

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια
Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια

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

Kisplyx 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.

Kisplyx 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.

Kisplyx 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 Kisplyx ενδείκνυται σε συνδυασμό με το εβερόλιμους για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) ύστερα από μία προγενέστερη στοχευμένη θεραπεία έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Kisplyx θα πρέπει να ξεκινά και να επιτηρείται από έναν επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση της λενβατινίμης είναι 18 mg (ένα καψάκιο των 10 mg και δύο καψάκια των 4 mg) μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με 5 mg εβερόλιμους μία φορά την ημέρα. Οι ημερήσιες δόσεις της λενβατινίμης και, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, του εβερόλιμους θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με τις ανάγκες σύμφωνα με το σχέδιο διαχείρισης της δόσης/τοξικότητας.

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 υπάρχει κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Βέλτιστη ιατρική διαχείριση (π.χ. θεραπευτική 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 θεραπεία της τοξικότητας στο γαστρεντερικό, για να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4, Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία).

Προσαρμογές της δόσης

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

Για τις τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται με τη λενβατινίμη (βλέπε Πίνακα 1), ως προς την αποδρομή/βελτίωση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη, θα πρέπει η θεραπεία να αρχίσει εκ νέου σε μειωμένη δόση λενβατινίμης όπως προτείνεται στον Πίνακα 2.

Για τις τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται με το εβερόλιμους θα πρέπει να υπάρξει προσωρινή διακοπή, μείωση σε εναλλακτική ημερήσια δόση ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ του εβερόλιμους για συμβουλές σχετικά με συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες).

Για τις τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται και με τη λενβατινίμη και το εβερόλιμους, θα πρέπει να υπάρξει μείωση της λενβατινίμης (βλέπε Πίνακα 2) πριν από τη μείωση του εβερόλιμους.

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 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως σοβαρή αντίδραση (π.χ. 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 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν τροποποίηση της δόσης της λενβατινίμης

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 3 στην παράγραφο 4.4.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Πρωτεϊνουρία	≥ 2 γρ. / 24 ώρες	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί σε λιγότερο από 2 γρ. / 24 ώρες.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν τροποποίηση της δόσης της λεμβατινίμης

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Ενέργεια	Μείωση δόσης και έναρξη εκ νέου θεραπείας με λεμβατινίμη
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
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)

Πίνακας 2 Τροποποιήσεις της δόσης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση λενβατινίμπης^α

Επίπεδο δόσης	Ημερήσια δόση	Αριθμός καψακίων
Συνιστώμενη ημερήσια δόση	18 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Ένα καψάκιο των 10 mg συν δύο καψάκια των 4 mg
Πρώτη μείωση της δόσης	14 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Ένα καψάκιο των 10 mg και ένα καψάκιο των 4 mg
Δεύτερη μείωση της δόσης	10 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Ένα καψάκιο των 10 mg
Τρίτη μείωση της δόσης	8 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Δύο καψάκια των 4 mg

^α: Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για δόσεις κάτω των 8 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα με τον συνδυασμό για τους περισσότερους ειδικούς πληθυσμούς. Οι ακόλουθες πληροφορίες προέρχονται από την κλινική εμπειρία σε μονοθεραπείες με λενβατινίμπη σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς (ΔΚΘ, βλ. ΠΧΠ του Lenvima).

Όλοι οι ασθενείς εκτός από εκείνους με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρακάτω) θα πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία στη συνιστώμενη δόση των 18 mg λενβατινίμπης με 5 mg εβερόλιμους που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, 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

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα με τον συνδυασμό για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης του συνδυασμού 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 της λενβατινίμπης είναι 10 mg που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με τη συνιστώμενη δόση εβερόλιμους για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία στην ΠΧΠ του εβερόλιμους. Μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ατομική ανεκτικότητα. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μόνο στην περίπτωση όπου το προβλεπόμενο όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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 10 mg λενβατινίμπης με 5 mg εβερόλιμους που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα. Μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ατομική ανεκτικότητα. Ασθενείς με τελικού σταδίου νεφροπάθεια δε μελετήθηκαν, ως εκ τούτου, δε συνιστάται η χρήση της λενβατινίμπης σε αυτούς τους ασθενείς. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί.

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 δε 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).

Σωματικό βάρος κάτω των 60 kg

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση το σωματικό βάρος. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 60 kg με ΝΚΚ (βλ. επίσης παράγραφο 4.8, Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί).

Ασθενείς με υψηλή φυσική κατάσταση κατά ECOG

Οι ασθενείς με φυσική κατάσταση κατά ECOG (Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα) της τάξης του 2 ή υψηλότερη αποκλείστηκαν από τη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν πραγματοποιήθηκε εκτίμηση του οφέλους/κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

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 μπορεί να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Οι φροντιστές δε θα πρέπει να ανοίγουν το καψάκιο, για να αποφεύγεται η επαναλαμβανόμενη έκθεση στο περιεχόμενο του καψακίου.

Εναλλακτικά, τα καψάκια λενβατινίμης μπορεί να προστεθούν χωρίς να σπάζονται ή να συνθλίβονται σε ένα κουτάλι της σούπας νερό ή χυμό μήλου σε ένα μικρό ποτήρι για παρασκευή εναιωρήματος. Τα καψάκια θα πρέπει να παραμείνουν στο υγρό για τουλάχιστον 10 λεπτά και να αναδευτούν για τουλάχιστον 3 λεπτά έως ότου να διαλυθεί το κέλυφος των καψακίων. Το εναιώρημα προορίζεται για κατάποση. Μετά την πόση, η ίδια ποσότητα νερού ή χυμού μήλου (ένα κουτάλι σούπας) θα πρέπει να προστεθεί στο ποτήρι και να ανακινηθεί με περιστροφικές κινήσεις μερικές φορές. Το πρόσθετο υγρό θα πρέπει να καταποθεί.

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 αντιυπερτασικού 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, η υπέρταση θα πρέπει να διαχειρίζεται όπως συνιστάται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 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 δε 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. Αποσύρετε 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.

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.

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). Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεφρωσικού συνδρόμου σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν λενβατινίμη. Η λενβατινίμη θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου.

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. Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες οι οποίοι δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεδομένου ενός δυνητικά μεγαλύτερου κινδύνου οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με τη

συνδυαστική θεραπεία. 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).

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).

Ηπατοτοξικότητα

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη περιλάμβαναν αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξήσεις στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και αυξήσεις στη χολερυθρίνη αίματος. Έχουν αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια και οξεία ηπατίτιδα (<1%, βλ. παράγραφο 4.8, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη. Τα περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας έχουν γενικά αναφερθεί σε ασθενείς με προοδευτικές ηπατικές μεταστάσεις. 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. Σε περίπτωση ηπατοτοξικότητας, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

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

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.

