

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια
LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια

Ένα υποκιτρινο-κόκκινο σώμα και υποκιτρινο-κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 4 mg” στο σώμα.

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια

Ένα κίτρινο σώμα και υποκιτρινο-κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 10 mg” στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LENVIMA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προοδευτικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, διαφοροποιημένο (θηλώδες/θυλακιώδες/κύτταρων Hürthle) καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC), ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο (RAI).

Το LENVIMA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο ή μη εξαιρεσιμό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), οι οποίοι δεν έχουν λάβει καμία προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με LENVIMA θα πρέπει να ξεκινά και να επιτηρείται από έναν επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Αν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, η οποία δεν μπορεί να ληφθεί εντός 12 ωρών, τότε αυτή η δόση θα πρέπει να παραλειφθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί στη συνηθισμένη ώρα χορήγησης.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο εξακολουθεί να παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Βέλτιστη ιατρική διαχείριση (π.χ. αγωγή ή θεραπεία) για ναυτία, έμετο και διάρροια θα πρέπει να ξεκινήσει πριν από οποιαδήποτε προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της λενβατινίμης. Απαιτείται ενεργή διαχείριση της τοξικότητας στο γαστρεντερικό, για να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4, Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία).

Δοσολογία

Διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς (DTC)

Προσαρμογές της δόσης και διακοπές λόγω DTC

Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινή διακοπή, προσαρμογή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.4). Ήπιες έως μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ., Βαθμού 1 ή 2) γενικά δεν δικαιολογούν προσωρινή διακοπή της λενβατινίμης, εκτός εάν είναι μη ανεκτή για τον ασθενή παρά τη βέλτιστη διαχείριση. Σοβαρές (π.χ., Βαθμού 3) ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες απαιτούν προσωρινή διακοπή της λενβατινίμης μέχρι τη βελτίωση της αντίδρασης στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.

Για τις τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται με τη λενβατινίμη (βλ. Πίνακα 3), κατά την αποδρομή/βελτίωση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει εκ νέου σε μειωμένη δόση λενβατινίμης, όπως προτείνεται στον Πίνακα 1 **Error! Reference source not found.**

Πίνακας 1 Τροποποιήσεις της δόσης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση λενβατινίμης σε ασθενείς με DTC^a

Επίπεδο δόσης	Ημερήσια δόση	Αριθμός καψακίων
Συνιστώμενη ημερήσια δόση	24 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Δύο καψάκια των 10 mg συν ένα καψάκιο των 4 mg
Πρώτη μείωση της δόσης	20 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Δύο καψάκια των 10 mg
Δεύτερη μείωση της δόσης	14 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Ένα καψάκιο των 10 mg συν ένα καψάκιο των 4 mg
Τρίτη μείωση της δόσης	10 mg από στόματος μία φορά την ημέρα ^a	Ένα καψάκιο των 10 mg

^a Περαιτέρω μειώσεις της δόσης θα πρέπει να εξετάζονται σε ατομική βάση για κάθε ασθενή καθώς είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για δόσεις κάτω των 10 mg.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (π.χ., Βαθμού 4) με την εξαίρεση εργαστηριακών ανωμαλιών που κρίνονται ως μη απειλητικές για τη ζωή, περίπτωση στην οποία μπορεί να αντιμετωπίζονται ως σοβαρή αντίδραση (π.χ., Βαθμού 3).

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση της λενβατινίμης είναι 8 mg (δύο καψάκια των 4 mg) μία φορά την ημέρα για ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg και 12 mg (τρία καψάκια των 4 mg) μία φορά την ημέρα για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 60 kg. Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται μόνο στις τοξικότητες που παρατηρήθηκαν και όχι σε αλλαγές του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ημερήσια δόση θα πρέπει να τροποποιείται, ανάλογα με τις ανάγκες, σύμφωνα με το σχέδιο διαχείρισης της δόσης/τοξικότητας.

Προσαρμογές της δόσης και διακοπή λόγω HCC

Η διαχείριση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινή διακοπή, προσαρμογή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με λενβατινίμη. Ήπιες έως μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ., Βαθμού 1 ή 2) γενικά δεν δικαιολογούν προσωρινή διακοπή της λενβατινίμης, εκτός εάν είναι μη ανεκτή για τον ασθενή παρά τη βέλτιστη διαχείριση. Λεπτομέρειες για την παρακολούθηση, την προσαρμογή και τη μόνιμη διακοπή της δόσης παρέχονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις της δόσης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση λενβατινίμης σε ασθενείς με HCC

Δόση έναρξης		Σωμ. βάρος ≥60 kg 12 mg (τρία καψάκια των 4 mg από στόματος μία φορά την ημέρα)	Σωμ. βάρος <60 kg 8 mg (δύο καψάκια των 4 mg από στόματος μία φορά την ημέρα)
Επίμονες και μη ανεκτές τοξικότητες Βαθμού 2 ή Βαθμού 3^a			
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Τροποποίηση	Προσαρμοσμένη δόση^b (Σωμ. βάρος ≥60 kg)	Προσαρμοσμένη δόση^b (Σωμ. βάρος <60 kg)
Πρώτη εμφάνιση ^γ	Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη ^δ	8 mg (δύο καψάκια των 4 mg) από στόματος μία φορά την ημέρα	4 mg (ένα καψάκιο των 4 mg) από στόματος μία φορά την ημέρα
Δεύτερη εμφάνιση (ίδια ενέργεια ή νέα ενέργεια)	Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη ^δ	4 mg (ένα καψάκιο των 4 mg) από στόματος μία φορά την ημέρα	4 mg (ένα καψάκιο των 4 mg) από στόματος κάθε δεύτερη ημέρα
Τρίτη εμφάνιση (ίδια ενέργεια ή νέα ενέργεια)	Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη ^δ	4 mg (ένα καψάκιο των 4 mg) από στόματος κάθε δεύτερη ημέρα	Μόνιμη διακοπή
Απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες (Βαθμού 4): Μόνιμη διακοπή^e			
α. Ξεκινήστε ιατρική διαχείριση για τη ναυτία, τον έμετο ή τη διάρροια πριν από την προσωρινή διακοπή ή τη μείωση της δόσης. β. Μειώστε τη δόση διαδοχικά με βάση το προηγούμενο επίπεδο δόσης (12 mg, 8 mg, 4 mg ή 4 mg κάθε δεύτερη ημέρα). γ. Αιματολογική τοξικότητα ή πρωτεϊνουρία-δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για την πρώτη εμφάνιση. δ. Για την αιματολογική τοξικότητα, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου όταν υποχωρήσει σε Βαθμού 2. Για την πρωτεϊνουρία, συνεχίστε όταν υποχωρήσει σε λιγότερο από 2 g / 24 ώρες ε. Με την εξαίρεση εργαστηριακών ανωμαλιών που κρίνονται ως μη απειλητικές για τη ζωή, οι οποίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως Βαθμού 3.			

Οι Βαθμοί βασίζονται στα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) του Εθνικού Ιδρύματος Καρκίνου (National Cancer Institute, NCI).

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν τροποποίηση της δόσης της λενβατινίμης στον DTC και στο HCC

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Ενέργεια	Μείωση δόσης και έναρξη εκ νέου θεραπείας με λενβατινίμη
Υπέρταση	Βαθμός 3 (παρά τη βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία)	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0, 1 ή 2. Βλ. λεπτομερείς οδηγίες στον Πίνακα 4 στην παράγραφο 4.4.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Πρωτεϊνουρία	≥ 2 g / 24 ώρες	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί σε λιγότερο από 2 g / 24 ώρες.
Νεφρωσικό σύνδρομο	-----	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4*	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Καρδιακή δυσλειτουργία	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
ΣΟΑΕ/ΣΑΟΛ	Οποιοσδήποτε βαθμός	Προσωρινή διακοπή	Εξετάστε το ενδεχόμενο να αρχίσετε εκ νέου τη θεραπεία σε μειωμένη δόση εάν υποχωρεί στον Βαθμό 0-1.
Ηπατοτοξικότητα	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4*	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Αρτηριακές θρομβοεμβολές	Οποιοσδήποτε βαθμός	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Αιμορραγία	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγια	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Μη γαστρεντερικό συρίγγιο	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν τροποποίηση της δόσης της λενβατινίμπης στον DTC και στο HCC

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Ενέργεια	Μείωση δόσης και έναρξη εκ νέου θεραπείας με λενβατινίμπη
Παράταση διαστήματος QT	>500 ms	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στα <480 ms ή την κατάσταση κατά την έναρξη
Διάρροια	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4 (παρά την ιατρική διαχείριση)	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία

* Οι εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 4 που κρίθηκαν μη απειλητικές για τη ζωή μπορεί να αντιμετωπίζονται ως σοβαρή αντίδραση (π.χ., Βαθμού 3)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

DTC

Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, Ασιατικής φυλής, με συννοσηρότητες (όπως υπέρταση και ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία) ή σωματικό βάρος κάτω των 60 kg εμφανίζουν μειωμένη ανεκτικότητα στη λενβατινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί). Όλοι οι ασθενείς εκτός από εκείνους με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρακάτω) θα πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία στη συνιστώμενη δόση των 24 mg, μετά την οποία η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται περαιτέρω με βάση την ατομική ανεκτικότητα.

HCC

Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, λευκής φυλής ή θηλυκού γένους ή ασθενείς με χειρότερη ηπατική δυσλειτουργία κατά την έναρξη (βαθμολογία Child-Pugh A 6 σε σύγκριση με βαθμολογία 5) φαίνεται να έχουν μειωμένη ανεκτικότητα στη λενβατινίμπη.

Ασθενείς με HCC εκτός από αυτούς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία στη συνιστώμενη δόση έναρξης των 8 mg (δύο καψάκια των 4 mg) για σωματικό βάρος < 60 kg και 12 mg (τρία καψάκια των 4 mg) για σωματικό βάρος ≥ 60 kg, μετά την οποία η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται περαιτέρω με βάση την ατομική ανεκτικότητα.

Ασθενείς με υπέρταση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται καλά πριν τη θεραπεία με λενβατινίμπη, και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

DTC

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση την ηπατική λειτουργία σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 14 mg που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα. Μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ατομική ανεκτικότητα. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί.

HCC

Στους πληθυσμούς ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη HCC, δεν απαιτήθηκε καμία προσαρμογή της δόσης με βάση την ηπατική λειτουργία σε όσους ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Τα διαθέσιμα, πολύ περιορισμένα, δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να επιτρέπουν τη σύσταση δοσολογίας για ασθενείς με HCC με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η λενβατινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

DTC

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 14 mg που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα. Μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ατομική ανεκτικότητα. Ασθενείς με τελικού σταδίου νεφροπάθεια δεν μελετήθηκαν, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση της λενβατινίμης σε αυτούς τους ασθενείς. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί.

HCC

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν τη σύσταση δοσολογίας για ασθενείς με HCC και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση την ηλικία. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (βλ. επίσης την παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λενβατινίμη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών λόγω των θεμάτων ασφάλειας που διαπιστώθηκαν σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμης σε παιδιά ηλικίας 2 έως <18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Φυλή

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση τη φυλή (βλ. παράγραφο 5.2). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με εθνοτική καταγωγή εκτός των Καυκάσιων ή των Ασιατών (βλ. επίσης την παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί).

Τρόπος χορήγησης

Η λενβατινίμη προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Οι φροντιστές δεν θα πρέπει να ανοίγουν το καψάκιο, για να αποφεύγεται η επαναλαμβανόμενη έκθεση στο περιεχόμενο του καψακίου.

