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

LENVIMA 4 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Hartkapsel enthält 4 mg Lenvatinib (als Mesilat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LENVIMA ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patient n mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg einmal täglich. Die Tagesdosis ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis/Toxizitäts-Managementplan anzupassen (siehe Abschnitt zur Dosisanpassung weiter unten).
Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 1 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassung

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen von Lenvatinib erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib bis zur Rückbildung oder Besserung der Nebenwirkung. Anschließend soll die Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 fortgesetzt werden. Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) soll die Behandlung abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z. B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.
Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).
Vor jedem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizitäten müssen aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Niereninsuffizienz oder eines Nierenversagens zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 „Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung").

Tabelle 1 Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis

Dosierungsstufe	***Tagesdosis***	***Anzahl der Kapseln***
Empfohlene Tagesdosis	24 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel
Erste Dosisreduktion	20 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln
Zweite Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	10 mg oral. einmal täglich[a]	Eine 10 mg Kapsel

a: Weitere Dosisreduktionen sind im Einzelfall zu erwägen, da nur wenige Daten für Dosen unter 10 mg vorliegen.

Spezielle Patientengruppen

Es scheint, dass Patienten ≥ 75 Jahre sowie Patienten asiatischer Abstammung, mit Begleiterkrankungen (wie z. B. Hypertonie und Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen) oder einem Körpergewicht unter 60 kg Lenvatinib schlechter vertragen (siehe Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen"). Patienten sollten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 24 mg beginnen, ausgenommen davon sind Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (siehe unten). Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

Patienten mit Hypertonie

Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich.

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 14 mg einmal täglich. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird.

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Lebensalters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Kinder und Jugendliche

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

Ethnische Abstammung

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

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 sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen sollen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie

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

Tabelle 2 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 anti-	Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib Wenn der systolische BD ≤ 150 mmHg, der diastolische BD ≤

hypertensiver Therapie	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.

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 oral verabreichten Kontrazeptiva angewendet wird.

Proteinurie

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

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

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

Blutungen

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

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 des jeweiligen Patienten getroffen werden. Nach dem Auftreten einer arteriellen Thromboembolie soll LENVIMA abgesetzt werden.
Auftreten einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel
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).
Verlängerung der QT-Zeit
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. 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 in regelmäßigen Intervallen überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen und Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden.
Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon
Lenvatinib stört die exogene Schilddrüsensuppression (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“). Die Spiegel des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) sollten regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie sollte angepasst werden, entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten angemessene TSH-Spiegel zu erzielen.
Spezielle Patientengruppen
Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der europäischen 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 „Andere spezielle Patientengruppen“).
Über die Anwendung von Lenvatinib unmittelbar nach einer Behandlung mit Sorafenib oder anderen Krebsmitteln liegen keine Daten vor und es kann ein potenzielles Risiko für additive Toxizitäten bestehen, wenn zwischen diesen Behandlungen kein ausreichend langer Auswaschzeitraum eingehalten wird. In klinischen Prüfungen betrug der Auswaschzeitraum mindestens 4 Wochen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib
Chemotherapeutika
Die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib, Carboplatin und Paclitaxel hat keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser 3 Substanzen.
Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel
Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder Pgp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4 / Pgp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4 / Pgp-Substraten zu berücksichtigen, bei denen eine Wirksamkeitserhaltung sehr wichtig ist. CYP3A4-Substrate mit einem bekanntermaßen engen therapeutischen Index (wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.
Orale Kontrazeptiva
Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb müssen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen
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 ver-

wenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten 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 in die Muttermilch gelangt. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht auszuschließen ist, 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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei ≥ 30 % der Patienten) sind Hypertonie (68,6 %), Diarrhoe (62,8 %), Appetitlosigkeit (51,5 %), Gewichtsverlust (49,1 %), Müdigkeit (45,8 %), Übelkeit (44,5 %), Proteinurie (36,9 %), Stomatitis (35,8 %), Erbrechen (34,5 %), Dysphonie (34,1 %), Kopfschmerzen (34,1 %) und das palmar-plantare Erythrodysästhesie-Syndrom (PPE) (32,7 %). Hypertonie und Proteinurie treten tendenziell zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung mit Lenvatinib auf (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“). Die meisten Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 traten in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. Diarrhoen traten jedoch während der gesamten Behandlung auf, und der Gewichtsverlust nahm mit der Zeit zu.
Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Nierenversagen und Niereninsuffizienz (2,4 %), Herzinsuffizienz (0,7 %), intrakraniale Tumorblutungen (0,7 %), PRES / RPLS (0,2 %), Leberversagen (0,2%) und arterielle Thromboembolien (Schlaganfall (1,1 %), transitorische ischämische Attacke (0,7 %) und Myokardinfarkt (0,9 %)).
Nebenwirkungen führten bei 452 Patienten mit RAI-refraktärem DTC in 63,1 % der Fälle zu einer Dosisreduktion und in 19,5 % der Fälle zum Absetzen der Behandlung. Hypertonie, Proteinurie, Diarrhoe, Müdigkeit, PPE, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit waren die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion führten (bei ≥ 5 % der Patienten). Proteinurie, Asthenie, Hypertonie, Schlaganfall, Diarrhoe und Lungenembolie waren die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen von Lenvatinib führten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Inzidenzraten der in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen.
Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3 Berichtete Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien

Systemorganklasse (MedDRA Terminologie*)	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion		Perinealabszess
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie[a]	Lymphopenie[a]	Milzinfarkt
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose, Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht‡	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokalzämie,‡ Hypokaliämie, Gewichtsverlust, verminderter Appetit	Dehydrierung, Hypomagnesiämie[b], Hypercholesterinämie[b]	
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Dysgeusie	Schlaganfall	Posteriores reversibles Enzephalopathie-

			Syndrom, Monoparese, transitorische ischämische Attacke
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt,[c,†] Herzinsuffizienz, verlängerte QT-Zeit im EKG, reduzierte Ejektionsfraktion	
Gefäßerkrankungen	Blutung,[d, †,‡,] Hypertonie,[e,‡] Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Lungenembolie‡†	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, gastrointestinale und abdominale Schmerzen[f], Erbrechen, Übelkeit, orale Entzündung[g], Schmerzen im Mundbereich[h], Verstopfung, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Analfistel Flatulenz	
Leber- und Gallenerkrankungen		Aspartataminotransferase erhöht‡, Hypalbuminämie‡, Alaninaminotransferase erhöht‡, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Leberfunktionsstörung, Gamma-Glutamyltransferase erhöht[K], Bilirubin im Blut erhöht‡	Hepatozelluläre Schädigung/Hepatitis[i]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hautausschlag, Alopezie	Hyperkeratose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen der Extremitäten, Muskel- und Knochenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie‡	Fälle von Niereninsuffizienz,[j, †] Nierenfunktionsstörungen, Kreatinin im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem	Unwohlsein	

*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1. Die bevorzugten Begriffe wurden der SOK, die für das Zielorgan die größte Relevanz besitzt, neu zugewiesen.

†: Beinhaltet Fälle mit tödlichem Verlauf.

‡: Siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ für weitere Beschreibungen. Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:

a: Thrombozytopenie umfasst Thrombozytopenie und eine erniedrigte Thrombozytenzahl.
Lymphopenie umfasst Lymphopenie und eine verringerte Lymphozytenzahl.

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

c: Myokardinfarkt umfasst Myokardinfarkt und akuten Myokardinfarkt.

d: Blutung umfasst Epistaxis, Hämoptyse, Hämaturie, Kontusion, Hämatochezie, Zahnfleischbluten, Petechien, Lungenblutung, Rektalblutung, Blut im Urin, Hämatom, Vaginalblutung, Bindehautblutung, Hämorrhoidenblutung, intrakraniale Tumorblutung, Kehlkopfblutung, Ekchymose, verstärkte Hämatomneigung, Blutungen nach chirurgischen Eingriffen, Purpura, Hautblutung, Aneurysmaruptur, arterielle Blutung, Augenblutung, Magenblutung, hämorrhagische Gastroduodenitis, gastrointestinale Blutung, Hämatemese, Blutung, hämorrhagischen Schlaganfall, Meläna, Metrorrhagie, Nagelbettblutung, Zwerchfellblutung, postmenopausale Blutung, hämorrhagische Proktitis, Nierenhämatom, Milzblutung, Splitterblutung, Suba-

rachnoidalblutung, Luftröhrenblutung, Tumorblutung.

[e]: Hypertonie umfasst Hypertonie, hypertensive Krise, erhöhten diastolischen Blutdruck und erhöhten Blutdruck.

[f]: Gastrointestinale und abdominale Schmerzen umfassen abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Schmerzen im Unterleib, Schmerzen im Oberbauch, Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens, epigastrische Beschwerden und gastrointestinale Schmerzen.