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 (ΑΚΘ) από ό,τι σε εκείνους με ΔΚΘ 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 λενβατινίμπη. 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).

Σε περίπτωση αιμορραγίας, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 2).

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίων

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγιο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη (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 λενβατινίμπη. Παρατηρήθηκαν περιστατικά σχηματισμού ή διόγκωσης συριγγίου που περιλαμβάνουν μέρη του σώματος πέραν 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). Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί πνευμοθώρακας με ή χωρίς σαφείς ενδείξεις βρογχοπλευρικού συριγγίου. Ορισμένες αναφορές συριγγίου και πνευμοθώρακα συσχετίστηκαν με υποχώρηση ή νέκρωση του όγκου. Η προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία ενδέχεται να αποτελούν συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου. Οι μεταστάσεις στον πνεύμονα ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο πνευμοθώρακα. Δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε θεραπεία με λενβατινίμπη σε ασθενείς με συρίγγιο προκειμένου να αποτραπεί η επιδείνωση, ενώ η θεραπεία της λενβατινίμπης 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 λενβατινίμπη 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 λενβατινίμπη 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 σε όλους τους ασθενείς με ιδιαίτερη προσοχή για εκείνους με συγγενές σύνδρομο μακρού QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμικά επεισόδια, και σε εκείνους οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών κατηγορίας Ia και III. Η λενβατινίμπη θα πρέπει να αποσυρθεί σε περίπτωση ανάπτυξης παράτασης διαστήματος QT μεγαλύτερης των 500 ms. Η λενβατινίμπη 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 εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης του ΗΚΓ/τος και των ηλεκτρολυτών (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 λενβατινίμπη. Η χορήγηση δόσης λενβατινίμπης 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 θυρεοειδικής 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.

Διάρροια

Έχει αναφερθεί συχνά διάρροια 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). 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.

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

Υποστρώματα του CYP3A4

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/Αντισύλληψη σε γυναίκες

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 ενός μηνός 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.

Κύηση

Δε 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 νεογνήνητα ή 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 μηχανημάτων

Η λενβατινίμη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, 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 μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμης σε συνδυασμό με το εβερόλιμους βασίζεται σε δεδομένα από 62 άτομα, επιτρέποντας τον χαρακτηρισμό μόνο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε αυτή την παράγραφο βασίζονται στα συνδυαστικά δεδομένα ασφάλειας 62 ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) (βλ. παράγραφο 5.1) και 458 ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΔΚΘ) (βλ. ΠΧΠ του Lenvima).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στους ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) και τους ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΔΚΘ) (που εμφανίζονται σε $\geq 30\%$ των ασθενών) ήταν η διάρροια (80,6%), η υπέρταση (70,1%)*, η κόπωση (59,7%), η μειωμένη όρεξη (53,7%), το μειωμένο σωματικό βάρος (52,6%)*, ο έμετος (48,4%), η ναυτία (45,2%), η πρωτεϊνουρία (38,9%)*, η στοματίτιδα (36,9%)*, η κεφαλαλγία

(35,8%)*, η δυσφωνία (35,6%)*, το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας (PPE) (34,1%)*, το περιφερικό οίδημα (33,9%) και η υπερχοληστερολαιμία (30,6%). 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, οι συχνότητες που σημειώνονται με αστερίσκο προέρχονται από τον πληθυσμό των ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς).

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία (11,3%), οι αρτηριακές θρομβοεμβολές (3,9%)*, η καρδιακή ανεπάρκεια (1,6%), η αιμορραγία εγκεφάλου (1,6%), η αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου (0,7%)*, το ΣΟΑΕ/ΣΑΟΛ (0,2%)*, και η ηπατική ανεπάρκεια (0,2%)* (οι συχνότητες που σημειώνονται με αστερίσκο προέρχονται από τον πληθυσμό των ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς).

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1), οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης στο 67,7% των ασθενών και 18 (29,0%) ασθενείς διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) που επέφεραν μειώσεις της δόσης στις ομάδες ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους ήταν η διάρροια (21,0%), η θρομβοπενία (6,5%), και ο έμετος (6,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα για μελέτες για το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΝΚΚ) και το διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΔΚΘ)

Παραεμφερείς ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΝΚΚ) και το διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΔΚΘ). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες εμφανίζονται συχνότερα στη συνδυαστική θεραπεία συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με λενβατινίμη είναι ο υποθυρεοειδισμός (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αίματος), η υπερχοληστερολαιμία, και η σοβαρή διάρροια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και αναφέρθηκαν από τη χρήση της λενβατινίμης μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ 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 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA*)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοιμώξη		Απόστημα του περινέου	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία ^a	Λεμφοπενία ^a	Έμφρακτο του σπληνός	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υποθυρεοειδισμός** Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη ^{‡**}			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA*)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεστιαμία [‡] Υπερχοληστερολαιμία ^{β***} Υποκαλιαιμία Όρεξη μειωμένη Σωματικό βάρος μειωμένο	Αφυδάτωση Υπομαγνησιαμία ^β		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία Δυσγευσία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας Μονοπάρηση Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	
Καρδιακές διαταραχές		Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{γ,†} Καρδιακή ανεπάρκεια Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο Κλάσμα εξώθησης μειωμένο		
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία ^{δ,†,‡} Υπέρταση ^{ε,‡} Υπόταση		Διαχωρισμός της αορτής ^{***}	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία	Πνευμονική εμβολή [†]	Πνευμοθώρακας	
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 Λιπάση αυξημένη Αμυλάση αυξημένη	Παγκρεατίτιδα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA*)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη [†] Υπολευκωματιναιμία [‡] Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη [†] Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη ^κ Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη [†] Χολοκυστίτιδα	Ηπατοκυτταρική βλάβη/ηπατίτιδα ¹	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Παλαμιαίο ερύθημα 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 [†]	Νεφρική ανεπάρκεια ^β ^{†, ‡} Νεφρική δυσλειτουργία [†] Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη	Νεφρωσικό σύνδρομο	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Εξασθένιση Οίδημα περιφερικό	Αίσθημα κακουχίας	Καθυστερημένη επούλωση ^{***}	Μη γαστρεντερικό συρίγγιο ^κ

*: Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) έκδοση 17.1. Οι Προτιμώμενοι όροι έχουν ανατεθεί εκ νέου στην Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) που είναι πιο σχετική/ό με το όργανο στόχο.

** : Οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται συχνότερα απ' ό,τι με τη συνδυαστική θεραπεία συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με λενβατινίμη.