Εναλλακτικά, τα καψάκια λενβατινίμης είναι δυνατόν να προστεθούν, χωρίς τη θραύση ή τη σύνθλιψη τους, σε μια κουταλιά της σούπας νερό ή χυμό μήλου, σε μικρό ποτήρι για να δημιουργηθεί ένα εναιώρημα. Τα καψάκια πρέπει να παραμείνουν στο υγρό για τουλάχιστον 10 λεπτά και να αναδεύονται για τουλάχιστον 3 λεπτά για τη διάλυση του κελύφους των καψακίων. Το εναιώρημα πρέπει να καταπίνεται. Μετά την κατάποση, η ίδια ποσότητα νερού ή χυμού μύλου (μια κουταλιά της σούπας) πρέπει να προστεθεί στο ποτήρι και να ανακινηθεί λίγες φορές. Το πρόσθετο υγρό πρέπει να καταπίνεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπέρταση

Υπέρταση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, η οποία εμφανίζεται συνήθως νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) θα πρέπει να ελέγχεται καλά πριν τη θεραπεία με λενβατινίμη και, αν είναι γνωστό ότι οι ασθενείς είναι υπερτασικοί, θα πρέπει να λαμβάνουν σταθερή δόση αντιυπερτασικής θεραπείας για τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από τη θεραπεία με λενβατινίμη. Έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές ανεπαρκώς ελεγχόμενης υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένου του διαχωρισμού της αορτής. Η πρόωρη διάγνωση και η αποτελεσματική διαχείριση της υπέρτασης είναι σημαντικές για την ελαχιστοποίηση της ανάγκης για προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης της λενβατινίμης. Η θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μόλις επιβεβαιωθεί αυξημένη ΑΠ. Η ΑΠ θα πρέπει να παρακολουθείται 1 εβδομάδα μετά τη θεραπεία με λενβατινίμη, στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και μηνιαίως εφεξής. Η επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και να ακολουθεί τη συνήθη ιατρική πρακτική. Για προηγουμένως νορμοτασικά άτομα, η μονοθεραπεία με μία από τις κατηγορίες αντιυπερτασικών πρέπει να ξεκινά όταν παρατηρείται αυξημένη ΑΠ. Για εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, η δόση του τρέχοντος παράγοντα μπορεί να αυξηθεί, ανάλογα με την περίπτωση, ή θα πρέπει να προστεθεί ένας ή περισσότεροι παράγοντες από μια διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικών. Όταν απαιτείται, διαχειριστείτε την υπέρταση όπως συνιστάται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Συνιστώμενη διαχείριση της υπέρτασης

Επίπεδο αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)	Συνιστώμενη ενέργεια
Συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg έως και < 160 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mmHg έως και < 100 mmHg	Συνεχίστε τη λενβατινίμη και ξεκινήστε αντιυπερτασική θεραπεία, εάν δεν λαμβάνετε ήδη Η Συνεχίστε τη λενβατινίμη και αυξήστε τη δόση της τρέχουσας αντιυπερτασικής θεραπείας ή ξεκινήστε πρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία
Συστολική ΑΠ ≥ 160 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 100 mmHg παρά τη βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία	1. Διακόψτε τη λενβατινίμη 2. Όταν η συστολική ΑΠ ≤ 150 mmHg, η διαστολική ΑΠ ≤ 95 mmHg και ο ασθενής λαμβάνει σταθερή δόση αντιυπερτασικής θεραπείας για τουλάχιστον 48 ώρες, ξεκινήστε εκ νέου τη λενβατινίμη σε μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2)
Απειλητικές για τη ζωή συνέπειες (κακοήθης υπέρταση, νευρολογικό έλλειμμα ή υπερτασική κρίση)	Ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση. Διακόψτε τη λενβατινίμη και ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική διαχείριση.

Πρωτεϊνουρία

Έχει αναφερθεί πρωτεϊνουρία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, η οποία εμφανίζεται συνήθως νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η πρωτεΐνη στα ούρα θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Αν ανιχνεύεται πρωτεϊνουρία με ανάλυση ούρων με δοκιμαστική ταινία $\geq 2+$, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Η λενβατινίμη θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου.

Ηπατοτοξικότητα

Στον DTC, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη περιλάμβαναν αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), στην ασπартική αμινοτρανσφεράση (AST) και στη χολερυθρίνη αίματος. Έχουν αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια και οξεία ηπατίτιδα (<1%, βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών) σε ασθενείς με DTC που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη. Τα περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας έχουν γενικά αναφερθεί σε ασθενείς με προοδευτική μεταστατική ηπατική νόσο.

Σε ασθενείς με HCC οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη στη δοκιμή REFLECT, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και της ηπατικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων ενεργειών) αναφέρθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα (βλ. παράγραφο 4.8) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με σοραφενίμη. Οι ασθενείς με χειρότερη ηπατική δυσλειτουργία ή/και μεγαλύτερο φορτίο όγκου στο ήπαρ κατά την έναρξη είχαν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ηπατικής ανεπάρκειας. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρουσιάστηκε επίσης πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Περίπου τα μισά από τα συμβάντα ηπατικής ανεπάρκειας και το ένα τρίτο από τα συμβάντα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας αναφέρθηκαν σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου.

Τα δεδομένα σε ασθενείς με HCC με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) είναι πολύ περιορισμένα και δεν υπάρχουν, επί του παρόντος, διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με HCC με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Καθώς η λενβατινίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού, αναμένεται αύξηση της έκθεσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και μηνιαίως εφεξής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς με HCC θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Σε περίπτωση ηπατοτοξικότητας, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία

Έχουν αναφερθεί νεφρική δυσλειτουργία και ανεπάρκεια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Ο κύριος παράγοντας κινδύνου που διαπιστώθηκε ήταν η αφυδάτωση και/ή η υποογκαιμία λόγω τοξικότητας στο γαστρεντερικό. Απαιτείται ενεργή διαχείριση της τοξικότητας στο γαστρεντερικό, για να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας. Μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αν οι ασθενείς έχουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η δόση έναρξης της λενβατινίμης θα πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Διάρροια

Έχει αναφερθεί συχνά διάρροια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, η οποία εμφανίζεται συνήθως χωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Θα πρέπει να ξεκινήσει άμεση ιατρική διαχείριση της διάρροιας προκειμένου να αποφευχθεί η αφυδάτωση. Η λενβατινίμη θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση επιμονής της διάρροιας Βαθμού 4 παρά την ιατρική διαχείριση.

Καρδιακή δυσλειτουργία

Έχουν αναφερθεί καρδιακή ανεπάρκεια (<1%) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά συμπτώματα ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ) / Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ)

Έχει αναφερθεί ΣΟΑΕ, επίσης γνωστό ως ΣΑΟΛ, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (<1%, βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Το ΣΟΑΕ είναι μια νευρολογική διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί με κεφαλαλγία, σπασμούς, λήθαργο, σύγχυση, μεταβολή της νοητικής λειτουργίας, τύφλωση και άλλες οπτικές ή νευρολογικές διαταραχές. Ήπια έως σοβαρή υπέρταση μπορεί να εμφανίζεται. Απαιτείται μαγνητική τομογραφία για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του ΣΟΑΕ. Κατάλληλα μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4, Υπέρταση). Σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα ΣΟΑΕ, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αρτηριακές θρομβοεμβολές

Έχουν αναφερθεί αρτηριακές θρομβοεμβολές (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η λενβατινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που είχαν αρτηριακή θρομβοεμβολή εντός των προηγούμενων 6 μηνών και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η απόφαση για τη θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση του οφέλους/κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η λενβατινίμη θα πρέπει να διακοπεί μετά από ένα αρτηριακό θρομβωτικό συμβάν.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνουν λενβατινίμη και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Είναι άγνωστο επί του παρόντος αν η λενβατινίμη αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων όταν συνδυάζεται με από στόματος αντισυλληπτικά.

Αιμορραγία

Έχουν διαπιστωθεί σοβαρές, σχετικές με όγκους αιμορραγίες, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων αιμορραγικών συμβάντων σε κλινικές δοκιμές και έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Στον έλεγχο μετά την κυκλοφορία παρατηρήθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες αιμορραγίες της καρωτιδικής αρτηρίας πιο συχνά σε ασθενείς με αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ATC) από ό,τι σε εκείνους με DTC ή άλλους τύπους όγκου. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο βαθμός εισβολής/διήθησης των μείζονων αιμοφόρων αγγείων (πχ. καρωτιδική αρτηρία) από τον όγκο λόγω του πιθανού κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας, η οποία σχετίζεται με τη συρρίκνωση/νέκρωση του όγκου ύστερα από τη θεραπεία με λενβατινίμη. Έχουν διαπιστωθεί ορισμένα περιστατικά αιμορραγίας τα οποία εμφανίστηκαν δευτεροπαθώς ως προς τη συρρίκνωση του όγκου και τον σχηματισμό συριγγίων, πχ. τραχειοοισοφαγικών συριγγίων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ορισμένους ασθενείς με ή χωρίς μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Έχει επίσης αναφερθεί αιμορραγία σε άλλες περιοχές πέραν του εγκεφάλου (π.χ. τραχεία, ενδοκοιλιακή περιοχή, πνεύμονας). Έχει αναφερθεί μια θανατηφόρα περίπτωση αιμορραγίας του ηπατικού όγκου σε ασθενή με HCC.

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται διαλογή και επακόλουθη θεραπεία των κισμών του οισοφάγου σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση, σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας, πριν από την έναρξη της θεραπείας με λενβατινίμη.

Σε περίπτωση αιμορραγίας, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 3).

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίων

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγιο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και το συρίγγιο εμφανίστηκαν σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία. Σε περίπτωση διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα ή συριγγίου, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Μη γαστρεντερικό συρίγγιο

Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συριγγίου όταν λαμβάνουν θεραπεία με λενβατινίμη. Παρατηρήθηκαν περιστατικά σχηματισμού ή διόγκωσης συριγγίου που περιλαμβάνουν άλλα μέρη του σώματος εκτός του στομάχου ή των εντέρων στις κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (πχ. τραχειακό, τραχειοοισοφαγικό, οισοφαγικό, υποδόριο συρίγγιο, συρίγγιο του γεννητικού συστήματος του θήλεος). Η προγενέστερη χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία ενδέχεται να αποτελούν συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου. Δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε θεραπεία με λενβατινίμη σε ασθενείς με συρίγγιο προκειμένου να αποτραπεί η επιδείνωση, ενώ η θεραπεία της λενβατινίμης θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς με συμμετοχή του οισοφαγικού ή τραχειοβρογχικού σωλήνα και οποιοδήποτε Βαθμού 4 συρίγγιο (βλ. παράγραφο 4.2). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της προσωρινής διακοπής ή μείωσης της δόσης στη διαχείριση άλλων συμβάντων. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, επιδείνωση σε ορισμένες περιπτώσεις και θα πρέπει να δοθεί προσοχή. Η λενβατινίμη ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς τη διαδικασία επούλωσης της πληγής όπως και άλλοι παράγοντες της ίδιας κατηγορίας.

Παράταση διαστήματος QT

Έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT/QTc σε υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα κατά την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με ειδική προσοχή σε εκείνους με συγγενές σύνδρομο μακρού QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες, και σε εκείνους οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών κατηγορίας Ia και III. Η λενβατινίμη θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εμφάνισης παράτασης διαστήματος QT μεγαλύτερης των 500 ms. Η λενβατινίμη θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση όταν η παράταση του QTc υποχωρεί στα < 480 ms ή την κατάσταση κατά την έναρξη.

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία ή υπομαγνησισαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT, ως εκ τούτου, οι ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά οι ηλεκτρολύτες (μαγνήσιο, κάλιο και ασβέστιο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μηνιαίως και το ασβέστιο θα πρέπει να αντικαθίσταται όπως κρίνεται απαραίτητο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λενβατινίμη. Η χορήγηση δόσης λενβατινίμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή η δόση να προσαρμόζεται όπως κρίνεται απαραίτητο, ανάλογα με τη σοβαρότητα, την παρουσία μεταβολών στο ΗΚΓ και την επιμονή της υπασβεστιαϊμίας.

Δυσλειτουργία της καταστολής της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης/Δυσλειτουργία θυρεοειδούς

Έχει αναφερθεί υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Θα πρέπει να παρακολουθείται η λειτουργία του θυρεοειδούς πριν από την έναρξη και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με λενβατινίμη. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με την πρότυπη ιατρική πρακτική για τη διατήρηση της ευθυρεοειδικής κατάστασης.

Η λενβατινίμη βλάπτει την εξωγενή καταστολή του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση και θα πρέπει να προσαρμόζεται χορήγηση ορμονών θυρεοειδούς για να επιτευχθούν κατάλληλα επίπεδα της TSH, σύμφωνα με τον θεραπευτικό στόχο του ασθενούς.

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την επίδραση της λενβατινίμης στην επούλωση τραυμάτων. Καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λενβατινίμη. Το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της λενβατινίμης θα πρέπει να μελετάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία αναφορικά με τον χρόνο επανέναρξης της λενβατινίμης έπειτα από μείζων χειρουργική επέμβαση. Ως εκ τούτου, η απόφαση για επανέναρξη της λενβατινίμης έπειτα από μείζων χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση αναφορικά με την επαρκή επούλωση τραυμάτων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς εθνοτικής καταγωγής εκτός των Καυκάσιων ή Ασιατών, και σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Η λενβατινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς, δεδομένης της μειωμένης ανεκτικότητας στη λενβατινίμη σε Ασιάτες και ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί).

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λενβατινίμης αμέσως μετά τη σοραφενίμη ή άλλες αντικαρκινικές θεραπείες και μπορεί να υπάρχει δυνητικός κίνδυνος για πρόσθετες τοξικότητες εκτός εάν υπάρχει επαρκής περίοδος κάθαρσης μεταξύ των θεραπειών. Η ελάχιστη περίοδος κάθαρσης σε κλινικές δοκιμές ήταν 4 εβδομάδες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λενβατινίμη

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Η συγχορήγηση λενβατινίμης, καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης δεν έχει σημαντική επίπτωση στη φαρμακοκινητική οποιασδήποτε από αυτές τις 3 ουσίες.

Επίδραση της λενβατινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου με φάρμακο (DDI) σε ασθενείς με καρκίνο έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης) δεν τροποποιήθηκαν παρουσία της λενβατινίμης. Συνεπώς, δεν αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ της λενβατινίμης και άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4/της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Είναι επί του παρόντος άγνωστο εάν η λενβατινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν από στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.6).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες και να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λενβατινίμη και για διάστημα τουλάχιστον ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Είναι άγνωστο επί του παρόντος αν η λενβατινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν από στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού.