[g]: Orale Entzündung umfasst aphthöse Stomatitis, Stomatitis, Glossitis, Mundgeschwüre und Schleimhautentzündung.

[h]: Orale Schmerzen umfasst Schmerzen im Mund, Glossodynie sowie oropharyngeale Schmerzen.

[i]: Hepatozelluläre Schädigung und Hepatitis umfassen arzneimittelinduzierte Leberschäden, hepatische Steatose und cholestatische Leberschäden.

[j]: Die Fälle von Niereninsuffizienz umfassen akute prärenale Insuffizienz, Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz und Nierentubulusnekrose.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)

In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie SELECT (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 72,8 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und von 16,0 % der Patienten in der mit Placebo behandelten Gruppe über Hypertonie (einschließlich Hypertonie, hypertensive Krise, erhöhter diastolischer Blutdruck und erhöhter Blutdruck) berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintritt der Hypertonie betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 16 Tage. Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (darunter 1 Nebenwirkung von Grad 4) traten bei 44,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten auf, verglichen mit 3,8 % der mit Placebo behandelten Patienten. In den meisten Fällen trat nach einer Unterbrechung der Behandlung oder nach einer Dosissenkung eine Genesung bzw. ein Rückgang ein, und zwar bei 13,0 % bzw. 13,4 % der Patienten. Bei 1,1% der Patienten führte die Hypertonie zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)

In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie SELECT (siehe Abschnitt 5.1) wurde von 33,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und von 3,1 % der Patienten in der mit Placebo behandelten Gruppe eine Proteinurie gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Proteinurie betrug 6,7 Wochen.

Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 10,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten auf. In der Mehrheit der Fälle war das Behandlungsergebnis nach einer Unterbrechung der Behandlung oder nach einer Dosissenkung eine Genesung bzw. ein Rückgang, und zwar bei 16,9 % bzw. 10,7 % der Patienten. Proteinurie führte bei 0,8 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)

In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie SELECT (siehe Abschnitt 5.1) waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, welche die Leber betrafen, Hypoalbuminämie (9,6 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) sowie Anstiege der Leberenzyme, darunter Anstiege der Alaninaminotransferase (7,7 % Lenvatinib vs. 0 Placebo), Aspartataminotransferase (6,9 % Lenvatinib vs. 1,5 % Placebo) und Bilirubin (1,9 % Lenvatinib vs. 0 Placebo). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Leber betreffenden Nebenwirkungen betrug bei den mit Lenvatinib behandelten Patienten 12,1 Wochen. Die Leber betreffenden Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (darunter 1 Fall von Leberversagen mit Grad 5) traten bei 5,4 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten auf, im Vergleich zu 0,8 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die im Zusammenhang mit der Leber stehenden Nebenwirkungen führten zu Behandlungsunterbrechungen und Dosissenkungen bei 4,6 % bzw. 2,7 % der Patienten und zum dauerhaften Absetzen der Behandlung bei 0,4 %.

Unter den 1.108 mit Lenvatinib behandelten Patienten wurden 3 Fälle (0,3 %) von Leberversagen festgestellt, alle mit letalem Ausgang. Ein Fall trat bei einem Patienten ohne Lebermetastasen auf. Es kam außerdem bei einem Patienten ohne Lebermetastasen zu einem Fall von akuter Hepatitis.

Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie SELECT (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 34,9 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei 18,3 % der mit Placebo behandelten Patienten über Blutungen berichtet. Nebenwirkungen, die mit einer Inzidenz von ≥ 0,75 % über Placebo auftraten, waren Epistaxis (11,9 %), Hämaturie (6,5 %), Kontusion (4,6 %), Zahnfleischbluten (2,3 %), Hämatochezie (2,3 %), Rektalblutung (1,5%), Hämatom (1,1 %), Hämorrhoidenblutung (1,1 %), Larynxblutung (1,1 %), Petechien (1,1 %) und intrakraniale Tumorblutungen (0,8 %). Nach einer Anpassung zur Berücksichtigung der um das 4-Fache längeren Expositionsdauer im Lenvatinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm traten folgende Nebenwirkungen unter Lenvatinib weniger häufig auf als unter Placebo: Hämoptyse (0,05 Episoden/Patientenjahr unter Lenvatinib vs. 0,21 Episoden/Patientenjahr unter Placebo) und Lungenblutung (0,02 Episoden/Patientenjahr unter Lenvatinib vs. 0,09 Episoden/Patientenjahr unter Placebo).