***: 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 λεμφοπενία περιλαμβάνει τη λεμφοπενία και τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

- β: Ο όρος υπομαγνησισαιμία περιλαμβάνει την υπομαγνησισαιμία 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: Ο όρος αιμορραγία περιλαμβάνει: την επίσταξη, την αιμόπτυση, την αιματοουρία, τον μώλωπα, την αιματοχεσία, την ουλορραγία, τις πετέχειες, την πνευμονική αιμορραγία, την αιμορραγία του ορθού, την παρουσία αίματος στα ούρα, το αιμάτωμα, την κολπική αιμορραγία, την αιμορραγία του επιπεφυκότα, την αιμορραγία των αιμορροΐδων, την αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου, την αιμορραγία του λάρυγγα, την εκχύμωση, την αυξημένη τάση εκχυμώσεων, την αιμορραγία μετά από επέμβαση, την πορφύρα, την αιμορραγία του δέρματος, το ραγέν ανεύρυσμα, την αιμορραγία αρτηρίας, την αιμορραγία του οφθαλμού, τη γαστρορραγία, την αιμορραγική γαστροδωδεκαδακτυλίτιδα, την αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, την αιματέμεση, την αιμορραγία, το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τη μέλαινα, τη μητρορραγία, την αιμορραγία της κοίτης του όνυχα, τον αιμοθώρακα, τη μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, την αιμορραγική πρωκτίτιδα, το νεφρικό αιμάτωμα, την αιμορραγία του σπληνός, τις γραμμοειδείς αιμορραγίες, την υπαραχνοειδή αιμορραγία, την αιμορραγία της τραχείας, την αιμορραγία όγκου.
- ε: Ο όρος υπέρταση περιλαμβάνει: την υπέρταση, την υπερτασική κρίση, την αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση 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: το αφθώδες έλκος, 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 και το άλγος του στοματοφάρυγγα.
- θ: Ο όρος ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα περιλαμβάνει: την επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, την ηπατική στεάτωση και τη χολοστατική ηπατική βλάβη.
- ι: Ο όρος νεφρική ανεπάρκεια περιλαμβάνει: την οξεία προνεφρική ανεπάρκεια, τη νεφρική ανεπάρκεια, τον οξύτραυματισμό νεφρού και τη νέκρωση νεφρικών σωληναρίων.
- κ: Το μη γαστρεντερικό συρίγγιο περιλαμβάνει περιστατικά εμφάνισης συρίγγιου 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)

Στη μελέτη NKK (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπέρταση στο 41,9% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους (η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν 12,9%) και στο 10,0% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με εβερόλιμους (η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν 2,0%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 4,9 εβδομάδες (οποιοσδήποτε βαθμός) και 6,9 εβδομάδες (Βαθμός ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), 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 έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 16 ημέρες. Αντιδράσεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου (συμπεριλαμβανομένης 1 αντίδρασης Βαθμού 4) παρατηρήθηκαν στο 44,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συγκριτικά με το 3,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στην πλειοψηφία των περιστατικών υπήρξε ανάρρωση ή υποχώρηση κατόπιν της προσωρινής διακοπής ή μείωσης της δόσης, η οποία παρουσιάστηκε στο 13,0% και το 13,4% των ασθενών, αντίστοιχα. Στο 1,1% των ασθενών, η υπέρταση οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε πρωτεϊνουρία στο 30,6% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους (το 8,1% ήταν Βαθμού ≥ 3) και στο 14,0% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με εβερόλιμους (το 2,0% ήταν Βαθμού ≥ 3). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της πρωτεϊνουρίας ήταν 6,1 εβδομάδες (οποιοσδήποτε βαθμός) και 20,1 εβδομάδες (Βαθμός ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Η πρωτεϊνουρία οδήγησε στη μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 4,8% των ασθενών.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), αναφέρθηκε πρωτεϊνουρία στο 33,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και το 3,1% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 6,7 εβδομάδες. Αντιδράσεις Βαθμού 3 παρατηρήθηκαν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και καμία στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των περιστατικών είχε ως έκβαση την ανάρρωση ή την υποχώρηση κατόπιν της προσωρινής διακοπής ή μείωσης της δόσης, οι οποίες παρουσιάστηκαν στο 16,9% και το 10,7% των ασθενών, αντίστοιχα. Η πρωτεϊνουρία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,8% των ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1), το 8,1% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια και το 3,2% ανέπτυξαν νεφρική δυσλειτουργία (το 9,7% των ασθενών είχαν ένα περιστατικό νεφρικής ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας Βαθμού 3). Στην ομάδα μονοθεραπείας με εβερόλιμους το 2,0% των ασθενών ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια (το 2,0% ήταν Βαθμού 3).

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), 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).

Καρδιακή δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1) αναφέρθηκε μειωμένο κλάσμα εξώθησης/καρδιακή ανεπάρκεια στο 4,8% των ασθενών (το 3,2 % ήταν Βαθμού ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους, και στο 4,0% στην ομάδα εβερόλιμους (το 2,0% ήταν Βαθμού ≥ 3). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη του μειωμένου κλάσματος εξώθησης και της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 15,7 εβδομάδες (οποιοσδήποτε βαθμός) και 32,8 εβδομάδες (Βαθμός ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), αναφέρθηκε μειωμένο κλάσμα εξώθησης/καρδιακή ανεπάρκεια στο 6,5% των ασθενών (το 1,5% ήταν Βαθμού ≥ 3) στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη και στο 2,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (κανένα δεν ήταν Βαθμού ≥ 3).

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

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1) υπήρξε ένα περιστατικό ΣΟΑΕ (Βαθμού 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, το οποίο εμφανίστηκε μετά από 18,4 εβδομάδες θεραπείας. Δεν υπήρξαν αναφορές στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ή στις ομάδες μονοθεραπείας με εβερόλιμους.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), υπήρξε ένα περιστατικό ΣΟΑΕ (Βαθμού 2) στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη και δεν υπήρξαν αναφορές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μεταξύ 1.166 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, υπήρξαν 4 περιστατικά (0,3%) ΣΟΑΕ (το 0,3% 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)

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ήπαρ στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν οι αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (9,7%), την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (4,8%), την αλκαλική φωσφατάση (4,8%) και τη χολερυθρίνη αίματος (3,2%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη των ηπατικών συμβάντων ήταν 6,7 εβδομάδες (οποιοσδήποτε βαθμός) και 14,2 εβδομάδες (Βαθμός ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ Βαθμού 3 παρατηρήθηκαν στο 3,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ οδήγησαν σε προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης στο 1,6% και το 1,6% των ασθενών, αντίστοιχα, και σε μόνιμη διακοπή στο 3,2% των ασθενών.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima) οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις 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% λενβατινίμη έναντι 1,5% εικονικό φάρμακο) και τη χολερυθρίνη αίματος (1,9% λενβατινίμη έναντι 0 εικονικό φάρμακο). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη των ηπατικών αντιδράσεων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 12,1 εβδομάδες. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ Βαθμού 3 ή υψηλότερου (συμπεριλαμβανομένου 1 περιστατικού ηπατικής ανεπάρκειας Βαθμού 5) παρατηρήθηκαν στο 5,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συγκριτικά με το 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 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 λενβατινίμη, 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.