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λενβατινίμης σε έγκυο γυναίκα. Η λενβατινίμη ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Η λενβατινίμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μετά από προσεκτική εκτίμηση για τις ανάγκες της μητέρας και τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λενβατινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η λενβατινίμη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί και, ως εκ τούτου, η λενβατινίμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Είναι άγνωστες οι επιδράσεις στον άνθρωπο. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί τοξικότητα στους όρχεις και τις ωοθήκες σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η λενβατινίμη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμης βασίζεται σε δεδομένα από 452 ασθενείς με DTC και 496 ασθενείς με HCC, επιτρέποντας τον χαρακτηρισμό μόνο των συχνών παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε ασθενείς με DTC και HCC. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε αυτή την παράγραφο βασίζονται σε δεδομένα ασφάλειας τόσο από ασθενείς με DTC όσο και από ασθενείς με HCC (βλ. παράγραφο 5.1).

DTC

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίζονται σε $\geq 30\%$ των ασθενών) είναι η υπέρταση (68,6%), η διάρροια (62,8%), η μειωμένη όρεξη (51,5%), το μειωμένο σωματικό βάρος (49,1%), η κόπωση (45,8%), η ναυτία (44,5%), η πρωτεϊνουρία (36,9%), η στοματίτιδα (35,8%), ο έμετος (34,5%), η δυσφωνία (34,1%), η κεφαλαλγία (34,1%) και το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPE) (32,7%). Η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία τείνουν να εμφανίζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λενβατινίμη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 έως 4 εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας εκτός από τη διάρροια, η οποία εμφανίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, και την απώλεια σωματικού βάρους, η οποία έτεινε να είναι αθροιστική με την πάροδο του χρόνου.

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία (2,4%), οι αρτηριακές θρομβοεμβολές (3,9%), η καρδιακή ανεπάρκεια (0,7%), αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου (0,7%), το ΣΟΑΕ / ΣΑΟΛ (0,2%), η ηπατική ανεπάρκεια (0,2%) και οι αρτηριακές θρομβοεμβολές (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (1,1%), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (0,7%) και έμφραγμα του μυοκαρδίου (0,9%).

Σε 452 ασθενείς με ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο (RAI) διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC), η μείωση της δόσης και η διακοπή ήταν τα μέτρα που ελήφθησαν για μια ανεπιθύμητη αντίδραση στο 63,1% και το 19,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιο συχνά οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης (σε $\geq 5\%$ των ασθενών) ήταν η υπέρταση, η πρωτεϊνουρία, η διάρροια, η κόπωση, το PPE, το μειωμένο σωματικό βάρος και η μειωμένη όρεξη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιο συχνά οδήγησαν σε διακοπή της λενβατινίμης ήταν η πρωτεϊνουρία, η εξασθένιση, η υπέρταση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η διάρροια και η πνευμονική εμβολή.

HCC

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε $\geq 30\%$ των ασθενών) είναι η υπέρταση (44,0%), η διάρροια (38,1%), η μειωμένη όρεξη (34,9%), η κόπωση (30,6%), και το μειωμένο σωματικό βάρος (30,4%).

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ηπατική ανεπάρκεια (2,8%), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (4,6%), η αιμορραγία των κιστών του οισοφάγου (1,4%), η εγκεφαλική αιμορραγία (0,6%), τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα (2,0%), συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου (0,8%), του εγκεφαλικού εμφράκτου (0,4%) και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,4%), καθώς και τα συμβάντα νεφρικής ανεπάρκειας/δυσλειτουργίας (1,4%). Υπήρχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων σε ασθενείς με HCC (8,7% κατά τη λήψη λενβατινίμης, από ότι σε άλλους τύπους όγκων εκτός του HCC (1,4%)) που δεν σχετιζόταν με λοίμωξη, σήψη ή βακτηριακή περιτονίτιδα.

Σε 496 ασθενείς με HCC, η τροποποίηση της δόσης (προσωρινή διακοπή ή μείωση) και η μόνιμη διακοπή της δόσης ήταν οι ενέργειες που λήφθηκαν για μια ανεπιθύμητη ενέργεια στο 62,3% και το 20,2% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν συχνότερα σε τροποποιήσεις της δόσης (σε $\geq 5\%$ των ασθενών) ήταν η μειωμένη όρεξη, η διάρροια, η πρωτεϊνουρία, η υπέρταση, η κόπωση, η PPE και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν συχνότερα σε μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης ήταν η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η κόπωση, η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, η πρωτεϊνουρία και η ηπατική ανεπάρκεια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές στον DTC και το HCC. Ο Πίνακας 5 δείχνει τις κατηγορίες συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές στον DTC και στο HCC. Η κατηγορία συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών αντιπροσωπεύει την πιο συντηρητική εκτίμηση της συχνότητας από τους δύο μεμονωμένους πληθυσμούς.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

- Πολύ συχνές(≥1/10)
- Συχνές (≥1/100 έως<1/10)
- Όχι συχνές (≥1/1.000 έως<1/100)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς σε κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA*)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη		Απόστημα του περινέου	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία ^α Λευκοπενία ^α Ουδετεροπενία ^α	Λεμφοπενία ^α	Έμφρακτο του σπληνός	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υποθυρεοειδισμός	Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος [‡]		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεστιαμία [‡] Υποκαλιαιμία Μειωμένο σωματικό βάρος Όρεξη μειωμένη	Αφυδάτωση Υπομαγνησιαμία ^β Υπερχοληστερολαιμία ^β		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία Δυσγευσία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [†]	Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας Μονοπάρεση Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	
Καρδιακές διαταραχές		Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{γ,†} Καρδιακή ανεπάρκεια Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Μειωμένο κλάσμα εξώθησης		
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία ^{δ,†,‡} Υπέρταση ^{ε,‡} Υπόταση		Διαχωρισμός της αορτής [*]	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA*)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία	Πνευμονική εμβολή [†]		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη ^{στ} Έμετος Ναυτία Φλεγμονή του στόματος ^ζ Άλγος του στόματος ^η Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία	Συρίγγιο του πρωκτού Μετεωρισμός Αυξημένη λιπάση Αυξημένη αμυλάση	Παγκρεατίτιδα ^{ι,†}	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος ^λ ‡ Υπολευκωματιναιμία ^λ ‡ Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ‡ Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ‡	Ηπατική ανεπάρκεια ^{ια,‡,†} Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ^β ‡,† Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση Χολοκυστίτιδα	Ηπατοκυτταρική βλάβη/ηπατίτιδα ^ν	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Εξάνθημα Αλωπεκία	Υπερκεράτωση		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Αρθραλγία Μυαλγία Πόνος στα άκρα Μυοσκελετικός πόνος			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία [‡]	Περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας ^{ιδ,†} Νεφρική ανεπάρκεια Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη ουρία αίματος		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA*)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Εξασθένιση Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας	Καθυστερημένη επούλωση*	Μη γαστρεντερικό συρίγγιο ^{1E}

*: Εντοπίστηκε από τη χρήση της λενβατινίμης μετά την κυκλοφορία.

†: Περιλαμβάνει περιστατικά με μοιραία κατάληξη.

‡: Βλ. παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό.

Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί:

- α: Ο όρος θρομβοπενία περιλαμβάνει τη θρομβοπενία και τον μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων. Ο όρος ουδετεροπενία περιλαμβάνει την ουδετεροπενία και τον μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων. Ο όρος λευκοπενία περιλαμβάνει τη λευκοπενία και των μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Ο όρος λεμφοπενία περιλαμβάνει τη λεμφοπενία και τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.
- β: Ο όρος υπομαγνησιαμία περιλαμβάνει την υπομαγνησιαμία και το μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Ο όρος υπερχοληστερολαιμία περιλαμβάνει την υπερχοληστερολαιμία και την αυξημένη χοληστερόλη αίματος.
- γ: Ο όρος έμφραγμα του μυοκαρδίου περιλαμβάνει το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- δ: Περιλαμβάνει όλους τους όρους αιμορραγίας.
Οι όροι αιμορραγίας που παρουσιάστηκαν σε 5 ή περισσότερους ασθενείς με DTC ήταν οι εξής: επίσταξη, αιμόπτυση, αιματοουρία, μώλωπας, αιματοχεσία, ουλορραγία, πετέχειες, πνευμονική αιμορραγία, αιμορραγία του ορθού, παρουσία αίματος στα ούρα, αιμάτωμα και κολλική αιμορραγία.
Οι όροι αιμορραγίας που παρουσιάστηκαν σε 5 ή περισσότερους ασθενείς με HCC ήταν οι εξής: επίσταξη, αιματοουρία, ουλορραγία, αιμόπτυση, αιμορραγία των κισμών του οισοφάγου, η αιμορραγία των αιμορροϊδών, αιμορραγία του στόματος, αιμορραγία του ορθού και αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού.
- ε: Ο όρος υπέρταση περιλαμβάνει: την υπέρταση, την υπερτασική κρίση, την αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση, την ορθοστατική υπέρταση και την αυξημένη αρτηριακή πίεση.
- στ: Ο όρος γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει: την κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή ευαισθησία, την επιγαστρική δυσφορία και το γαστρεντερικό άλγος.
- ζ: Ο όρος φλεγμονή του στόματος περιλαμβάνει: την αφθώδη στοματίτιδα, το αφθώδες έλκος, τη διάβρωση των ούλων, την εξέλκωση των ούλων, τη δημιουργία φυσαλίδων στα ούλα, τη στοματίτιδα, τη γλωσσίτιδα, την εξέλκωση του στόματος και τη φλεγμονή βλεννογόνου.
- η: Ο όρος άλγος του στόματος περιλαμβάνει: το άλγος του στόματος, τη γλωσσοδυνία, το άλγος των ούλων, τη στοματοφαρυγγική δυσφορία, το άλγος του στοματοφάρυγγα και τη δυσφορία της γλώσσας.
- θ: Η παγκρεατίτιδα περιλαμβάνει: την παγκρεατίτιδα και την οξεία παγκρεατίτιδα.
- ι: Η υπερχοληρυθριναιμία περιλαμβάνει: την υπερχοληρυθριναιμία, την αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, τον ίκτερο και την αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη. Η υπολευκωματιναιμία περιλαμβάνει την υπολευκωματιναιμία και τη μειωμένη λευκωματίνη αίματος.
- ια: Η ηπατική ανεπάρκεια περιλαμβάνει: την ηπατική ανεπάρκεια, την οξεία ηπατική ανεπάρκεια και τη χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.
- ιβ: Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει: την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, το μεταβολικό κόμα, τη μεταβολική εγκεφαλοπάθεια και την εγκεφαλοπάθεια.
- ιγ: Ο όρος ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα περιλαμβάνει: την επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, την ηπατική στεάτωση και τη χολοστατική ηπατική βλάβη.
- ιδ: Ο όρος περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβάνει: την οξεία προνεφρική ανεπάρκεια, τη νεφρική ανεπάρκεια, την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, την οξεία νεφρική βλάβη και τη νέκρωση νεφρικών σωληναρίων.

ιε: Το μη γαστρεντερικό συρίγγιο περιλαμβάνει περιστατικά εμφάνιση συριγγίου εκτός του στομάχου και των εντέρων, όπως τραχειακό, τραχειοοισοφαγικό, οισοφαγικό συρίγγιο, συρίγγιο του γεννητικού συστήματος του θήλεος και υποδόριο συρίγγιο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της υπερτασικής κρίσης, της αυξημένης διαστολικής αρτηριακής πίεσης και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης) στο 72,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και το 16,0% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 16 ημέρες. Αντιδράσεις Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου (συμπεριλαμβανομένης 1 αντίδρασης Βαθμού 4) εμφανίστηκαν στο 44,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, σε σύγκριση με το 3,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των περιστατικών υποχώρησε ή επιλύθηκε μετά την προσωρινή διακοπή ή τη μείωση της δόσης, η οποία πραγματοποιήθηκε στο 13,0% και το 13,4% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο 1,1% των ασθενών, η υπέρταση οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

HCC

Στη δοκιμή φάσης 3 - REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπέρταση (συμπεριλαμβάνεται υπέρταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση και ορθοστατική υπέρταση) στο 44,5% που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και Βαθμού 3 υπέρταση εμφανίστηκε στο 23,5%. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 26 ημέρες. Η πλειονότητα των περιστατικών υποχώρησε μετά από προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, η οποία πραγματοποιήθηκε στο 3,6% και το 3,4% των ασθενών, αντίστοιχα. Ένας ασθενής (0,2%) διέκοψε τη λενβατινίμη λόγω υπέρτασης.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε πρωτεϊνουρία στο 33,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και το 3,1% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 6,7 εβδομάδες. Αντιδράσεις Βαθμού 3 εμφανίστηκαν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και σε κανέναν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των περιστατικών υποχώρησε ή επιλύθηκε, ως αποτέλεσμα, μετά την προσωρινή διακοπή ή τη μείωση της δόσης, η οποία πραγματοποιήθηκε στο 16,9% και το 10,7% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο 0,8% των ασθενών, η πρωτεϊνουρία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε πρωτεϊνουρία στο 26,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και Βαθμού 3 αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 5,9%. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 6,1 εβδομάδες. Η πλειονότητα των περιστατικών υποχώρησε μετά από προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, η οποία πραγματοποιήθηκε στο 6,9% και το 2,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Η πρωτεϊνουρία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,6% των ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), το 5,0% των ασθενών ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια και το 1,9% ανέπτυξαν νεφρική δυσλειτουργία (το 3,1% των ασθενών είχαν ένα περιστατικό νεφρικής ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας Βαθμού ≥ 3). Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου το 0,8% των ασθενών ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία (το 0,8% ήταν Βαθμού ≥ 3).