Die mediane Zeit bis zum ersten Eintritt betrug bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, 10,1 Wochen. Bei der Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen (3,4 % vs. 3,8 %), Nebenwirkungen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung führten (1,1 % vs. 1,5 %), oder Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung der Behandlung (3,4 % vs. 3,8 %) oder einer Dosisreduktion (0,4 % vs. 0) führten, wurden keine Unterschiede zwischen den mit Lenvatinib und den mit Placebo behandelten Patienten festgestellt.

Von den 1.108 mit Lenvatinib behandelten Patienten hatten 3 Patienten (0,3 %) eine Blutung von Grad 4 und 5 Patienten (0,5 %) eine Nebenwirkung von Grad 5, darunter arterielle Blutung, hämorrhagischer Schlaganfall, intrakraniale Tumorblutung, Hämoptyse und Tumorblutung.

Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4 „Verlängerung des QT-Intervalls“)

In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie SELECT (siehe Abschnitt 5.1) wurde bei 12,6 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei keinem der Patienten im Placebo-Arm über eine Hypokalzämie berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, 11,1 Wochen. Nebenwirkungen von Schweregrad 3 oder 4 traten bei 5,0 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten auf. Die meisten Nebenwirkungen bildeten sich unter einer supportiven Behandlung ohne Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion zurück (bei 1,5 % bzw. 1,1 % der Patienten). Bei 1 Patienten mit einer Hypokalzämie Grad 4 wurde die Behandlung dauerhaft abgesetzt.

Erhöhte Blutwerte von Thyroidea-stimulierendem Hormon (siehe Abschnitt 4.4 „Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon“)

In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie SELECT (siehe Abschnitt 5.1) hatten 88 % der Patienten einen TSH-Ausgangsspiegel von weniger als oder gleich 0,5 mE/l. Bei Patienten mit zu Studienbeginn normalen TSH-Spiegeln wurde nach Studienbeginn bei 57 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten ein Anstieg des TSH-Spiegels auf über 0,5 mE/l beobachtet, im Vergleich zu 14 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

Zu dieser Population liegen derzeit noch keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren war die Wahrscheinlichkeit größer, dass es zu einer höhergradigen (Grad 3 und 4) Hypertonie, Proteinurie, Appetitlosigkeit oder Dehydrierung kommt.

Geschlecht

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

Ethnische Abstammung

Bei asiatischen Patienten war die Inzidenz von peripheren Ödemen, Hypertonie, Ermüdung, PPE, Proteinurie, Thrombozytopenie und erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon im Blut höher als bei Europäern.

Hypertonie bei Studienbeginn

Bei Patienten mit einer Hypertonie bei Studienbeginn war die Inzidenz von Hypertonie, Proteinurie, Diarrhoe und Dehydrierung Grad 3 bis 4 höher. Bei ihnen traten auch mehr schwerwiegende Fälle von Dehydrierung, Hypotonie, Lungenembolie, malignem Pleuraerguss, Vorhofflimmern und gastrointestinalen Symptomen (abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen) auf.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung bei Studienbeginn waren die Inzidenz von Hypertonie und PPE und die Inzidenz von Hypertonie, Asthenie, Müdigkeit und Hypokalzämie Grad 3 und 4 höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung bei Studienbeginn war die Inzidenz von Hypertonie, Proteinurie, Müdigkeit, Stomatitis, peripheren Ödemen, Thrombozytopenie, Dehydrierung, verlängerter QT-Zeit im EKG, Hypothyreose, Hyponatriämie, erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon im Blut und Pneumonie von Grad 3 und 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.

Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg

Patienten mit einem niedrigen Körpergewicht (< 60 kg) hatten eine höhere Inzidenz von PPE und Proteinurie sowie von Hypokalziämie und Hyponatriämie Grad 3-4 und zeigten tendenziell auch eine höhere Inzidenz von Appetitlosigkeit Grad 3-4.

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 Appendix 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, Müdigkeit, 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 Sicher-

heitsprofil von Lenvatinib entsprechen (d. h. Nieren- und Herzinsuffizienz) oder es traten keine Nebenwirkungen auf.