Αρτηριακές θρομβοεμβολές (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1) το 1,6% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ανέφεραν αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα. Ο χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 69,6 εβδομάδες. Στην ομάδα εβερόλιμους, το 6,0% των ασθενών ανέφεραν μια αρτηριακή θρομβοεμβολή (το 4,0% ήταν Βαθμού ≥ 3). Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), αναφέρθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα στο 5,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και στο 2,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μεταξύ 1.166 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, υπήρξαν 5 περιστατικά (0,4%) αρτηριακών θρομβοεμβολών (3 περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου και 2 περιστατικά αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) με θανατηφόρα έκβαση.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε αιμορραγία στο 38,7% (το 8,1% ήταν Βαθμού ≥ 3) των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν σε συχνότητα εμφάνισης $\geq 2,0\%$ ήταν: επίσταξη (22,6%), αιματουρία (4,8%), αιμάτωμα (3,2%) και γαστρική αιμορραγία (3,2%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 10,2 εβδομάδες (οποιοσδήποτε βαθμός) και 7,6 εβδομάδες (Βαθμός ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας ήταν 4,8% (αιμορραγία του εγκεφάλου, γαστρική αιμορραγία και αίμαρθρο). Μόνιμη διακοπή λόγω αιμορραγικών συμβάντων παρουσιάστηκε στο 3,2% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Υπήρξε ένα περιστατικό θανατηφόρας αιμορραγίας του εγκεφάλου στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους κι ένα περιστατικό θανατηφόρας ενδοκρανιακής αιμορραγίας στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. την ΠΧΠ του Lenvima), αναφέρθηκε αιμορραγία στο 34,9% (το 1,9% ήταν Βαθμού ≥ 3) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη έναντι 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%), αιματουρία (6,5%), μώλωπας (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 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 10,1 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων (3,4% έναντι 3,8%), αντιδράσεις που οδηγούν σε πρόωρη μόνιμη διακοπή (1,1% έναντι 1,5%) ή αντιδράσεις που οδηγούν σε προσωρινή διακοπή (3,4% έναντι 3,8%) ή μείωση (0,4% έναντι 0) της δόσης.

Μεταξύ 1.166 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, αναφέρθηκε αιμορραγία Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου στο 2% των ασθενών, 3 ασθενείς (0,3%) είχαν μια αιμορραγία Βαθμού 4 και 5 ασθενείς (0,4%) είχαν μια αντίδραση Βαθμού 5 συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας αρτηρίας, του αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της αιμορραγίας ενδοκρανιακού όγκου, της αιμόπτυσης και της αιμορραγίας όγκου.

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

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 8,1% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους (το 3,2% ήταν Βαθμού ≥ 3) και στο 4,0% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με εβερόλιμους (κανένας δεν ήταν Βαθμού ≥ 3). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της υπασβεστιαμίας ήταν 28,3 εβδομάδες (οποιοσδήποτε βαθμός) και 45,9 εβδομάδες (Βαθμός ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Υπήρξε μία ανεπιθύμητη ενέργεια που προέκυψε από τη θεραπεία Βαθμού 4. Δεν υπήρξαν συμβάντα υπασβεστιαμίας που να έρχονταν μείωσης δόσης ή προσωρινής διακοπής, ενώ δεν υπήρξαν ασθενείς που να διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω της υπασβεστιαμίας.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 12,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη έναντι της απουσίας περιστατικών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 11,1 εβδομάδες. Αντιδράσεις σοβαρότητας Βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκαν στο 5,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη έναντι 0 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αντιδράσεις υποχώρησαν κατόπιν υποστηρικτικής θεραπείας, χωρίς προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, οι οποίες παρουσιάστηκαν στο 1,5% και το 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα, 1 ασθενής με υπασβεστιαμία Βαθμού 4 διέκοψε μόνιμα τη θεραπεία.

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

Στη μελέτη ΝΚΚ (βλ. παράγραφο 5.1) το 1,6% των περιστατικών σκωληκοειδίτιδας διατρηθείσας (Βαθμού 3) παρουσιάστηκαν στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους.

Δεν υπήρξαν αναφορές στις ομάδες λενβατινίμης ή εβερόλιμους.

Στη μελέτη ΔΚΘ, αναφέρθηκαν συμβάντα διάτρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα ή συριγγίων στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και στο 0,8% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

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)

Στη μελέτη NKK (βλ. παράγραφο 5.1) αναφέρθηκαν μεγαλύτερες από 60 ms αυξήσεις του διαστήματος QTc στο 11% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Η συχνότητα εμφάνισης του μεγαλύτερου από 500 ms διαστήματος QTc ήταν 6% στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Δεν υπήρξαν αναφορές μεγαλύτερης παράτασης του διαστήματος QTc από 500 ms ή αυξήσεων μεγαλύτερων από 60 ms στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εβερόλιμους.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), αναφέρθηκε παράταση διαστήματος QT/QTc στο 8,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη και στο 1,5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης της παράτασης διαστήματος QT που ξεπερνούσε τα 500 ms ήταν 2% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συγκριτικά με την απουσία αναφορών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη (βλ. παράγραφο 4.4, Δυσλειτουργία της καταστολής της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης / Δυσλειτουργία Θυρεοειδούς) (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη NKK (βλ. παράγραφο 5.1), υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 24% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους και στο 2% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με εβερόλιμους. Όλα τα συμβάντα υποθυρεοειδισμού στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν Βαθμού 1 ή 2. Στους ασθενείς με φυσιολογική αρχική TSH, παρατηρήθηκε μια αύξηση του επιπέδου της TSH μετά την έναρξη στο 60,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους σε σύγκριση με το μηδενικό ποσοστό των ασθενών που έλαβαν μόνο εβερόλιμους.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), το 88% του συνόλου των ασθενών είχαν επίπεδο της TSH κατά την έναρξη μικρότερο ή ίσο με 0,5 mU/L. Στους ασθενείς με φυσιολογική αρχική TSH, παρατηρήθηκε μια αύξηση του επιπέδου της TSH πάνω από το 0,5 mU/L μετά την έναρξη στο 57% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συγκριτικά με το 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη NKK (βλ. παράγραφο 5.1) αναφέρθηκε διάρροια στο 80,6% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους (το 21,0% ήταν Βαθμού ≥ 3) και στο 34,0% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με εβερόλιμους (το 2,0% ήταν Βαθμού ≥ 3). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 4,1 εβδομάδες (οποιοσδήποτε βαθμός) και 8,1 εβδομάδες (Βαθμός ≥ 3) στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Η διάρροια ήταν η πιο συχνή αιτία προσωρινής διακοπής/μείωσης της δόσης και υποτροπίαζε παρά τη μείωση της δόσης. Η διάρροια είχε ως αποτέλεσμα τη μόνιμη διακοπή σε έναν ασθενή.