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), το 7,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη εκδήλωσε ένα συμβάν νεφρικής ανεπάρκειας/δυσλειτουργίας. Αντιδράσεις Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου εμφανίστηκαν στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη.

Καρδιακή δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1) αναφέρθηκε μειωμένο κλάσμα εξώθησης/καρδιακή ανεπάρκεια στο 6,5% των ασθενών (το 1,5 % ήταν Βαθμού ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και το 2,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (κανένα δεν ήταν Βαθμού ≥ 3).

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε καρδιακή δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιογενούς καταπληξίας και καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας) στο 0,6% των ασθενών (το 0,4% ήταν Βαθμού ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ) / Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ) (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1) υπήρξε ένα συμβάν ΣΟΑΕ (Βαθμού 2) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και δεν υπήρξαν αναφορές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), παρουσιάστηκε 1 συμβάν PRES (Βαθμού 2) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη.

Μεταξύ 1.823 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με λενβατινίμη σε κλινικές δοκιμές, υπήρξαν 5 περιστατικά (0,3%) ΣΟΑΕ (το 0,2% ήταν Βαθμού 3 ή 4), όλα εκ των οποίων υποχώρησαν μετά τη θεραπεία ή/και την προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της δόσης.

Ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ήπαρ ήταν η υπολευκωματιναιμία (9,6% λενβατινίμη έναντι 1,5% εικονικό φάρμακο) και οι αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (7,7% λενβατινίμη έναντι 0 εικονικό φάρμακο),

την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (6,9% λενβατινίμπη έναντι 1,5% εικονικό φάρμακο) και τη χολερυθρίνη αίματος (1,9% λενβατινίμπη έναντι 0 εικονικό φάρμακο). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη των ηπατικών αντιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη ήταν 12,1 εβδομάδες. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου (συμπεριλαμβανομένου 1 περιστατικού ηπατικής ανεπάρκειας Βαθμού 5) παρατηρήθηκαν στο 5,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη, σε σύγκριση με 0,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ οδήγησαν σε προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης στο 4,6% και το 2,7% των ασθενών, αντίστοιχα, και σε μόνιμη διακοπή στο 0,4%.

Μεταξύ 1.166 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη, υπήρξαν 3 περιστατικά (0,3%) ηπατικής ανεπάρκειας, όλα με θανατηφόρα έκβαση. Το ένα περιστατικό αφορούσε ασθενή χωρίς ηπατικές μεταστάσεις. Υπήρξε επίσης ένα περιστατικό οξείας ηπατίτιδας σε έναν ασθενή χωρίς ηπατικές μεταστάσεις.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατοτοξικότητας ήταν η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (14,9%), η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (13,7%), η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (11,1%), η υπολευκωματαιμία (9,2%), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (8,0%), η αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (7,8%) και η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος (6,7%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη των ανεπιθύμητων ενεργειών ηπατοτοξικότητας ήταν 6,4 εβδομάδες. Αντιδράσεις ηπατοτοξικότητας Βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν στο 26,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη. Ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων σε 12 ασθενείς) εμφανίστηκε στο 3,6% των ασθενών (όλα ήταν Βαθμού ≥ 3). Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων σε 4 ασθενείς) εμφανίστηκε στο 8,4% των ασθενών (το 5,5% ήταν Βαθμού ≥ 3). Προκλήθηκαν 17 (3,6%) θάνατοι λόγω συμβάντων ηπατοτοξικότητας στο σκέλος της λενβατινίμπης και 4 (0,8%) θάνατοι στο σκέλος της σοραφενίμπης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατοτοξικότητας οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης στο 12,2% και το 7,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη, αντίστοιχα, καθώς και σε μόνιμη διακοπή στο 5,5%.

Στις κλινικές μελέτες στις οποίες 1327 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με λενβατινίμπη για άλλες ενδείξεις εκτός από HCC, αναφέρθηκε ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων) σε 4 ασθενείς (0,3%), ηπατική βλάβη σε 2 ασθενείς (0,2%), οξεία ηπατίτιδα σε 2 ασθενείς (0,2%), και ηπατοκυτταρική βλάβη σε 1 ασθενή (0,1%).

Αρτηριακές θρομβοεμβολές (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1) αναφέρθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα στο 5,4% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη και το 2,3% των ασθενών στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα στο 2,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη.

Μεταξύ 1.823 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με λενβατινίμπη σε κλινικές δοκιμές, υπήρξαν 10 περιστατικά (0,5%) αρτηριακών θρομβοεμβολών (5 περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου και 5 περιστατικά αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) με θανατηφόρα έκβαση.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε αιμορραγία στο 34,9% (το 1,9% ήταν Βαθμού ≥ 3) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη έναντι του 18,3% (το 3,1% ήταν Βαθμού ≥ 3) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν σε συχνότητα εμφάνισης $\geq 0,75\%$ πάνω από το εικονικό φάρμακο ήταν: επίσταξη (11,9%), αιματοουρία (6,5%), μώλωπες (4,6%), ουλορραγία (2,3%), αιματοχεσία (2,3%), αιμορραγία του ορθού (1,5%), αιμάτωμα (1,1%), αιμορραγία των αιμορροΐδων (1,1%), αιμορραγία του λάρυγγα (1,1%), πετέχειες (1,1%) και αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου (0,8%). Σε αυτήν την κλινική δοκιμή υπήρξε ένα περιστατικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας με θανατηφόρο έκβαση μεταξύ 16 ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και είχαν μεταστάσεις ΚΝΣ κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 10,1 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και εικονικό φάρμακο στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων (3,4% έναντι 3,8%), αντιδράσεων που οδηγούν σε πρόωρη διακοπή (1,1% έναντι 1,5%) ή αντιδράσεων που οδηγούν σε προσωρινή διακοπή της δόσης (3,4% έναντι 3,8%) ή μείωση (0,4% έναντι 0).

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε αιμορραγία στο 24,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και το 5,0% ήταν Βαθμού ≥ 3 . Βαθμού 3 αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 3,4%, Βαθμού 4 αντιδράσεις στο 0,2%, ενώ 7 ασθενείς (1,5%) εμφάνισαν μια αντίδραση βαθμού 5, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού, της εντερικής αιμορραγίας και της αιμορραγίας του όγκου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη έναρξη ήταν 11,9 εβδομάδες. Ένα συμβάν αιμορραγίας οδήγησε σε προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης στο 3,2% και το 0,8% των ασθενών, αντίστοιχα, καθώς και σε μόνιμη διακοπή στο 1,7% των ασθενών.

Μεταξύ των κλινικών δοκιμών στις οποίες 1.327 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με λενβατινίμη σε άλλες ενδείξεις εκτός του HCC, αναφέρθηκε αιμορραγία Βαθμού ≥ 3 ή μεγαλύτερου στο 2% των ασθενών, 3 ασθενείς (0,2%) είχαν μια αιμορραγία Βαθμού 4 και 8 ασθενείς (0,6%) είχαν μια αντίδραση Βαθμού 5 συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας αρτηρίας, του αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της ενδοκρανιακής αιμορραγίας, της αιμορραγίας ενδοκρανιακού όγκου, της αιματέμεσης, της μέλαινας, της αιμόπτυσης και της αιμορραγίας όγκου.

Υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4, Παράταση του διαστήματος QT)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 12,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη έναντι κανενός περιστατικού στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 11,1 εβδομάδες. Αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4 σε σοβαρότητα εμφανίστηκαν στο 5,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη έναντι 0 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων υποχώρησε μετά από υποστηρικτική θεραπεία, χωρίς προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, που εμφανίστηκε στο 1,5% και το 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα. 1 ασθενής με υπασβεστιαμία Βαθμού 4 διέκοψε μόνιμα τη θεραπεία.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 1,1% των ασθενών και βαθμού 3 αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 0,4%. Προσωρινή διακοπή της δόσης της λενβατινίμης λόγω υπασβεστιαμίας πραγματοποιήθηκε σε έναν ασθενή (0,2%), ενώ δεν παρουσιάστηκαν μειώσεις της δόσης ή μόνιμη διακοπή.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίων (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκαν συμβάντα διάρτησης γαστρεντερικού σωλήνα ή σχηματισμού συριγγίων στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και το 0,8% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκαν συμβάντα διάρτησης του γαστρεντερικού σωλήνα ή σχηματισμός συριγγίων στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη.

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η χρήση της λενβατινίμης έχει συσχετιστεί με περιστατικά συριγγίων συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων με θανατηφόρα έκβαση. Υπήρξαν αναφορές συριγγίων που περιλαμβάνουν περιοχές του σώματος πέραν του στομάχου ή των εντέρων σε διάφορες ενδείξεις. Αναφέρθηκαν αντιδράσεις σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας τα οποία κυμαίνονται από δύο εβδομάδες σε μεγαλύτερα του 1 έτους από την έναρξη της θεραπείας με λενβατινίμη, με διάμεσο χρόνο λανθάνουσας περιόδου περίπου 3 μήνες.

Παράταση διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε παράταση του διαστήματος QT/QTc στο 8,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και το 1,5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης παράτασης διαστήματος QT μεγαλύτερης των 500 ms ήταν 2% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ενώ δεν υπήρξαν αναφορές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε παράταση του διαστήματος QT/QTc στο 6,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη. Η συχνότητα εμφάνισης της παράστασης του διαστήματος QTcF μεγαλύτερης των 500 ms ήταν 2,4%.

Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος (βλ. παράγραφο 4.4, Δυσλειτουργία της καταστολής της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης/Δυσλειτουργία θυρεοειδούς)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), το 88% όλων των ασθενών είχε ένα επίπεδο αρχικής TSH μικρότερο ή ίσο με 0,5 mU/L. Σε αυτούς τους ασθενείς με φυσιολογική αρχική TSH, παρατηρήθηκε αύξηση του επιπέδου της TSH πάνω από 0,5 mU/L μετά την έναρξη στο 57% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη σε σύγκριση με το 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), το 89,6% των ασθενών είχαν επίπεδο TSH κατά την έναρξη χαμηλότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Αύξηση της TSH πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο παρατηρήθηκε, μετά την έναρξη, στο 69,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη.

Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1) έχει αναφερθεί διάρροια στο 67,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (το 9,2% ήταν Βαθμού ≥ 3) και το 16,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (κανένα δεν ήταν Βαθμού ≥ 3).

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε διάρροια στο 38,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (το 4,2% ήταν Βαθμού ≥ 3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

DTC

Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν υπέρταση, πρωτεϊνουρία, μειωμένη όρεξη και αφυδάτωση Βαθμού 3 ή 4.

HCC

Οι ασθενείς ηλικίας άνω των ≥ 75 ετών ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν υπέρταση, πρωτεϊνουρία, μειωμένη όρεξη, εξασθένιση, αφυδάτωση, ζάλη, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα, κνησμό και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρουσιάστηκε με υπερδιπλάσια συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (17,2%) σε σύγκριση με τους ασθενείς < 75 ετών (7,1%). Παρουσιάστηκε τάση συσχέτισης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας με ανεπιθύμητα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ή με τη χρήση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών. Αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα εμφανίστηκαν επίσης με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Φύλο

DTC

Οι γυναίκες είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης Βαθμού 3 ή 4), πρωτεϊνουρίας και PPE, ενώ οι άνδρες είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μειωμένου κλάσματος εξώθησης και διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα, και σχηματισμού συριγγίου.

HCC

Οι γυναίκες είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, κόπωσης, παράτασης του διαστήματος QT στο ΗΚΓ και αλωπεκίας. Οι άνδρες είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης (26,5%) δυσφωνίας σε σχέση με τις γυναίκες (12,3%), μειωμένου σωματικού βάρους και μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων. Συμβάντα ηπατικής ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν μόνο σε άντρες ασθενείς.

Εθνοτική καταγωγή

DTC

Οι Ασιάτες ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης από ό,τι οι Καυκάσιοι ασθενείς περιφερικού οιδήματος, υπέρτασης, κόπωσης, PPE, πρωτεϊνουρίας, θρομβοπενίας και αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αίματος.

HCC

Οι Ασιάτες ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης, σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς, πρωτεϊνουρίας, μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, μειωμένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και συνδρόμου PPE, ενώ οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, οξείας νεφρικής βλάβης, άγχους, εξασθένισης, ναυτίας, θρομβοπενίας και εμέτου.

Υπέρταση κατά την έναρξη

DTC

Ασθενείς με υπέρταση κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας, διάρροιας και αφυδάτωσης Βαθμού 3 ή 4, και παρουσίασαν πιο σοβαρά περιστατικά αφυδάτωσης, υπότασης, πνευμονικής εμβολής, κακοήθους πλευριτικής συλλογής, κολπικής μαρμαρυγής και γαστρεντερικών συμπτωμάτων (κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος).