Symptome und Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor, der in vitro und in vivo vorwiegend antiangiogene Eigenschaften gezeigt hat. In-vitro-Modelle haben darüber hinaus eine direkte Hemmwirkung auf das Tumorwachstum gezeigt.

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 RTKs, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten- Wachstumsfaktors (FGF) und die Rezeptoren PDGFRα, KIT und RET des Blutplättchen- Wachstumsfaktors (PDGF), hemmt.

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.

Klinische Wirksamkeit

Radiojod-refraktäres, differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Bei der SELECT-Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Prüfung an 392 Patienten mit Radiojod-refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom und einer unter unabhängiger zentraler Kontrolle radiologisch gesicherten Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten (+1 Monat) vor dem Studieneinschluss.

Radiojod-refraktär war definiert als das Vorliegen einer oder mehrerer messbarer Läsionen mit entweder fehlender Jodaufnahme oder Progression trotz Behandlung mit radioaktivem Jod (RAI) oder mit einer kumulativen RAI-Aktivität von > 600 mCi oder 22 GBq, wobei die Anwendung der letzten Dosis mindestens 6 Monate vor dem Eintritt in die Studie erfolgt sein musste. Die Randomisierung war stratifiziert nach der geografischen Region (Europa, Nordamerika und Sonstige Regionen), vorausgegangener gezielter VEGF/VEGFR-Therapie (0 oder 1 zielgerichtete Vorbehandlung gegen VEGF/VEGFR war erlaubt) und nach Lebensalter (≤65 Jahre oder > 65 Jahre). Die Hauptwirksamkeitsvariable war das progressionsfreie Überleben (PFS), ermittelt anhand einer unabhängigen verblindeten radiologischen Kontrolle unter Verwendung der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren die Gesamtansprechrate und das Gesamtüberleben. Die Patienten im Placebo-Arm hatten die Möglichkeit, sich zum Zeitpunkt der Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit für eine Lenvatinib-Behandlung zu entscheiden.

Für die Studie geeignete Patienten mit einer messbaren Erkrankung entsprechend den RECIST 1.1- Kriterien wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Lenvatinib 24 mg einmal täglich (n=261) oder Placebo (n=131) randomisiert. Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Charakteristika und der Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn gut vergleichbar. Von den 392 randomisierten Patienten hatten 76,3 % keine zielgerichteten Vorbehandlungen gegen VEGF/VEGFR erhalten, 49,0 % waren Frauen, 49,7 % waren Europäer; das mediane Lebensalter betrug 63 Jahre. Histologisch lag bei 66,1 % eine bestätigte Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms vor und 33,9 % hatten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom, das Hürthle- Zellen (14,8 %) und klare Zellen (3,8 %) einschloss. Metastasen lagen bei 99% der Patienten vor: bei 89,3 % in der Lunge, bei 51,5 % in den Lymphknoten, bei 38,8 % in den Knochen, bei 18,1 % in der Leber, bei 16,3 % im Zwerchfell und bei 4,1 % im Gehirn. Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 0; 42,1 % hatten Status 1; 3,9 % hatten einen Status über 1. Die mediane kumulative RAI-Aktivität vor dem Eintritt in die Studie betrug 350 mCi (12,95 GBq).

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) nachgewiesen als bei Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$) (siehe Abbildung 1). Die positive Wirkung auf das PFS wurde in allen nach Lebensalter (unter oder über 65 Jahre), Geschlecht, ethnischer Abstammung, histologischem Subtyp und geografischer Region definierten Subgruppen sowie bei denjenigen Patienten, die bereits 0 oder 1 zielgerichtete Behandlungen gegen VEGF/VEGFR erhalten hatten, beobachtet. Nach einer unabhängigen Kontrolle mit Bestätigung der Krankheitsprogression hatten 109 auf Placebo randomisierte Patienten (83,2 %) zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse zu der offenen Behandlung mit Lenvatinib gewechselt.