Στη μελέτη ΔΚΘ (βλ. ΠΧΠ του Lenvima), αναφέρθηκε διάρροια στο 67,4% των ασθενών στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (το 9,2% ήταν Βαθμού ≥ 3) και στο 16,8% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (καμία δεν ήταν Βαθμού ≥ 3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών με ΝΚΚ. Στο ΔΚΘ, ωστόσο, οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν υπέρταση, πρωτεϊνουρία, μειωμένη όρεξη και αφυδάτωση Βαθμού 3 ή 4.

Φύλο

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

Εθνοτική καταγωγή

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με Ασιάτες ασθενείς με ΝΚΚ. Στο ΔΚΘ, ωστόσο, οι Ασιάτες ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης από ό,τι οι Καυκάσιοι ασθενείς περιφερικού οιδήματος, υπέρτασης, κόπωσης, ΡΡΕ, πρωτεϊνουρίας, θρομβοπενίας και αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αίματος.

Υπέρταση κατά την έναρξη

Στο ΔΚΘ, οι 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, κοιλιακής μαρμαρυγής και γαστρεντερικών συμπτωμάτων (κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος). Στο ΝΚΚ, οι ασθενείς με υπέρταση κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αφυδάτωσης, κόπωσης και υπέρτασης Βαθμού 3 ή 4.

Διαβήτης κατά την έναρξη

Στο ΝΚΚ, οι ασθενείς με διαβήτη κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, υπερτριγλυκεριδαϊμίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας Βαθμού 3 ή 4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία στο ΝΚΚ. Στο ΔΚΘ, ωστόσο, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης και ΡΡΕ, και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης Βαθμού 3 ή 4, εξασθένισης, κόπωσης και υπασβεστιαϊμίας σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στο ΔΚΘ, οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας, κόπωσης, στοματίτιδας, περιφερικού οιδήματος, θρομβοπενίας, αφυδάτωσης, παρατεταμένου διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, υποθυρεοειδισμού, υπονατρίαμίας, 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. Στο ΝΚΚ, οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης Βαθμού 3.

Ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg στο ΝΚΚ. Στο ΔΚΘ, ωστόσο, οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΡΡΕ, πρωτεϊνουρίας, υπασβεστιαϊμίας και υπονατρίαμίας 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 υγείας 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 επίσης 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.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η λενβατινίμη 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. Ο συνδυασμός της λενβατινίμης με το εβερόλιμους έδειξε αυξημένη αντιαγγειογενετική και αντικαρκινική δραστηριότητα, όπως υποδηλώνεται από τον μειωμένο πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων, σχηματισμό σωλήνων και σηματοδότηση in vitro του VEGF, καθώς και μέγεθος του όγκου σε μοντέλα μεταμόσχευσης ξένου ιστού του καρκίνου των ανθρώπινων νεφρικών κυττάρων σε ποντικούς, μεγαλύτερη απ' ό,τι κάθε φάρμακο μόνο του.

Παρόλο που δεν μελετήθηκε απευθείας με τη λενβατινίμη, 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.

Ο μηχανισμός δράσης για την επιδείνωση της υπερχοληστερολαιμίας με τον συνδυασμό δεν έχει μελετηθεί απευθείας και δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Παρόλο που δε μελετήθηκε απευθείας, ο ΜΔ για την επιδείνωση της διάρροιας με τον συνδυασμό θεωρείται ότι διαμεσολαβείται από τη δυσλειτουργία της εντερικής λειτουργίας που σχετίζεται με τους ΜΔ για τους μεμονωμένους παράγοντες – VEGF/VEGFR και την αναστολή του c-KIT από τη λενβατινίμη που συνοδεύεται από την αναστολή του mTOR/NHE3 από το εβερόλιμους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή διεξήχθη προκειμένου να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμης, χορηγούμενη μόνη ή σε συνδυασμό με το εβερόλιμους σε άτομα με ανεγχείρητο προχωρημένο ή μεταστατικό ΝΚΚ. Η μελέτη συνίστατο σε ένα εύρημα δόσης Φάσης 1β και ένα ποσοστό Φάσης 2. Το ποσοστό της Φάσης 1β περιελάμβανε 11 ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό 18 mg λενβατινίμης συν 5 mg εβερόλιμους. Το ποσοστό της Φάσης 2 κατέγραψε συνολικά 153 ενταγμένους ασθενείς με ανεγχείρητο προχωρημένο ή μεταστατικό ΝΚΚ ύστερα από 1 προγενέστερη στοχευμένη VEGF θεραπεία. Ένας συνολικός αριθμός 62 ασθενών έλαβαν τον συνδυασμό της λενβατινίμης με το εβερόλιμους στη συνιστώμενη δόση. Απαιτήθηκε από τους ασθενείς, μεταξύ άλλων, να έχουν ιστολογική επιβεβαίωση του κύριου διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ, ακτινολογικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων Έκδοση 1.1 (RECIST 1.1) μια προγενέστερη στοχευμένη VEGF θεραπεία και Φυσική Κατάσταση (PS) σύμφωνα με την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα (ECOG) 0 ή 1.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε ένα από τα 3 σκέλη: 18 mg λενβατινίμης συν 5 mg εβερόλιμους, 24 mg λενβατινίμης ή 10 mg εβερόλιμους χρησιμοποιώντας μια αναλογία 1:1:1. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (≤ 13 g/dL έναντι >13 g/dL για τους άντρες και $\leq 11,5$ g/dL έναντι $>11,5$ g/dL για τις γυναίκες) και το διορθωμένο ασβέστιο ορού (≥ 10 mg/dL έναντι <10 mg/dL). Ο διάμεσος χρόνος της μέσης ημερήσιας δόσης στο σκέλος συνδυασμού ανά άτομο ήταν 13,5 mg λενβατινίμης (το 75,0% της προγραμματισμένης δόσης των 18 mg) και 4,7 mg εβερόλιμους (το 93,6% της προγραμματισμένης δόσης των 5 mg. Το τελικό επίπεδο δόσης στο σκέλος συνδυασμού ήταν 18 mg για το 29% των ασθενών, 14 mg για το 31% των ασθενών, 10 mg για το 23% των ασθενών, 8 mg για το 16% των ασθενών και 4 mg για το 2% των ασθενών.