Ηπατική δυσλειτουργία

DTC

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης και PPE, και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης Βαθμού 3 ή 4, εξασθένισης, κόπωσης και υπασβεστιαϊμίας σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

HCC

Ασθενείς με βαθμολογία Child Pugh (CP) κατά την έναρξη ίση με 6 (περίπου το 20% των ασθενών στη μελέτη REFLECT) είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μειωμένης όρεξης, κόπωσης, πρωτεϊνουρίας, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ηπατικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τους ασθενείς με βαθμολογία CP κατά την έναρξη ίση με 5. Συμβάντα ηπατοτοξικότητας και αιμορραγίας παρουσιάστηκαν επίσης με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς με βαθμολογία CP ίση με 6 σε σύγκριση με τους ασθενείς με βαθμολογία CP ίση με 5.

Νεφρική δυσλειτουργία

DTC

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας, κόπωσης, στοματίτιδας, περιφερικού οιδήματος, θρομβοπενίας, αφυδάτωσης, παρατεταμένου διαστήματος QT, υποθυρεοειδισμού, υπονατριαιμίας, αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αίματος, πνευμονίας Βαθμού 3 ή 4 σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς είχαν επίσης υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νεφρικών αντιδράσεων και μια τάση προς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αντιδράσεων.

HCC

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης, υποθυρεοειδισμού, αφυδάτωσης, διάρροιας, μειωμένης όρεξης, πρωτεϊνουρίας και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν επίσης υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νεφρικών αντιδράσεων και αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων.

Ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg

DTC

Ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<60 kg) είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης PPE, πρωτεϊνουρίας, υπασβεστιαϊμίας και υπονατρίαϊμίας Βαθμού 3 ή 4, και μια τάση προς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μειωμένης όρεξης Βαθμού 3 ή 4.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες δόσεις της λενβατινίμης που μελετήθηκαν κλινικά ήταν 32 mg και 40 mg ανά ημέρα. Τυχαία σφάλματα αγωγής που οδηγούν σε εφάπαξ δόσεις των 40 έως 48 mg έχουν συμβεί σε κλινικές δοκιμές. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε αυτές τις δόσεις ήταν η υπέρταση, η ναυτία, η διάρροια, η κόπωση, η στοματίτιδα, η πρωτεϊνουρία, η κεφαλαλγία και η επιδείνωση της παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPE). Υπήρξαν επίσης αναφορές υπερδοσολογίας με λενβατινίμη που αφορούσαν εφάπαξ χορηγήσεις 6πλάσιες έως 10πλάσιες της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Αυτές οι περιπτώσεις σχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμης (δηλαδή, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια) ή ήταν χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπτώματα και Διαχείριση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με λενβατινίμη. Σε περίπτωση ύποπτης υπερδοσολογίας, η λενβατινίμη θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01XE29

Η λενβατινίμπη είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινάσεων που έχει δείξει κυρίως αντιαγγειογενετικές ιδιότητες in vitro και in vivo, και άμεση αναστολή της ανάπτυξης του όγκου παρατηρήθηκε επίσης σε in vitro μοντέλα.

Μηχανισμός δράσης

Η λενβατινίμπη αποτελεί αναστολέα των υποδοχέων κινάσης της τυροσίνης (RTK) που αναστέλλει εκλεκτικά τις δράσεις της κινάσης των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) και VEGFR3 (FLT4), επιπλέον με άλλους προ-αγγειογόνους και ογκογόνους σχετιζόμενους με την οδό RTKs, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων του παράγοντα ανάπτυξης ινοβλαστών (FGF), FGFR1, 2, 3 και 4, του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), PDGFR α , KIT και RET.

Επιπλέον, η λενβατινίμπη είχε εκλεκτική, άμεση αντιπολλαπλασιαστική δράση στις κυτταρικές σειρές ηπατοκυττάρων που εξαρτώνται από την ενεργοποιημένη σηματοδότηση FGFR, η οποία αποδίδεται στην αναστολή της σηματοδότησης FGFR από τη λενβατινίμπη.

Παρόλο που δεν μελετήθηκε απευθείας με τη λενβατινίμπη, ο μηχανισμός δράσης για υπέρταση θεωρείται ότι διαμεσολαβείται από την αναστολή του VEGFR2 σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Ομοίως, αν και δεν έχει μελετηθεί απευθείας, ο μηχανισμός δράσης για πρωτεϊνουρία θεωρείται ότι διαμεσολαβείται από τη μειορύθμιση των VEGFR1 και VEGFR2 στα ποδοκύτταρα του σπειράματος.

Ο μηχανισμός δράσης για υποθυρεοειδισμό δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο, διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς

Η μελέτη SELECT ήταν μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που διεξήχθη σε 392 ασθενείς με ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο, διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς με ανεξάρτητες, κεντρικά αναθεωρημένες, ακτινολογικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου εντός 12 μηνών (παράθυρο +1 μήνα) πριν την ένταξη. Ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο ορίστηκε ως μία ή περισσότερες μετρήσιμες βλάβες είτε με έλλειψη πρόσληψης ιωδίου ή με εξέλιξη παρά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI), ή με αθροιστική δράση του RAI > 600 mCi ή 22 GBq με την τελευταία δόση τουλάχιστον 6 μήνες πριν την εισαγωγή στη μελέτη. Η τυχαίοποίηση ήταν στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή (Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Άλλες), πριν τη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (οι ασθενείς μπορεί να έχουν λάβει 0 ή 1 πριν τη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία), και την ηλικία (≤ 65 ετών ή > 65 ετών). Το κύριο καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), όπως καθορίζεται από τυφλή ανεξάρτητη ραδιολογική επισκόπηση χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST) 1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα περιελάμβαναν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και τη συνολική επιβίωση. Οι ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου θα μπορούσαν να επιλέξουν τη λήψη θεραπείας με λενβατινίμπη κατά τη στιγμή της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της νόσου.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς με μετρήσιμη νόσο σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν 24 mg λενβατινίμπης μία φορά την ημέρα (n=261) ή εικονικό φάρμακο (n=131). Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα για αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας. Εκ των 392 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, το 76,3% δεν είχε λάβει προηγούμενες στοχευμένες VEGF/VEGFR θεραπείες, το 49,0% ήταν γυναίκες, το 49,7% ήταν Ευρωπαίοι και η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη. Ιστολογικά, το 66,1% είχε επιβεβαιωμένη διάγνωση θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς και το 33,9% είχε θυλακιδώδη καρκίνο του θυρεοειδούς, που περιελάμβανε κύτταρα Hürthle σε ποσοστό 14,8% και διαυγή κύτταρα σε ποσοστό 3,8%. Παρουσιάστηκαν μεταστάσεις στο 99% των ασθενών: πνεύμονες στο 89,3%, λεμφαδένες στο 51,5%, οστά στο 38,8%, ήπαρ στο 18,1%, υπεζωκότα στο 16,3% και εγκέφαλο στο 4,1%. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λειτουργική κατάσταση κατά ECOG της τάξης του 0. Το 42,1% είχε κατάσταση της τάξης του 1. Το 3,9% είχε κατάσταση πάνω από το 1. Η διάμεση αθροιστική δράση του RAI που χορηγήθηκε πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 350 mCi (12,95 GBq).

Μια στατιστικά σημαντική παράταση στην PFS αποδείχτηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,0001) (βλ. σχήμα 1). Η θετική επίδραση στην PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες της ηλικίας (άνω ή κάτω των 65 ετών), του φύλου, της φυλής, του ιστολογικού υποτύπου, της γεωγραφική περιοχής, καθώς και εκείνων που έλαβαν 0 ή 1 πριν τις στοχευμένες VEGF/VEGFR θεραπείες. Μετά την επιβεβαίωση της εξέλιξης της νόσου από ανεξάρτητη επισκόπηση, 109 ασθενείς (83,2%) που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε ανοικτή λενβατινίμπη κατά τη στιγμή της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας.

Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση [CR] συν μερική ανταπόκριση [PR]) με ανεξάρτητη ραδιολογική επισκόπηση ήταν σημαντικά (p<0,0001) υψηλότερο στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμπη (64,8%) από ό,τι στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (1,5%). Σε τέσσερα άτομα (1,5%) που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη επετεύχθη CR και 165 άτομα (63,2%) είχαν PR, ενώ κανένα άτομο που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο δεν είχε CR και 2 άτομα (1,5%), είχαν PR.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 2,8 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 2,0 (95% CI: 1,9, 3,5) μήνες. Ωστόσο, εκ των ασθενών που εμφάνισαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη λενβατινίμπη, στο 70,4% παρατηρήθηκε ανάπτυξη ανταπόκρισης στις ή εντός 30 ημερών υπό αγωγή με δόση 24 mg.

Η ανάλυση συνολικής επιβίωσης περιπλέχθηκε από το γεγονός ότι τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου είχαν την επιλογή αλλαγής σε ανοικτή λενβατινίμπη. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας κατά τη στιγμή της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας (HR=0,73, 95% CI: 0,50, 1,07, p=0,1032). Δεν επετεύχθη διάμεση OS για αμφοτέρους τις ομάδες της λενβατινίμπης και της αλλαγής του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με DTC

	Λενβατινίμπη N=261	Εικονικό φάρμακο N=131
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)^a		
Αριθμός εξελίξεων ή θανάτων (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Αναλογία κινδύνου (99% CI) ^{β,γ}	0,21 (0,14, 0,31)	
P-τιμή ^β	<0,0001	
Ασθενείς που είχαν λάβει 0 προηγούμενη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (%)		
Αριθμός εξελίξεων ή θανάτων	76	88
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	18,7 (16,4, NE)	3,6 (2,1, 5,3)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β,γ}	0,20 (0,14, 0,27)	
Ασθενείς που είχαν λάβει 1 προηγούμενη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (%)		
	66 (25,3)	27 (20,6)

Αριθμός εξελίξεων ή θανάτων	31	25
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	15,1 (8,8, NE)	3,6 (1,9, 3,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β,γ}	0,22 (0,12, 0,41)	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης^α		
Αριθμός αντικειμενικών ανταποκριθέντων (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
P-τιμή ^β	<0,0001	
Αριθμός πλήρων ανταποκρίσεων	4	0
Αριθμός μερικών ανταποκρίσεων	165	2
Διάμεσος χρόνος έως την αντικειμενική ανταπόκριση, ^δ μήνες (95% CI)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Διάρκεια ανταπόκρισης, ^δ μήνες, διάμεση (95% CI)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β,ε}	0,73 (0,50, 1,07)	
P-τιμή ^{β,ε}	0,1032	

CI, διάστημα εμπιστοσύνης, NE, δεν εκτιμήθηκε, OS, συνολική επιβίωση, PFS, επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RPSFT, μοντέλο βαθμολογικής διατήρησης διαρθρωτικών χρόνων αποτυχίας, VEGF/VEGFR, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας / υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα.

α: Ανεξάρτητη ραδιολογική επισκόπηση.

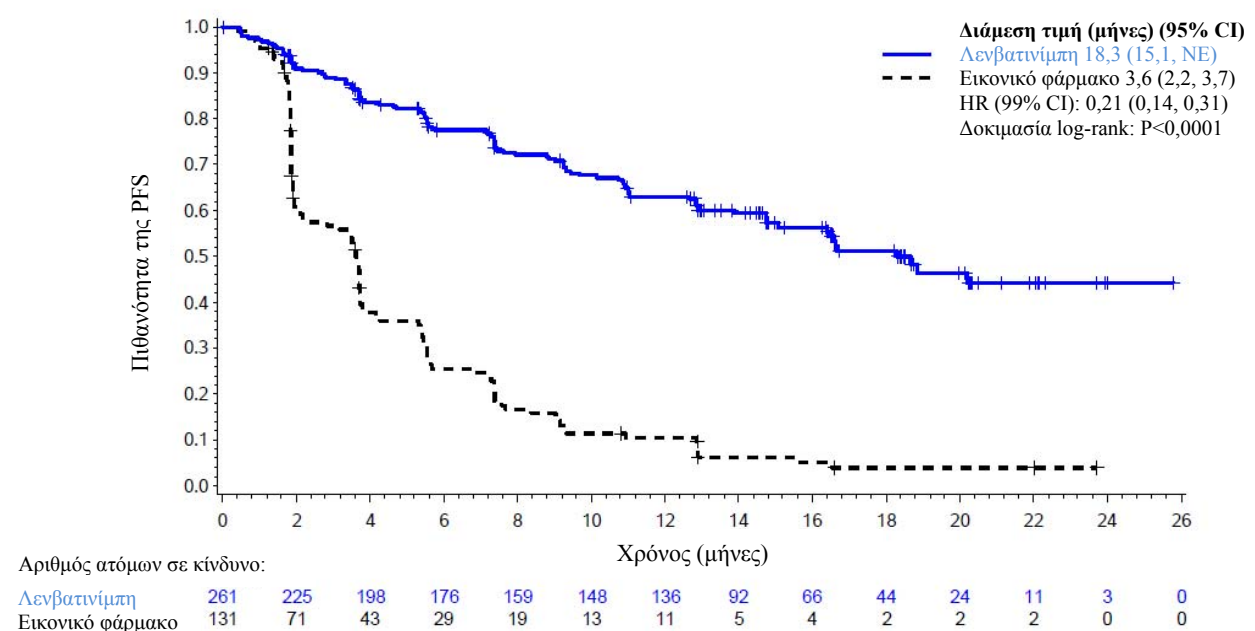
β: Στρωματοποιημένη ανά περιοχή (Ευρώπη έναντι Βόρειας Αμερικής έναντι Άλλων), ηλικιακή ομάδα (≤ 65 ετών έναντι >65 ετών) και προηγούμενη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (0 έναντι 1).