Die objektive Ansprechrate (komplette Remission [CR] plus partielle Remission [PR]) bei jeder unabhängigen radiologischen Kontrolle war in der mit Lenvatinib behandelten Gruppe signifikant ($p<0,0001$) höher

(64,8 %) als in der Placebo-Gruppe (1,5 %). Vier (1,5 %) der mit Lenvatinib behandelten Patienten erreichten eine CR und 165 Patienten (63,2 %) eine PR, während in der Placebo-Gruppe kein Patient eine CR erreichte und nur 2 Patienten (1,5 %) eine PR.
Die mediane Dauer bis zur ersten Dosisreduktion betrug 2,8 Monate. Die mediane Dauer bis zum objektiven Ansprechen betrug 2,0 (95%-KI: 1,9; 3,5) Monate; es wurde jedoch festgestellt, dass bei den Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission unter Lenvatinib die Remission in 70,4 % der Fälle bis zum 30. Behandlungstag mit der Dosis von 24 mg eintrat.
Eine Analyse des Gesamtüberlebens wurde durch die Tatsache verfälscht, dass mit Placebo behandelte Patienten mit bestätigter Progression der Erkrankung die Möglichkeit eines Crossovers zu einer offenen Lenvatinib-Behandlung hatten. Zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen (HR=0,73; 95 %-KI: 0,50; 1,07, p=0,1032). Das mediane OS wurde weder für die Lenvatinib-Gruppe noch für die Placebo-Gruppe mit Crossover erreicht.

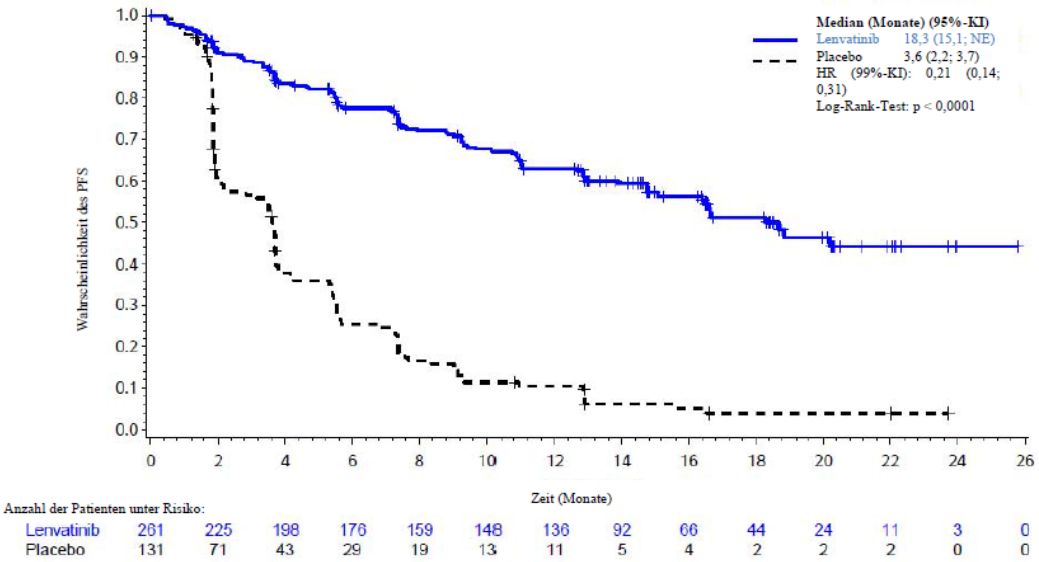
Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse

	Lenvatinib N=261	***Placebo N=131***
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]		
Anzahl der Progressionen oder Todesfälle (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Medianes PFS in Monaten (95%-KI)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Hazard-Ratio (99 %-KI)[b,c]	0,21 (0,14; 0,31)	
p-Wert[b]	< 0,0001	
Patienten, die 0 zielgerichtete Vorbehandlungen gegen VEGF/VEGFR erhalten hatten (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Anzahl der Progressionen oder Todesfälle	76	88
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Hazard-Ratio (95 %-KI)[b,c]	0,20 (0,14; 0,27)	
Patienten, die 1 zielgerichtete Vorbehandlung gegen VEGF/VEGFR erhalten hatten (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Anzahl der Progressionen oder Todesfälle	31	25
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	15,1 (8.8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Hazard-Ratio (95 %-KI)[b,c]	0,22 (0,12; 0,41)	
Objektive Ansprechrate[a]		
Anzahl der objektiven Responder (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95 %-KI)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
p-Wert[b]	< 0,0001	
Anzahl der kompletten Remissionen	4	0
Anzahl der partiellen Remissionen	165	2
Mediane Dauer bis zum objektiven Ansprechen[d], Monate (95%-KI)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Dauer des Ansprechens[d], Monate, Median (95%-KI))	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Gesamtüberleben[e]		
Anzahl der Todesfälle (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Medianes OS in Monaten (95 %-KI)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,73 (0,50; 1,07)	
p-Wert[b,e]	0,1032	