Από τους 153 τυχαία κατανεμηθέντες ασθενείς, το 73% ήταν άντρες, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 61 έτη, το 37% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι, το 7% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι, και το 97% ήταν Καυκάσιοι. Παρατηρήθηκαν μεταστάσεις στο 95% των ασθενών, ενώ ανεγχείρητη προχωρημένη ασθένεια παρατηρήθηκε στο 5%. Όλοι οι ασθενείς είχαν ECOG PS 0 (55%) ή 1 (45%) κατά την έναρξη με παρεμφερή κατανομή στα 3 σκέλη θεραπείας. Κίνδυνος κακής πρόγνωσης του Ινστιτούτου Αντικαρκινικών Ερευνών Sloan-Kettering (MSKCC) παρατηρήθηκε στο 39% των ασθενών στο σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους, το 44% στο σκέλος λενβατινίμης και το 38% στο σκέλος εβερόλιμους. Κίνδυνος κακής πρόγνωσης της Διεθνούς Κοινοπραξίας Βάσης Δεδομένων Μεταστατικού Νεφρικού Καρκινώματος (IMDC) παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών στο σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους, το 23% στο σκέλος λενβατινίμης και στο 24% στο σκέλος εβερόλιμους. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την πρώτη δόση ήταν 32 μήνες στο σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους, 33 μήνες στο σκέλος λενβατινίμης και 26 μήνες στο σκέλος εβερόλιμους. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 1 προγενέστερο αναστολέα VEGF, το 65% με σουντινίμη, το 23% με παζοπανίμη, το 4% με tivozanib, το 3% με μπεβασισζουμάμη και το 2% το καθένα με σοραφενίμη ή αξτινίμη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα, σύμφωνα με την εκτιμηθείσα από τον ερευνητή ανταπόκριση του όγκου, ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) του σκέλους λενβατινίμης συν εβερόλιμους έναντι του σκέλους εβερόλιμους και του σκέλους λενβατινίμης έναντι του σκέλους εβερόλιμους. Άλλα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και το εκτιμηθέν από τον ερευνητή ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR). Οι εκτιμήσεις των όγκων πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα RECIST1.1.

Το σκέλος λενβατινίμπης συν εβερόλιμους έδειξε μια σημαντική από στατιστικής και κλινικής απόψεως ουσιαστική βελτίωση της PFS σε σύγκριση με το σκέλος εβερόλιμους (βλ. Πίνακα 5 και Σχήμα 1). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας post-hoc διερευνητικής ανάλυσης σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών ανά υποκατηγορία, η θετική επίδραση στην PFS παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από το ποια προγενέστερη στοχευμένη VEGF θεραπεία χρησιμοποιήθηκε: σουνιτινίμπη (Αναλογία Κινδύνου [HR] = 0,356 [95% CI: 0,188, 0,674] ή άλλες θεραπείες (HR = 0,350 [95% CI: 0,148, 0,828])). Το σκέλος λενβατινίμπης έδειξε επίσης μια βελτίωση της PFS σε σύγκριση με το σκέλος εβερόλιμους. Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος λενβατινίμπης συν εβερόλιμους (βλ. Πίνακα 5 και Σχήμα 2). Η μελέτη δεν πραγματοποιήθηκε για την ανάλυση της OS.

Η δράση της θεραπείας του συνδυασμού στις PFS και ORR υποστηρίχθηκε επίσης από μια post-hoc αναδρομική ανεξάρτητη τυφλή δοκιμή των σπινθηρογραφημάτων. Το σκέλος λενβατινίμπης συν εβερόλιμους έδειξε μια σημαντική από στατιστικής και κλινικής απόψεως ουσιαστική βελτίωση της PFS σε σύγκριση με το σκέλος εβερόλιμους. Τα αποτελέσματα για το ORR ήταν σύμφωνα με εκείνα των εκτιμήσεων του ερευνητή, το 35,3% στο σκέλος λενβατινίμπης συν εβερόλιμους, με μια πλήρη ανταπόκριση και 17 μερικές ανταποκρίσεις, κανένα άτομο δεν είχε κάποια αντικειμενική ανταπόκριση στο σκέλος εβερόλιμους (P < 0,0001) υπέρ του σκέλους λενβατινίμπης συν εβερόλιμους.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

	λενβατινίμπη 18 mg + εβερόλιμους 5 mg (N=51)	λενβατινίμπη 24 mg (N=52)	εβερόλιμους 10 mg (N=50)
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)^a βάσει Εκτίμησης Ερευνητή			
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) ^b λενβατινίμπη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Τιμή P λενβατινίμπη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,0005	-	-
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)^a βάσει Post-hoc Αναδρομικής Ανεξάρτητης Δοκιμής			
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) ^b λενβατινίμπη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Τιμή P λενβατινίμπη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,003	-	-
Συνολική Επιβίωση^γ			
Αριθμός θανάτων, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) ^b λενβατινίμπη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

	λενβατινίμη 18 mg + εβερόλιμους 5 mg (N=51)	λενβατινίμη 24 mg (N=52)	εβερόλιμους 10 mg (N=50)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης n (%) βάσει Εκτίμησης Ερευνητή			
Πλήρεις ανταποκρίσεις	1 (2)	0	0
Μερικές ανταποκρίσεις	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Σταθερή ασθένεια	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Διάρκεια ανταπόκρισης, μήνες, διάμεση (95% CI)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Η εκτίμηση του όγκου βασίστηκε στα κριτήρια RECIST 1.1. Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων = 13 Ιουν 2014

Τα ποσοστά βασίζονται στον συνολικό αριθμό ατόμων στο Σει Πλήρους Ανάλυσης στα πλαίσια της σχετικής ομάδας θεραπείας.

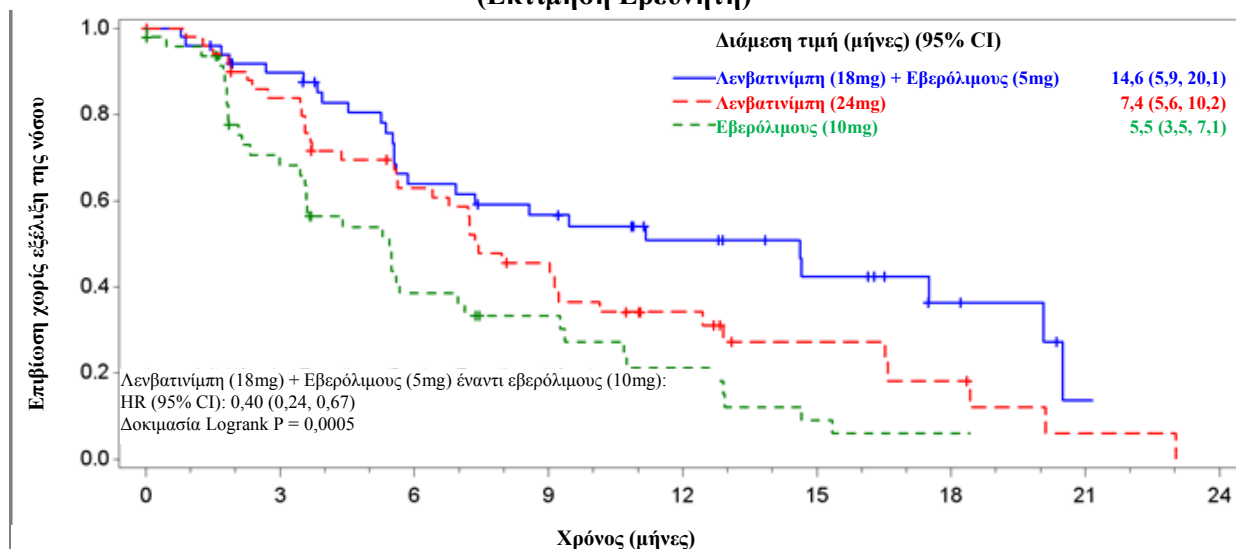
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = δεν εκτιμήθηκε

^αΟι εκτιμήσεις σημείου βασίζονται στη μέθοδο Kaplan-Meier και το 95% των CI βασίζονται στη φόρμουλα Greenwood χρησιμοποιώντας λογαριθμική κλίμακα.