γ: Εκτιμάται με το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox.

δ: Εκτιμάται με τη μέθοδο Kaplan-Meier, το 95% CI κατασκευάστηκε με μια γενικευμένη μέθοδο Brookmeyer και Crowley σε ασθενείς με τη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση της πλήρους ανταπόκρισης ή της μερικής ανταπόκρισης.

ε: Μη προσαρμοσμένη για την επίδραση της αλλαγής.

Σχήμα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier της Επιβίωσης χωρίς Εξέλιξη της Νόσου - DTC



CI, διάστημα εμπιστοσύνης, NE, δεν εκτιμήθηκε.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λενβατινίμης έχει αξιολογηθεί σε μια διεθνή, πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (REFLECT) σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).

Συνολικά, 954 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στη λήψη είτε λενβατινίμης (12 mg [σωματικό βάρος κατά την έναρξη ≥ 60 kg] ή 8 mg [σωματικό βάρος κατά την έναρξη < 60 kg]) από στόματος μία φορά την ημέρα είτε σοραφενίμη 400 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα.

Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για συμμετοχή εάν είχαν κατάσταση ηπατικής λειτουργίας κατηγορίας A κατά Child-Pugh και κατάσταση απόδοσης κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 0 ή 1. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία για προχωρημένο/μη εξαιρέσιμο HCC ή οποιαδήποτε πρώιμη αντι-VEGF θεραπεία αποκλείονταν. Οι βλάβες-στόχοι που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με ακτινοθεραπεία ή τοποπεριοχική θεραπεία έπρεπε να παρουσιάζουν ακτινολογικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου. Οι ασθενείς όπου η κατάληψη του ήπατος ήταν $\geq 50\%$, υπήρχε σαφής διήθηση του χοληφόρου πόρου ή κυρίου κλάδου της πυλαίας φλέβας (Vp4) κατά την απεικόνιση αποκλείονταν επίσης.

- Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων: λενβατινίμης και σοραφενίμης και παρουσιάζονται παρακάτω και για τους 954 τυχαιοποιημένους ασθενείς:
- Διάμεση ηλικία: 62 έτη
- Άντρες: 84%
- Λευκοί: 29%, Ασιάτες: 69%, Μαύροι ή Αφροαμερικανοί: 1,4%
- Σωματικό βάρος: < 60 kg – 31%, 60-80 kg – 50%, > 80 kg – 19%
- Κατάσταση απόδοσης κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG PS) 0: 63%, ECOG PS 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Αιτιολογία: Ηπατίτιδα B (50%), Ηπατίτιδα C (23%), αλκοόλ (6%)
- Απουσία μακροσκοπικής διήθησης της πυλαίας φλέβας (MPVI): 79%
- Απουσία MPVI, εξωηπατική εξάπλωση του όγκου (extra-hepatic tumour spread, EHS) ή και τα δύο: 30%
- Υποκείμενη κίρρωση (από ανεξάρτητη απεικονιστική επισκόπηση): 75%
- Σταδίου B καρκίνος του ήπατος κατά την κλινική της Βαρκελώνης (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC): 20%, σταδίου C BCLC: 80%
- Προηγούμενες θεραπείες: ηπατεκτομή (28%), ακτινοθεραπεία (11%), τοποπεριοχικές θεραπείες συμπεριλαμβανομένου του ενδαρτηριακού (χημειο)εμβολισμού (52%), της κατάλυσης με ραδιοσυχνότητες (21%) και της διαδερμικής ένεσης αιθανόλης (4%)

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS). Η λενβατινίμη ήταν μη κατώτερη όσον αφορά την OS σε σχέση με τη σοραφενίμη με HR = 0,92 [95% CI (0,79, 1,06)] και διάμεση OS 13,6 μηνών έναντι 12,3 μηνών (βλ. Πίνακα 7 και Σχήμα 2). Τα αποτελέσματα για τα υποκατάστατα τελικά σημεία (PFS και ORR) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 παρακάτω.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη REFLECT στο HCC

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Αναλογία κινδύνου ^{α,β} (95% CI)	P-τιμή ^δ	Διάμεση τιμή (95% CI) ^ε	
			Λενβατινίμη (N= 478)	Σοραφενίμη (N=476)
OS	0,92 (0,79,1,06)	NA	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
PFS ^ζ (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Ποσοστά (95% CI)	
ORR ^{γ,στ,ζ} (mRECIST)	NA	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 13 Νοεμβρίου 2016.

α Η αναλογία κινδύνου είναι για τη λενβατινίμη έναντι της σοραφενίμης, με βάση ένα μοντέλο Cox που περιελάμβανε την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

β Στρωματοποιημένη ανά περιοχή (Περιοχή 1: Ασία-Ειρηνικός, Περιοχή 2: Δυτικός κόσμος), μακροσκοπική διήθηση πυλαίας φλέβας ή εξωηπατική εξάπλωση ή και τα δύο (ναι, όχι), ECOG PS (0, 1) και σωματικό βάρος (<60 kg, ≥60 kg).

γ Τα αποτελέσματα βασίζονται σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις.

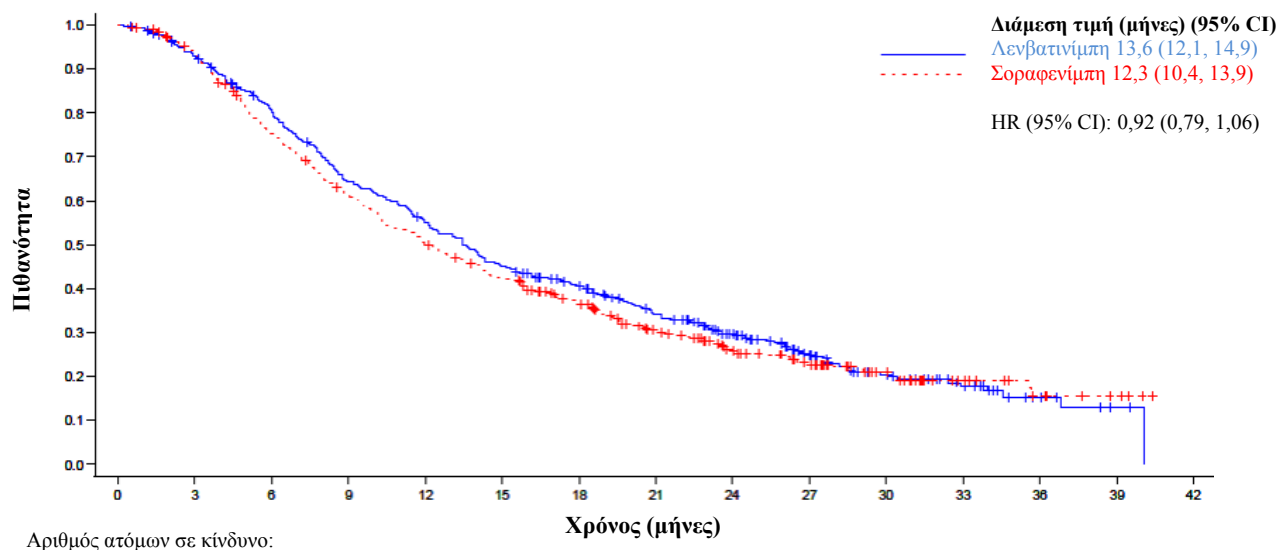
δ P-τιμή για τη δοκιμασία ανωτερότητας της λενβατινίμης έναντι της σοραφενίμης.

ε Τα τεταρτημόρια υπολογίζονται με τη μέθοδο Kaplan-Meier και τα 95% CI υπολογίζονται με τη γενικευμένη μέθοδο Brookmeyer και Crowley

στ Ποσοστό ανταπόκρισης (πλήρης ή μερική ανταπόκριση)

ζ Σύμφωνα με την αναδρομική ανάλυση της ανεξάρτητης ραδιολογικής επισκόπησης Η διάμεση διάρκεια της αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 7,3 (95%CI 5,6, 7,4) μήνες στο σκέλος της λενβατινίμης και 6,2 (95%CI 3,7, 11,2) μήνες στο σκέλος της σοραφενίμης.

Σχήμα 2 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier - HCC



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

Λενβατινίμη	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Σοραφενίμη	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων = 13 Νοεμβρίου 2016.
2. Όριο μη κατωτερότητας για την αναλογία κινδύνου (HR: λενβατινίμη έναντι σοραφενίμης = 1,08).

3. Οι διάμεσες τιμές υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI κατασκευάστηκε με τη γενικευμένη μέθοδο Brookmeyer και Crowley.
4. Η HR εκτιμήθηκε με το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox, με τη θεραπεία ως ανεξάρτητη μεταβλητή και στρωματοποιημένη ανά παράγοντες στρωματοποίησης IxRS. Η μέθοδος Efron χρησιμοποιήθηκε για τις ισότιμες παρατηρήσεις.
5. + = λογοκριμένες παρατηρήσεις.

Στις αναλύσεις υποομάδων βάσει των παραγόντων στρωματοποίησης (παρουσία ή απουσία MPVI ή EHS ή και των δύο, ECOG PS 0 ή 1, BW <60 kg ή ≥60 kg και περιοχή), η HR ήταν σταθερά ευνοϊκή για τη λενβατινίμη έναντι της σοραφενίμης, με εξαίρεση την περιοχή του Δυτικού κόσμου [HR 1,08 (95% CI 0,82, 1,42)], τους ασθενείς χωρίς EHS [HR 1,01 (95% CI 0,78, 1,30)] και τους ασθενείς χωρίς MPVI, EHS ή και τα δύο [HR 1,05 (0,79, 1,40)]. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων υποομάδων θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5,7 μήνες (Q1: 2,9, Q3: 11,1) στο σκέλος της λενβατινίμης και 3,7 μήνες (Q1: 1,8, Q3: 7,4) στο σκέλος της σοραφενίμης.

Και στα δύο σκέλη θεραπείας της μελέτης REFLECT, η διάμεση OS ήταν περίπου 9 μήνες μεγαλύτερη σε ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει αντικαρκινική αγωγή μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει. Στο σκέλος της λενβατινίμης, η διάμεση OS ήταν 19,5 μήνες (95% CI: 15,7, 23,0) για ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει αντικαρκινική αγωγή μετά τη θεραπεία (43%) και 10,5 μήνες (95% CI: 8,6, 12,2) για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει. Στο σκέλος της σοραφενίμης, η διάμεση OS ήταν 17,0 μήνες (95% CI: 14,2, 18,8) για ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει αντικαρκινική αγωγή μετά τη θεραπεία (51%) και 7,9 μήνες (95% CI: 6,6, 9,7) για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει. Η διάμεση OS ήταν μεγαλύτερη κατά περίπου 2,5 μήνες στο σκέλος της λενβατινίμης σε σύγκριση με το σκέλος της σοραφενίμης και στις δύο υποομάδες ασθενών (με ή χωρίς αντικαρκινική αγωγή μετά τη θεραπεία).

Παράταση του διαστήματος QT

Μια εφάπαξ δόση των 32 mg λενβατινίμης δεν παρέτεινε το διάστημα QT/QTc με βάση τα αποτελέσματα από μια ενδεδειγμένη μελέτη του διαστήματος QT σε υγιείς εθελοντές, ωστόσο, έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT/QTc σε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μιας μελέτης με τη λενβατινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του ανθεκτικού στο ραδιενεργό ιώδιο, διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς και έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λενβατινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Έχουν μελετηθεί παράμετροι φαρμακοκινητικής της λενβατινίμης σε υγιή ενήλικα άτομα, ενήλικα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική δυσλειτουργία και συμπαγείς όγκους.

Απορρόφηση

Η λενβατινίμη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση με το t_{max} να παρατηρείται συνήθως από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση. Η τροφή δεν επηρεάζει τον βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει τον ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα καθυστερούν κατά 2 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει καθοριστεί στον άνθρωπο. Ωστόσο, δεδομένα από μια μελέτη ισοζυγίου βάρους υποδηλώνουν ότι

είναι της τάξης του 85%. Η λενβατινίμπη παρουσίασε καλή βιοδιαθεσιμότητα από στόματος σε σκυλιά (70,4%) και πιθήκους (78,4%).

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της λενβατινίμπης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή και κυμάνθηκε από 98% έως 99% (0,3 - 30 μg/mL, μεσυλική). Αυτή η δέσμευση ήταν κυρίως στη λευκωματίνη με ήσσονος σημασίας δέσμευση στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη γ-σφαιρίνη.

In vitro, η αναλογία συγκέντρωσης αίματος προς πλάσμα της λενβατινίμπης κυμάνθηκε από 0,589 έως 0,608 (0,1 - 10 μg/mL, μεσυλική).

Η λενβατινίμπη αποτελεί υπόστρωμα της P-gr και της BCRP. Η λενβατινίμπη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ή της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων BSEP.