KI, Konfidenzintervall; NE, nicht schätzbar; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; RPSFT, „Rank Preserving Structural Failure Time“-Modell; VEGF/VEGFR, vaskulärer Endothelwachstumsfaktor / Rezeptor des vaskulären Endothelwachstumsfaktors.

a: Unabhängige radiologische Prüfung.
b: Stratifiziert nach Region (Europa vs. Nordamerika vs. Sonstige Regionen), Altersgruppe (≤ 65 Jahre vs. >65 Jahre) und zielgerichtete Vorbehandlung gegen VEGF/VEGFR (0 vs. 1).
c: Geschätzt anhand des proportionalen Hazard-Modells (Cox-Modell).
d: Geschätzt anhand der Kaplan-Meier-Methode; das 95%-KI wurde bei Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von einer kompletten oder partiellen Remission mit Hilfe der allgemeinen Methode nach Brookmeyer und Crowly bestimmt.
e: Keine Berücksichtigung des Crossover-Effekts

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens



KI, Konfidenzintervall; NE, nicht schätzbar.

QT-Verlängerung

Die Ergebnisse einer sorgfältig durchgeführten QT-Studie an gesunden Probanden zeigten, dass eine Einzeldosis von 32 mg Lenvatinib zu keiner Verlängerung der QT/QTc-Zeit führte. Allerdings wurden Verlängerungen der QT/QTc-Zeit bei mit Lenvatinib behandelten Patienten häufiger berichtet als bei Patienten unter Placebo (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu einer Studie mit Lenvatinib in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Lenvatinib wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Die t_{max} ist in der Regel 1 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nahrungsmittel beeinflussen das Ausmaß der Resorption nicht, verlangsamen jedoch die Resorption. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten verzögern sich bei gesunden Probanden die Spitzenkonzentrationen im Plasma um 2 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht am Menschen untersucht. Die Daten einer Massenbilanz-Studie lassen jedoch darauf schließen, dass sie sich in einer Größenordnung von 85 % bewegt. Lenvatinib zeigte eine gute orale Bioverfügbarkeit bei Hunden (70,4 %) und Affen (78,4 %).

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 α1-Glykoprotein und γ-Globulin.

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

Lenvatinib ist ein Substrat für P-gp und BCRP. Lenvatinib ist kein Substrat für OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 oder BSEP.

Bei Patienten lag das mediane Verteilungsvolumen (Vz/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 (Vz/Fss) war ebenfalls im Allgemeinen konsistent und bewegte sich zwischen 43,2 l und 121 l.

Biotransformation

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

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

In Plasmaproben, die bis zu 24 Stunden nach der Gabe entnommen wurden, bildete Lenvatinib 97 % der Radioaktivität in Plasma-Radiochromatogrammen, während weitere 2,5 % auf den M2- Metaboliten entfielen. Auf der Basis der $AUC_{(0-inf)}$ entfielen 60 % der Gesamtradioaktivität im Plasma und 64 % im Blut auf Lenvatinib.
Daten einer Massenbilanz-/ Ausscheidungsstudie beim Menschen zeigen, dass Lenvatinib beim Menschen weitgehend verstoffwechselt wird. Als Hauptstoffwechselwege beim Menschen wurden die Oxidation durch die Aldehydoxidase, die Demethylierung über CYP3A4, die Glutathion-Konjugation mit Elimination der O-Arylgruppe (funktionelle Chlorbenzylgruppe) und Kombinationen dieser Wege mit anschließender weiterer Biotransformation identifiziert (z. B. Glukuronidierung, Hydrolyse der funktionellen Glutathiongruppe, Abbau der funktionellen Cysteingruppe und intramolekulare Umstellung der Cysteinylglycin- und Cystein-Konjugate mit anschließender Dimerisierung). Diese Stoffwechselwege in vivo entsprechen den Daten der In-vitro-Studien mit menschlichem Biomaterial.

In-vitro-Studien zu Transportern

Für die folgenden Transporter wurde eine klinisch relevante Hemmung auf der Grundlage eines Cutoffs von $IC_{50} > 50 \times C_{max,ungebunden}$ ausgeschlossen.
Lenvatinib zeigte eine nur minimale oder überhaupt keine inhibitorische Aktivität auf P-gp-vermittelte und BCRP-vermittelte Transportaktivitäten. Auch wurde keine Induktion der P-gp mRNA-Expression beobachtet.
Lenvatinib zeigte eine nur minimale oder überhaupt keine inhibitorische Wirkung auf OATP1B3. Im menschlichen Leberzytosol bewirkte Lenvatinib keine Hemmung der Aldehydoxidase-Aktivität.