^βΗ στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου βασίζεται σε ένα στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας ως συμμεταβλητή και την αιμοσφαιρίνη και το διορθωμένο ασβέστιο ορού ως στρώμα. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Efron για τη διόρθωση στα συνδεδεμένα συμβάντα.

^γΗμερομηνία αποκοπής δεδομένων = 31 Ιουλ 2015

Σχήμα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier της Επιβίωσης χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (Εκτίμηση Ερευνητή)



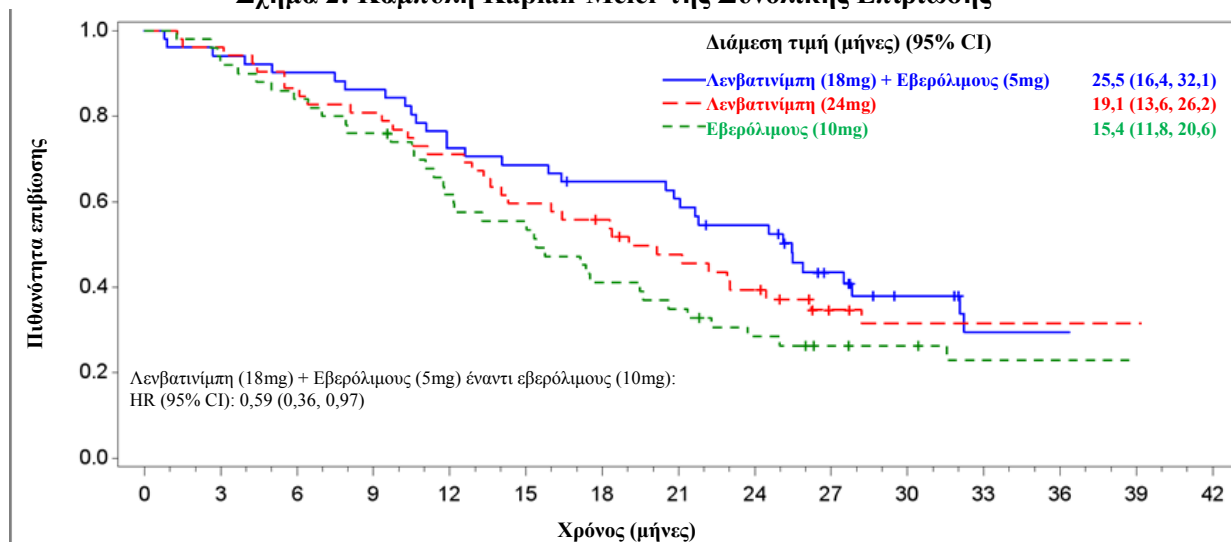
Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

Λ(18mg) + Ε(5mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
Λ(24mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
Ε(10mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	

Λ(18mg) + Ε(5mg)=Λενβατινίμη 18mg + Εβερόλιμους 5mg, Λ(24mg)=Λενβατινίμη 24mg, Ε(10mg)=Εβερόλιμους 10mg

Ημερομηνία αποκοπής: 13ΙΟΥΝ2014

Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

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

Λ(18mg) + Ε(5mg)=Λενβατινίμη 18mg + Εβερόλιμους 5mg, Λ(24mg)=Λενβατινίμη 24mg, Ε(10mg)=Εβερόλιμους 10mg

Ημερομηνία αποκοπής: 31/05/2015

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με τη λενβατινίμη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK).

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%.

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της λενβατινίμης 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 λενβατινίμης κυμάνθηκε από 0,589 έως 0,608 (0,1 – 10 μg/mL, μεσυλική).

Μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι η λενβατινίμη αποτελεί υπόστρωμα της P-gr και της BCRP. Η λενβατινίμη παρουσιάζει ελάχιστη ή καμία ανασταλτική δράση προς τις δραστηριότητες μεταφοράς με τη διαμεσολάβηση της P-gr και της BCRP. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε καμία επαγωγή της έκφρασης της mRNA P-gr. Η λενβατινίμη δεν αποτελεί υπόστρωμα των OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, ή της BSEP. Στο κυττόςλιο ανθρώπινου ήπατος, η λενβατινίμη δεν ανέστειλε τη δραστηριότητα της αλδεύδο-οξειδάσης.

Σε ασθενείς, ο διάμεσος φαινομενικός όγκος κατανομής (V_z/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 (V_z/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 λενβατινίμης. Ωστόσο, *in vivo* δεδομένα έδειξαν ότι οι οδοί χωρίς τη διαμεσολάβηση του P450 συνέβαλαν σε σημαντικό ποσοστό του συνολικού μεταβολισμού της λενβατινίμης. Συνεπώς, *in vivo*, επαγωγείς και αναστολείς του CYP 3A4 είχαν ελάχιστη επίδραση στην έκθεση της λενβατινίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Σε δείγματα πλάσματος που συλλέχθηκαν έως και 24 ώρες μετά τη χορήγηση, η λενβατινίμη αποτελούσε το 97% της ραδιενέργειας σε ραδιοχρωματογραφήματα πλάσματος ενώ ο M2 μεταβολίτης αντιπροσώπευε ένα πρόσθετο 2,5%. Με βάση την $AUC_{(0-inf)}$, η λενβατινίμη 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 λενβατινίμη μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο προσδιορίστηκαν ως η οξείδωση από την αλδεϋδο-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

Παρακαλείστε να δείτε την παράγραφο κατανομής.

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 M3μεταβολίτης 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.

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 λενβατινίμπης 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 διάμεση ημίσεια ζωή 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 λενβατινίμπης που αποβάλλεται στα ούρα ήταν χαμηλό σε όλες τις ομάδες (<2,16% σε όλες τις ομάδες θεραπείας).

Η έκθεση της λενβατινίμπης, 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.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λενβατινίμπης 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. Δε μελετήθηκαν άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Η έκθεση της λενβατινίμπης, 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 λενβατινίμπης 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 λενβατινίμπη προκάλεσε τοξικολογικές αλλαγές σε διάφορα όργανα και ιστούς, σχετιζόμενες με τις αναμενόμενες φαρμακολογικές δράσεις της λενβατινίμπης, 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 λενβατινίμπη δεν ήταν γονοτοξική.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λενβατινίμπη.

