalen Kanals zwischen After und der umgebenden Haut)
- Veränderungen der Blutwerte für Magnesium (niedrig)
- Veränderungen bei den Nierenfunktionswerten bei Blutuntersuchungen (hohe Harnstoffkonzentrationen im Blut) und Nierenversagen
- Entzündung des Dickdarms (Colitis)

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
- Wundheilungsstörungen
- Kieferknochenschädigung (Osteonekrose)
- Andere Arten von Fisteln (eine Fistel ist eine nicht normale Verbindung zwischen verschiedenen Körperorganen oder von der Haut zu einer darunter liegenden Struktur, wie z. B. der Speiseröhre oder Luftröhre). Die jeweiligen Symptome sind davon abhängig, wo sich die

Fistel gebildet hat. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie neue oder ungewöhnliche Symptome feststellen, wie z. B. wenn Sie beim Schlucken husten müssen.

Nicht bekannt (die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Lenvatinib gemeldet, aber die Häufigkeit ist nicht bekannt)

- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)

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 H₂O (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 mit Durchdrück-Aluminiumdeckfolie in Umkartons zu 30, 60 oder 90 Hartkapseln.
- Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland
E-Mail: medinfo_de@eisai.net

Hersteller

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

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) 800 158 58

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel.: + 370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}

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