Elimination

Plasmakonzentrationen fallen nach C_{max} biexponentiell ab. Die mittlere terminale exponentielle Halbwertszeit von Lenvatinib beträgt ca. 28 Stunden.
Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Lenvatinib an 6 Patienten mit soliden Tumoren wurden etwa zwei Drittel der radioaktiven Markierung mit den Fäzes und ein Viertel mit dem Urin ausgeschieden. Der M3-Metabolit war der Hauptanalyt der Exkrete (ca. 17 % der Dosis), gefolgt von M2' (ca. 11 % der Dosis) und M2 (ca. 4,4 % der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität

Dosisproportionalität und Akkumulation

Bei Patienten mit soliden Tumoren, die eine oder mehrere Dosen Lenvatinib einmal täglich erhielten, stieg die Exposition gegenüber Lenvatinib (C_{max} und AUC) im Bereich von 3,2 bis 32 mg einmal täglich direkt proportional zur verabreichten Dosis an.
Lenvatinib weist im Steady State nur eine minimale Akkumulation auf. Im genannten Bereich betrug der mediane Akkumulationsindex (Rac) 0,96 (20 mg) bis 1,54 (6,4 mg).

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei 6 Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh A bzw. Child-Pugh B) wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib nach einer Einzeldosis von 10 mg untersucht. Eine Dosis von 5 mg wurde bei 6 Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) untersucht. Acht gesunde Probanden mit übereinstimmenden demographischen Daten dienten als Kontrollen und erhielten eine Dosis von 10 mg. Die mediane Halbwertszeit von Patienten mit leichter, mittelgradiger und hochgradiger Leberinsuffizienz war untereinander sowie mit der von Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar und betrug 26 bis 31 Stunden. Der prozentuale Anteil der Lenvatinib- Dosis, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, war bei allen Kohorten niedrig (< 2,16 % bei allen Behandlungskohorten).
Die Exposition gegenüber Lenvatinib auf der Basis der dosiskorrigierten $AUC_{0-t,}$ und $AUC_{0-inf,}$-Daten betrug 119 %, 107 % bzw. 180 % des Normalwerts bei Patienten mit leichter, mittelgradiger bzw. hochgradiger Leberinsuffizienz. Es ist nicht bekannt, ob es bei leberinsuffizienten Patienten zu einer Veränderung der Plasmaproteinbindung kommt. Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörung

Bei 6 Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib nach einer Einzeldosis von 24 mg untersucht und mit der von 8 gesunden Probanden mit übereinstimmenden demographischen Daten verglichen. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht.
Die auf $AUC_{0-inf,}$ Daten beruhende Lenvatinib-Exposition betrug für Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Leberinsuffizienz 101 %, 90 % bzw. 122 % des Normalwerts. Es ist nicht bekannt, ob es bei niereninsuffizienten Patienten zu einer Veränderung der Plasmaproteinbindung kommt. Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

An Kindern und Jugendlichen wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Genotoxizität

Lenvatinib war nicht genotoxisch.

Mit Lenvatinib wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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

Die Gabe von Lenvatinib während der Organogenese führte bei Dosierungen unterhalb der klinischen Exposition (auf der Basis der AUC) bei der maximal verträglichen humanen Dosis zur Embryoletalität und Teratogenität bei Ratten (äußere und skelettale Anomalien des Fetus) und ebenso bei Kaninchen (äußere, viszerale oder skelettale Anomalien des Fetus) bei Dosierungen unterhalb der klinischen Exposition (auf Basis der Körperoberfläche mg/m²) bei der maximal verträglichen humanen Dosis. Diese Ergebnisse zeigen ein teratogenes Potenzial von Lenvatinib, das wahrscheinlich durch die pharmakologische Aktivität von Lenvatinib als antiangiogener Wirkstoff bedingt ist.

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

Juvenile tierexperimentelle Toxizitätsstudien

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Calciumcarbonat
Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Hyprolose (niedrig substituiert)
Talkum

Kapselhülse

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Druckfarbe

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25 °C lagern. In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Kapseln.
Jeder Umkarton enthält 30 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Pflegepersonen sollen die Kapseln nicht öffnen, um wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

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

8. Zulassungsnummer
EU/1/15/1002/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
28. Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.