Σε ασθενείς, ο διάμεσος φαινομενικός όγκος κατανομής (Vz/F) της πρώτης δόσης κυμάνθηκε από 50,5 L έως 92 L και ήταν γενικά σύμφωνος για όλες τις ομάδες δόσης από 3,2 mg έως 32 mg. Ο ανάλογος διάμεσος φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (Vz/F_{ss}) ήταν επίσης γενικά σύμφωνος και κυμάνθηκε από 43,2 L έως 121 L.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, το κυτόχρωμα P450 3A4 αποδείχθηκε ως η κύρια ισομορφή (>80%) που συμμετέχει στο μεταβολισμό με τη διαμεσολάβηση του P450 της λενβατινίμπης. Ωστόσο, *in vivo* δεδομένα έδειξαν ότι οι οδοί χωρίς τη διαμεσολάβηση του P450 συνέβαλαν σε σημαντικό ποσοστό του συνολικού μεταβολισμού της λενβατινίμπης. Συνεπώς, *in vivo*, επαγωγείς και αναστολείς του CYP 3A4 είχαν ελάχιστη επίδραση στην έκθεση της λενβατινίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, η διμεθυλιωμένη μορφή της λενβατινίμπης (M2) προσδιορίστηκε ως ο κύριος μεταβολίτης. Οι M2' και M3', οι κύριοι μεταβολίτες στα ανθρώπινα κόπρανα, σχηματίστηκαν από τον M2 και τη λενβατινίμπη, αντίστοιχα, μέσω της αλδεύδο-οξειδάσης.

Σε δείγματα πλάσματος που συλλέχθηκαν έως και 24 ώρες μετά τη χορήγηση, η λενβατινίμπη αποτελούσε το 97% της ραδιενέργειας σε ραδιοχρωματογραφήματα πλάσματος ενώ ο M2 μεταβολίτης αντιπροσώπευε ένα πρόσθετο 2,5%. Με βάση την AUC_(0-inf), η λενβατινίμπη αντιπροσώπευε το 60% και 64% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα και το αίμα, αντίστοιχα.

Δεδομένα από μια ανάλυση ισοζυγίου ανθρώπινου βάρους/αποβολής δείχνουν ότι η λενβατινίμπη μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο προσδιορίστηκαν ως η οξείδωση από την αλδεύδο-οξειδάση, η διμεθυλίωση μέσω του CYP3A4, η σύζευξη γλουταθειόνης με απαλοιφή της Ο-αρυλο-ομάδας (χλωροφαινυλ-ομάδα) και συνδυασμοί αυτών των οδών ακολουθούμενες από περαιτέρω βιομετασχηματισμούς (π.χ., γλυκουρονιδίωση, υδρόλυση της ομάδας της γλουταθειόνης, αποικοδόμηση της ομάδας της κυστεΐνης και ενδομοριακές αναδιατάξεις της συζυγούς κυστεΐνυλογλυκίνης και κυστεΐνης με επακόλουθο διμερισμό). Αυτές οι *in vivo* μεταβολικές οδοί ευθυγραμμίζονται με τα δεδομένα που παρέχονται από τις *in vitro* μελέτες που χρησιμοποιούν ανθρώπινα βιοϋλικά.

In vitro μελέτες μεταφοράς

Για τους ακόλουθους μεταφορείς, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 και BSEP, αποκλείστηκε κλινικά σημαντική αναστολή με βάση μια αποκοπή IC₅₀> 50 × C_{max,unbound}.

Η λενβατινίμπη έδειξε ελάχιστη ή καμία ανασταλτική δράση προς τις δραστηριότητες μεταφοράς με τη διαμεσολάβηση της P-gr και της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε καμία επαγωγή της έκφρασης της mRNA P-gr.

Η λενβατινίμη έδειξε ελάχιστη ή καμία ανασταλτική επίδραση στο OATP1B3 και το MATE2-K. Η λενβατινίμη αναστέλλει ασθενώς το MATE1. Στο κυττόςολιο ανθρώπινου ήπατος, η λενβατινίμη δεν ανέστειλε τη δραστηριότητα της αλδεϋδο-οξειδάσης.

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται διεκθετικά μετά τη C_{max} . Η μέση τελική εκθετική ημίσεια ζωής της λενβατινίμης είναι περίπου 28 ώρες.

Μετά τη χορήγηση ραδιοεπισημασμένης λενβατινίμης σε 6 ασθενείς, με συμπαγείς όγκους, περίπου τα δύο τρίτα και το ένα τέταρτο της ραδιοεπισημάνσης αποβλήθηκαν στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο M3 μεταβολίτης ήταν η κύρια προσδιοριζόμενη ουσία στα απεκκρίματα (~17% της δόσης), ακολουθούμενος από τον M2' (~11% της δόσης) και τον M2 (~4,4% της δόσης).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Αναλογικότητα δόσης και συσσώρευση

Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους στους οποίους χορηγήθηκαν εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις λενβατινίμης μία φορά την ημέρα, η έκθεση στη λενβατινίμη (C_{max} και AUC) αυξήθηκε σε άμεση αναλογία προς τη χορηγούμενη δόση για όλο το εύρος των 3,2 έως 32 mg μία φορά την ημέρα. Ο δείκτης Rac σε ασθενείς με HCC με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιος με αυτόν που αναφέρεται για άλλους συμπαγείς όγκους.

Η λενβατινίμη εμφανίζει ελάχιστη συσσώρευση σε σταθερή κατάσταση. Πάνω από αυτό το εύρος, ο διάμεσος δείκτης συσσώρευσης (Rac) κυμάνθηκε από 0,96 (20 mg) έως 1,54 (6,4 mg).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λενβατινίμης μετά από εφάπαξ δόση των 10 mg αξιολογήθηκε με 6 άτομα καθένα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και Child-Pugh B, αντίστοιχα). Μια δόση των 5 mg αξιολογήθηκε σε 6 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Οκτώ υγιή, δημογραφικά ταιριασμένα άτομα χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες και έλαβαν δόση των 10 mg. Η έκθεση της λενβατινίμης, με βάση τα δεδομένα των AUC_{0-t} και AUC_{0-inf} προσαρμοσμένης δόσης, ήταν 119%, 107% και 180% της κανονικής για άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Είναι άγνωστο αν υπάρχει αλλαγή στη δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Βλ. παράγραφο 4.2 για σύσταση δοσολογίας.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για ασθενείς με HCC και κατηγορία Child-Pugh B (μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lenvima στη βασική δοκιμή) και δεν υπάρχουν καθόλου διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με HCC και κατηγορία Child Pugh C (σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία). Η λενβατινίμη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και η έκθεση μπορεί να είναι αυξημένη σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Η διάμεση ημίσεια ζωής ήταν συγκρίσιμη σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε εκείνα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και κυμάνθηκε από 26 ώρες έως 31 ώρες. Το ποσοστό της δόσης της λενβατινίμης που αποβάλλεται στα ούρα ήταν χαμηλό σε όλες τις ομάδες (<2,16% σε όλες τις ομάδες θεραπείας).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λενβατινίμης μετά από εφάπαξ δόση των 24 mg αξιολογήθηκε με 6 άτομα καθένα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, και συγκρίθηκε με 8 υγιή, δημογραφικά ταιριασμένα άτομα. Δεν μελετήθηκαν άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Η έκθεση της λενβατινίμης, με βάση τα δεδομένα της AUC_{0-inf} , ήταν 101%, 90%, και 122% της κανονικής για άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Είναι άγνωστο αν υπάρχει αλλαγή στη δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Βλ. παράγραφο 4.2 για σύσταση δοσολογίας.

Ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, φυλή

Με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των ασθενών που έλαβαν έως και 24 mg λενβατινίμης μία φορά την ημέρα, η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος και η φυλή (Ιάπωνες έναντι άλλων, Καυκάσιοι έναντι άλλων) δεν είχαν καμία σημαντική επίδραση στην κάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν μελετηθεί παιδιατρικοί ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (έως και 39 εβδομάδες), η λενβατινίμη προκάλεσε τοξικολογικές αλλαγές σε διάφορα όργανα και ιστούς, σχετιζόμενες με τις αναμενόμενες φαρμακολογικές δράσεις της λενβατινίμης, συμπεριλαμβανομένης της σπειραματοπάθειας, της υποκυτταρικότητας των όρχεων, της ατρησίας των ωοθυλακίων της ωοθήκης, των αλλαγών του γαστρεντερικού σωλήνα, των αλλαγών των οστών, των αλλαγών στα επινεφρίδια (αρουραίοι και σκύλοι) και τις αρτηρίες (αρτηριακή ινδοειδή νέκρωση, έσω εκφύλιση ή αιμορραγία) των βλαβών σε αρουραίους, σκύλους και κυνομολόγους πιθήκους. Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινάσης που σχετίζονται με σημεία ηπατοτοξικότητας, παρατηρήθηκαν επίσης σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Παρατηρήθηκε αναστρεψιμότητα των τοξικολογικών αλλαγών στο τέλος μιας περιόδου αποκατάστασης διάρκειας 4 εβδομάδων, σε όλα τα είδη ζώων που ερευνήθηκαν.

Γονοτοξικότητα

Η λενβατινίμη δεν ήταν γονοτοξική.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λενβατινίμη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με τη λενβατινίμη σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης στη γονιμότητα. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν αλλαγές των όρχεων (υποκυτταρικότητα του σπερματικού επιθηλίου) και των ωοθηκών (ατρησία των ωοθυλακίων) σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα σε εκθέσεις 11 έως 15 φορές (αρουραίοι) ή 0,6 έως 7 φορές (πίθηκοι) μεγαλύτερες από την αναμενόμενη κλινική έκθεση (με βάση την AUC) στη μέγιστη ανεκτή ανθρώπινη δόση. Αυτά τα ευρήματα ήταν αναστρέψιμα στο τέλος μιας περιόδου αποκατάστασης διάρκειας 4 εβδομάδων.

Η χορήγηση της λενβατινίμης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε εμβρυϊκή θνησιμότητα και τερατογένεση σε αρουραίους (εξωτερικές και σκελετικές εμβρυϊκές ανωμαλίες) σε εκθέσεις κάτω της κλινικής έκθεσης (με βάση την AUC) στη μέγιστη ανεκτή ανθρώπινη δόση, και σε κουνέλια (εξωτερικές, σπλαχνικές ή σκελετικές εμβρυϊκές ανωμαλίες) με βάση την επιφάνεια σώματος, mg/m^2 στη μέγιστη ανεκτή ανθρώπινη δόση. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η λενβατινίμη έχει ενδεχόμενη τερατογόνο δράση, πιθανόν σχετιζόμενη με τη φαρμακολογική δράση της λενβατινίμης ως αντιαγγειογενετικός παράγοντας.

Η λενβατινίμη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται στο γάλα των αρουραίων.

Μελέτες τοξικότητας σε νεαρά ζώα

Η θνησιμότητα ήταν η δόσοπεριοριστική τοξικότητα σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους η δοσολογία ξεκίνησε την ημέρα (PND) 7 ή PND21 μετά τον τοκετό και παρατηρήθηκε σε εκθέσεις που ήταν, αντίστοιχα, 125- ή 12 φορές μικρότερες σε σύγκριση με την έκθεση στην οποία παρατηρήθηκε

θνησιμότητα σε ενήλικους αρουραίους, υποδηλώνοντας μια αυξανόμενη ευαισθησία στην τοξικότητα με τη μείωση της ηλικίας. Ως εκ τούτου, η θνησιμότητα μπορεί να αποδοθεί σε επιπλοκές που σχετίζονται με πρωτοπαθείς βλάβες του δωδεκαδακτύλου με δυνητική συνεισφορά από πρόσθετες τοξικότητες σε ανώριμα όργανα στόχους.

Η τοξικότητα της λενβατινίμης ήταν πιο σημαντική σε νεότερους αρουραίους (η δοσολογία ξεκίνησε την ημέρα PND7) σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους η δοσολογία ξεκίνησε την ημέρα PND21, και η θνησιμότητα και μερικές τοξικότητες παρατηρήθηκαν νωρίτερα στους νεαρούς αρουραίους στα 10 mg/kg σε σύγκριση με τους ενήλικους αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο επίπεδο δόσης. Επιβράδυνση στην ανάπτυξη, δευτεροπαθής καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη, καθώς και βλάβες που αποδίδονται στις φαρμακολογικές επιδράσεις (κοπτήρες, μηριαίο οστό [ανάπτυξη της επιφυσιακής πλάκας], νεφροί, επινεφρίδια και δωδεκαδάκτυλο) παρατηρήθηκαν επίσης σε νεαρούς αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Ασβέστιο ανθρακικό

Μαννιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Τάλκης

Κέλυφος καψακίου

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Καλίου υδροξείδιο

Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC/αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια. Κάθε κουτί περιέχει 30 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οι φροντιστές δεν θα πρέπει να ανοίγουν το καψάκιο, για να αποφεύγεται η επαναλαμβανόμενη έκθεση στο περιεχόμενο του καψακίου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai Europe Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Herts AL10 9SN
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1002/001
EU/1/15/1002/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Eisai Manufacturing Ltd
European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai Europe Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts AL10 9SN
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1002/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

LENVIMA 4 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai Europe Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg λενβατινίμπης (ως μεσυλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai Europe Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts AL10 9SN
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1002/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

LENVIMA 10 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai Europe Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια λενβατινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το LENVIMA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το LENVIMA
3. Πώς να πάρετε το LENVIMA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το LENVIMA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το LENVIMA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το LENVIMA

Το LENVIMA είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λενβατινίμπη. Χρησιμοποιείται από μόνο του για τη θεραπεία του προοδευτικού ή προχωρημένου καρκίνου του θυρεοειδούς σε ενήλικες όταν η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο δεν έχει βοηθήσει στο να σταματήσει η εξέλιξη της νόσου.