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 (υποκυτταρική 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/m² 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 δοσοπεριοριστική 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 οξειδίου μέλαν (E172)
Καλίου υδροξειδίου
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

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Γερμανία
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Αυγούστου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. 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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Ηνωμένο Βασίλειο

Ή

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται 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).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kispplx 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 χρήση.

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 GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1128/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kisplyx 4 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai

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

Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

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 χρήση.

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 GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1128/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια
Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια

λενβατινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το 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 πριν 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 συμπτώματα 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 Kisplyx και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kisplyx
3. Πώς να πάρετε το Kisplyx
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kisplyx
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Τι είναι το Kisplyx

Το Kisplyx είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λενβατινίμπη. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το εβερόλιμους για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του νεφρού (προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα) όπου οι άλλες θεραπείες (η λεγόμενη «στοχευμένη VEGF θεραπεία») δεν έχει βοηθήσει στο να σταματήσει η εξέλιξη της νόσου.

Πώς λειτουργεί το Kisplyx

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kisplyx

Μην πάρετε το Kisplyx:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λενβατινίμπη 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 πριν πάρετε το Kisplyx εάν:

- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. την παράγραφο «Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός» παρακάτω)
- 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 Kisplyx αν πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, καθώς το Kisplyx μπορεί να επηρεάσει την επούλωση τραυμάτων. Η λήψη του Kisplyx 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 περασμάτων (γνωστά ως συρίγγια) μεταξύ διαφορετικών οργάνων στο σώμα ή από ένα όργανο στο δέρμα

Πριν να πάρετε το Kisplyx, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει ορισμένες εξετάσεις αίματος, για να ελέγξει για παράδειγμα την αρτηριακή σας πίεση και τη λειτουργία του ήπατος ή του νεφρού σας και για να διαπιστώσει εάν έχετε χαμηλά επίπεδα άλατος και υψηλά επίπεδα αρτηριακής θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων και θα αποφασίσει εάν μπορεί να σας δοθεί το Kisplyx. Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε πρόσθετη θεραπεία με άλλα φάρμακα, να πάρετε χαμηλότερη δόση του Kisplyx ή να λάβετε επιπλέον φροντίδα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Kisplyx

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν φυτικά παρασκευάσματα και φάρμακα χωρίς 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.

- Χρησιμοποιήστε ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, καθώς και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Μην πάρετε Kisplyx αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Αυτό οφείλεται στο ότι μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας.
- Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Kisplyx, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί.
- Μη θηλάζετε αν παίρνετε το Kisplyx. Αυτό οφείλεται στο ότι το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

3. Πώς να πάρετε το Kisplyx

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

- Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Kisplyx είναι 18 mg μία φορά την ημέρα (1 καψάκιο των 10 mg και 2 καψάκια των 4 mg) σε συνδυασμό με ένα χάπι των 5 mg εβερόλιμους μία φορά την ημέρα.
- Αν έχετε σοβαρά ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα η συνιστώμενη δόση Kisplyx είναι 10 mg μία φορά την ημέρα (1 καψάκιο των 10 mg) σε συνδυασμό με ένα χάπι των 5 mg εβερόλιμους μία φορά την ημέρα.
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας αν αντιμετωπίσετε 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, αδειάστε ένα κουτάλι της σούπας νερό ή χυμό μήλου σε ένα μικρό ποτήρι και τοποθετήστε τα καψάκια στο υγρό χωρίς να τα σπάσετε ή να τα συνθλίψετε. Αφήστε τα καψάκια στο υγρό για τουλάχιστον 10 λεπτά, στη συνέχεια αναδεύστε για τουλάχιστον 3 λεπτά έως ότου να διαλυθεί το κέλυφος των καψακίων. Πιείτε το μείγμα. Αφού το πιείτε, προσθέστε την ίδια ποσότητα νερού ή χυμού μήλου, ανακινήστε με περιστροφικές κινήσεις το περιεχόμενο του ποτηριού μερικές φορές και καταπιείτε το.
- Να παίρνετε τα καψάκια περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Οι φροντιστές δε θα πρέπει να ανοίγουν τα καψάκια προκειμένου να αποφεύγουν την έκθεση στο περιεχόμενο του καψακίου.

Για πόσο διάστημα να παίρνετε το Kisplyx

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kisplyx από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kisplyx

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 μούδιασματος 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 σαγόνι 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, ενός θρόμβου αίματος στον πνεύμονά σας ή μιας διαρροής αέρα από τον πνεύμονα στον θώρακα, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η διαστολή του πνεύμονά 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.
- 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 και άλλοι τύποι αιμορραγίας, όπως αίμα στα ούρα, μώλωπες, αιμορραγία από τα ούλα ή το τοίχωμα του εντέρου)
- πρόβλημα στον ύπνο
- υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης στα ούρα 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)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα καλίου (χαμηλά), τα επίπεδα ασβεστίου (χαμηλά), τη χοληστερόλη (υψηλή) και τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (υψηλή)
- υπολειτουργία θυρεοειδούς (κόπωση, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου, ξηροδερμία)
- 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 αερίων στο έντερο
- καρδιακά προβλήματα ή θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες (δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο θώρακα) ή άλλα όργανα
- αίσθημα αδιαθεσίας
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- συρίγγιο πρωκτού (ένα μικρό κανάλι που σχηματίζεται μεταξύ του πρωκτού και του περιβάλλοντος δέρματος)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα ηπατικά ένζυμα, τα λευκά αιμοσφαίρια (χαμηλά), το μαγνήσιο αίματος (χαμηλό)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τη 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
- 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 της λενβατινίμπης αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους δεν είναι γνωστή)

- άλλοι τύποι συριγγίων (μια μη φυσιολογική σύνδεση μεταξύ διαφορετικών οργάνων του σώματος ή από το δέρμα σε μια υποκείμενη δομή όπως ο λαιμός και η τραχεία). Τα συμπτώματα θα εξαρτηθούν 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 φυλάσσετε το Kisplyx

- 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 προστατεύεται από την υγρασία.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. 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 Kisplyx

- Η δραστική ουσία είναι η λενβατινίμη.
 - 4 mg σκληρά καψάκια Kisplyx: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).
 - 10 mg σκληρά καψάκια Kisplyx: 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 υδρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172). Το μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμματα λάκκας, σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), καλίου υδροξείδιο, προπυλενογλυκόλη.

Εμφάνιση του Kisplyx και περιεχόμενα της συσκευασίας

- 4 mg σκληρό καψάκιο Kisplyx: 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.
- 10 mg σκληρό καψάκιο Kisplyx: 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 GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Γερμανία
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Παρασκευαστής

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

Η

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
(Nemčija)

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 .

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.