Το LENVIMA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ήπατος (*ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*) σε ενήλικες οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με κάποιο άλλο αντικαρκινικό φάρμακο που μεταφέρεται με την κυκλοφορία του αίματος. Οι άνθρωποι παίρνουν LENVIMA όταν ο καρκίνος του ήπατός τους έχει εξαπλωθεί και δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

Πώς λειτουργεί το LENVIMA

Το LENVIMA αναστέλλει τη δράση των πρωτεϊνών που ονομάζονται υποδοχείς κινασών της τυροσίνης (RTKs), που εμπλέκονται στην ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων που παρέχουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στα κύτταρα και τα βοηθούν να εξελιχθούν. Αυτές οι πρωτεΐνες μπορούν να εμφανιστούν σε μεγάλες ποσότητες σε καρκινικά κύτταρα, και αναστέλλοντας τη δράση τους το LENVIMA μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό με τον οποίο τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και εξελίσσεται ο όγκος, και να βοηθήσει στη διακοπή της παροχής αίματος που χρειάζεται ο καρκίνος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το LENVIMA

Μην πάρετε το LENVIMA:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λενβατινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση θηλασμού (βλ. την παράγραφο παρακάτω «Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το LENVIMA εάν:

- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. την παράγραφο παρακάτω «Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός»)
- έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων ή εγκεφαλικού επεισοδίου
- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία
- χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας μπορεί να μελετήσει το ενδεχόμενο να σταματήσει το LENVIMA αν πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, καθώς το LENVIMA μπορεί να επηρεάσει την επούλωση τραυμάτων. Η λήψη του LENVIMA μπορεί να ξεκινήσει και πάλι αφού διαπιστωθεί η επαρκής επούλωση τραυμάτων.
- είστε ηλικίας άνω των 75 ετών
- ανήκετε σε μια εθνοτική ομάδα εκτός των Λευκών ή των Ασιατών
- έχετε βάρος μικρότερο των 60 kg
- έχετε ιστορικό μη φυσιολογικών συνδέσεων (γνωστά ως συρίγγια) μεταξύ διαφορετικών οργάνων στο σώμα ή από ένα όργανο στο δέρμα

Πριν να πάρετε το LENVIMA, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει ορισμένες εξετάσεις, για παράδειγμα να ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση και την ηπατική ή νεφρική σας λειτουργία για να διαπιστώσει εάν έχετε χαμηλά επίπεδα αλατιού και υψηλά επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα σας.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μαζί σας και θα αποφασίσει εάν μπορεί να χορηγηθεί LENVIMA. Μπορεί να χρειαστείτε να λάβετε πρόσθετη θεραπεία με άλλα φάρμακα, να πάρετε χαμηλότερη δόση του LENVIMA ή να λάβετε επιπλέον φροντίδα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν δεν είστε σίγουρος, απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το LENVIMA.

Παιδιά και έφηβοι

Το LENVIMA δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Οι επιδράσεις του LENVIMA σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και LENVIMA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά σκευάσματα και φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Αν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, καθώς και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επειδή δεν είναι γνωστό εάν το LENVIMA μπορεί να μειώσει τη δράση του από στόματος αντισυλληπτικού, αν αυτό αποτελεί την κανονική σας μέθοδο αντισύλληψης, θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι προσθέτετε επίσης μια μέθοδο φραγμού όπως το καπάκι ή τα προφυλακτικά αν έχετε σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LENVIMA.

- Μην πάρετε LENVIMA αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας.
- Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με LENVIMA, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί.
- Μην θηλάζετε αν παίρνετε το LENVIMA. Ο λόγος είναι ότι το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το LENVIMA μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών. Αποφύγετε την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών αν αισθάνεστε ζάλη ή κούραση.

3. Πώς να πάρετε το LENVIMA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Καρκίνος του θυρεοειδούς

- Η συνιστώμενη δόση του LENVIMA είναι συνήθως 24 mg μία φορά την ημέρα (2 καψάκια των 10 mg και 1 καψάκιο των 4 mg).
- Αν έχετε σοβαρά ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα η συνιστώμενη δόση είναι 14 mg μία φορά την ημέρα (1 καψάκιο των 10 mg και 1 καψάκιο των 4 mg).
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας αν έχετε προβλήματα με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Καρκίνος του ήπατος

- Η συνιστώμενη δόση του LENVIMA εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας όταν ξεκινήσετε για πρώτη φορά τη θεραπεία. Η δόση είναι συνήθως 12 mg μία φορά την ημέρα (3 καψάκια των 4 mg) εάν το βάρος σας είναι 60 kg ή μεγαλύτερο και 8 mg μία φορά την ημέρα (2 καψάκια των 4 mg) εάν το βάρος σας είναι κάτω από 60 kg.
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας εάν παρουσιάσετε προβλήματα με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Μπορείτε να πάρετε τα καψάκια με ή χωρίς τροφή.
- Να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό ή διαλυμένα. Για να τα διαλύσετε, χύστε μια κουταλιά της σούπας νερό ή χυμό μήλου σε ένα μικρό ποτήρι και βάλτε τα καψάκια στο υγρό χωρίς να τα σπάσετε ή να τα συνθλίψετε. Αφήστε τα για τουλάχιστον 10 λεπτά και κατόπιν ανακατέψτε για τουλάχιστον 3 λεπτά για να διαλύσετε τα περιβλήματα των καψακίων. Πιείτε το μείγμα. Αφού το πιείτε, προσθέστε την ίδια ποσότητα νερού ή χυμού μήλου, ανακατέψτε και πιείτε το.
- Να παίρνετε τα καψάκια περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Οι φροντιστές δεν θα πρέπει να ανοίγουν τα καψάκια για να αποφεύγουν την έκθεση στο περιεχόμενο του καψακίου.

Για πόσο διάστημα να παίρνετε το LENVIMA

Συνήθως θα συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο για όσο διάστημα έχετε όφελος.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση LENVIMA από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση LENVIMA από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το LENVIMA

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις ταυτόχρονα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Οι ενέργειες που πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που ξεχάσατε να πάρετε τη δόση σας εξαρτώνται από τον χρόνο που απομένει μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Αν απομένουν 12 ή περισσότερες ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας: πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.
- Αν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας: παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειασθείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- αίσθημα μουδιάσματος ή αδυναμίας στη μία πλευρά του σώματός σας, σοβαρός πονοκέφαλος, σπασμοί, σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία, αλλαγές στην όραση ή αίσθημα ζάλης - αυτά μπορεί να είναι σημεία ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας ή η επίδραση στον εγκέφαλό σας μιας σοβαρής αύξησης στην αρτηριακή πίεση.
- πόνος στο θώρακα ή πίεση, πόνος στους βραχίονες, την πλάτη, τον αυχένα ή το σαγόι σας, λαχάνιασμα, γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, βήχας, γαλαζωπό χρώμα στα χείλη ή τα δάχτυλα, αίσθημα μεγάλης κόπωσης - αυτά μπορεί να είναι σημεία ενός καρδιακού προβλήματος ή ενός θρόμβου αίματος στον πνεύμόνά σας.
- σοβαρός πόνος στην κοιλιά σας (κοιλιακή χώρα) - αυτό μπορεί να οφείλεται σε μια τρύπα στον τοίχο του εντέρου σας ή ένα συρίγγιο (μια τρύπα στο έντερό σας που συνδέεται μέσω ενός περάσματος που προσομοιάζει με σωλήνα με ένα άλλο σημείο του σώματος ή του δέρματός σας).
- μαύρα σαν πίσσα ή αιματηρά κόπρανα, ή βήχας με αίμα - αυτά μπορεί να είναι σημεία αιμορραγίας μέσα στο σώμα σας.
- κίτρινο δέρμα ή κιτρίνισμα του άσπρου τμήματος των ματιών (ίκτηρος) ή υπνηλία, σύγχυση, κακή συγκέντρωση - αυτά μπορεί να είναι σημεία ηπατικών προβλημάτων.
- διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας και αδιαθεσία - αυτές είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να γίνουν σοβαρές αν σας προκαλέσουν αφυδάτωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει φάρμακα για να ελαττώσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- απώλεια όρεξης ή σωματικού βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας και αδιαθεσία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσκολία στην πέψη
- αίσθημα μεγάλης κούρασης ή αδυναμίας
- βραχνή φωνή
- πρήξιμο ποδιών
- εξάνθημα
- ξηροστομία, πόνος ή φλεγμονή στο στόμα, περίεργη αίσθηση της γεύσης
- πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες
- αίσθημα ζάλης

- απώλεια μαλλιών
- αιμορραγία (πιο συχνά αιμορραγία από τη μύτη, αλλά επίσης και άλλους τύπους αιμορραγίας, όπως αίμα στα ούρα, μώλωπες, αιμορραγία από τα ούλα ή το τοίχωμα του εντέρου)
- πρόβλημα στον ύπνο
- αλλαγές στις εξετάσεις ούρων για πρωτεΐνη (υψηλή) και ουρολοιμώξεις (αυξημένη συχνότητα ούρησης και πόνος στην αποβολή ούρων)
- πονοκέφαλος και πόνος στην πλάτη
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο του δέρματος στα χέρια και τα πόδια (σύνδρομο χεριών-ποδιών)
- υποδραστήριοι θυρεοειδείς (κούραση, αύξηση του βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου, ξηροδερμία)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα καλίου (χαμηλά) και τα επίπεδα ασβεστίου (χαμηλά)
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για την ηπατική λειτουργία
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορεί να οδηγήσουν σε μώλωπες και δυσκολία στην επούλωση πληγών

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- αίσθημα παλμών της καρδιάς
- ξηροδερμία, πάχυνση και κνησμός δέρματος
- αίσθημα φουσκώματος ή ύπαρξη υπερβολικών αερίων
- καρδιακά προβλήματα ή θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες (δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο θώρακα) ή άλλα όργανα
- ηπατική ανεπάρκεια
- υπνηλία, σύγχυση, κακή συγκέντρωση, απώλεια συνείδησης που μπορεί να είναι σημεία ηπατικής ανεπάρκειας
- αίσθημα αδιαθεσίας
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- συρίγγιο πρωκτού (ένα μικρό κανάλι που σχηματίζεται μεταξύ του πρωκτού και του περιβάλλοντος δέρματος)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για το μαγνήσιο αίματος (χαμηλά), τη χοληστερόλη (υψηλή) και τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (υψηλή)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για νεφρική λειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια
- αύξηση στη λιπάση και την αμυλάση (ένζυμα που εμπλέκονται στην πέψη)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- επώδυνη λοίμωξη ή ερεθισμός κοντά στον πρωκτό
- παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- βλάβη στο ήπαρ
- έντονος πόνος στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιάς (κοιλιακή χώρα) που μπορεί να σχετίζεται με πυρετό, ρίγη, ναυτία και έμετο (έμφρακτο σπληνός)
- φλεγμονή του παγκρέατος
- προβλήματα στην επούλωση τραυμάτων
- βαρύς πόνος στην πλάτη, τον θώρακα ή την κοιλιά, που συσχετίζεται με διαχωρισμό του τοιχώματος της αορτής και εσωτερική αιμορραγία

Μη γνωστές (οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από την κυκλοφορία στην αγορά του LENVIMA αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους δεν είναι γνωστή)

- άλλοι τύποι συρίγγιων (μια μη φυσιολογική σύνδεση μεταξύ διαφορετικών οργάνων του σώματος ή μεταξύ του δέρματος και μιας υποκείμενης δομής όπως ο λαιμός και η τραχεία). Τα συμπτώματα εξαρτώνται από τη θέση που βρίσκεται το συρίγγιο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα όπως βήχα κατά την κατάποση.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το LENVIMA

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά την ένδειξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατευτεί από την υγρασία.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το LENVIMA

- Η δραστική ουσία είναι η λενβατινίμη.
 - LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια: - Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).
 - LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια: - Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).
- Τα άλλα συστατικά είναι ασβέστιο ανθρακικό, μαννιτόλη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, τάλκης. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172). Το μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172), καλίου υδροξειδίου, προπυλενογλυκόλη.

Εμφάνιση του LENVIMA και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το 4 mg καψάκιο είναι ένα υποκίτρινο κόκκινο σώμα και υποκίτρινο κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 4 mg” στο σώμα.
- Το 10 mg καψάκιο είναι ένα κίτρινο σώμα και υποκίτρινο κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 10 mg” στο σώμα.
- Τα καψάκια διατίθενται σε κυψέλες πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC με επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου διαμέσου της οποίας αποσπώνται τα δισκία με πίεση σε κουτιά των 30 καψακίων.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN,
Ηνωμένο Βασίλειο
E-mail: EUmedinfo@eisai.net

Παραγωγός

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Ηνωμένο Βασίλειο.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.