

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια
LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια

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

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια

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

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC)

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

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

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

Καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC)

Το LENVIMA σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζον καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC) οι οποίες παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με αγωγή που περιέχει

λευκοχρυσο, σε οποιοδήποτε πλαίσιο και οι οποίες δεν είναι υποψήφιες για θεραπευτική χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

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

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

Διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς (DTC)

The recommended daily dose of lenvatinib is 24 mg (two 10-mg capsules and one 4-mg capsule) once daily. The daily dose is to be modified as needed according to the dose/toxicity management plan.

Προσαρμογές της δόσης και διακοπές λόγω DTC

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

Για τις τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται με τη λενβατινίμη (βλ. Πίνακα 4), κατά την αποδομή/βελτίωση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στον Βαθμό 0 έως 1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει εκ νέου σε μειωμένη δόση λενβατινίμης, όπως προτείνεται στον Πίνακα 1 **Error! Reference source not found.**

Πίνακας 1 Τροποποιήσεις της δόσης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση λενβατινίμης σε ασθενείς με DTC^a		
Επίπεδο δόσης	Ημερήσια δόση	Αριθμός καψακίων
Συνιστώμενη ημερήσια δόση	24 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Δύο καψάκια των 10 mg συν ένα καψάκιο των 4 mg
Πρώτη μείωση της δόσης	20 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Δύο καψάκια των 10 mg
Δεύτερη μείωση της δόσης	14 mg από στόματος μία φορά την ημέρα	Ένα καψάκιο των 10 mg συν ένα καψάκιο των 4 mg
Τρίτη μείωση της δόσης	10 mg από στόματος μία φορά την ημέρα ^a	Ένα καψάκιο των 10 mg
^a : Περαιτέρω μειώσεις της δόσης θα πρέπει να εξετάζονται σε ατομική βάση για κάθε ασθενή καθώς είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για δόσεις κάτω των 10 mg.		

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

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

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

Προσαρμογές της δόσης και διακοπή λόγω HCC

Η διαχείριση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινή διακοπή, προσαρμογή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με λενβατινίμπη. Ήπιες έως μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ., Βαθμού 1 ή 2) γενικά δεν δικαιολογούν προσωρινή διακοπή της λενβατινίμπης, εκτός εάν είναι μη ανεκτή για τον ασθενή παρά τη βέλτιστη διαχείριση. Για τοξικότητες σχετιζόμενες με τη λενβατινίμπη, βλ. Πίνακα 4. Λεπτομέρειες για την παρακολούθηση, την προσαρμογή και τη μόνιμη διακοπή της δόσης παρέχονται στον Πίνακα 2.

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

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

Καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC)

Η συνιστώμενη δοσολογία του LENVIMA είναι 20 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, χορηγούμενης ως ενδοφλέβια έγχυση επί 30 λεπτά, μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για την πεμπρολιζουμάμπη για πρόσθετες δοσολογικές οδηγίες.

Προσαρμογές της δόσης και μόνιμη διακοπή για EC

Για τοξικότητες σχετιζόμενες με τη λενβατινίμπη, βλ Πίνακα 4. Όταν χορηγείτε το LENVIMA σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, διακόψτε προσωρινά, μειώστε τη δόση ή διακόψτε μόνιμα τη χορήγηση του LENVIMA όπως είναι κατάλληλο (βλ. Πίνακα 3). Αναστειίετε ή διακόψτε μόνιμα τη χορήγηση πεμπρολιζουμάμπης σύμφωνα με τις οδηγίες στην ΠΧΠ για την πεμπρολιζουμάμπη. Δεν συνιστώνται μειώσεις δόσης για την πεμπρολιζουμάμπη.

Πίνακας 3 Τροποποιήσεις δόσης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση της λενβατινίμπης σε ασθενείς με EC^a		
Δόση έναρξης Σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη		20 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια των 10 mg)
Επίμονες και μη ανεκτές τοξικότητες Βαθμού 2 ή Βαθμού 3^a		
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Τροποποίηση	Προσαρμοσμένη δόση
Πρώτη εμφάνιση	Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη	14 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο των 10 mg + ένα καψάκιο των 4 mg)
Δεύτερη εμφάνιση (ίδια ενέργεια ή νέα ενέργεια)	Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη	10 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο των 10 mg)
Τρίτη εμφάνιση (ίδια ενέργεια ή νέα ενέργεια)	Προσωρινή διακοπή μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη	8 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια των 4 mg)
Απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες (Βαθμού 4): Μόνιμη διακοπή^b		
a. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για δόσεις μικρότερες των 8 mg. b. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων π.χ., Βαθμού 4), με την εξαίρεση εργαστηριακών ανωμαλιών που κρίνονται ως μη απειλητικές για τη ζωή, οι οποίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως σοβαρές αντιδράσεις (Βαθμού ,3).		

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν τροποποίηση της δόσης της λεμβατινίμπης			
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Ενέργεια	Μείωση δόσης και έναρξη εκ νέου θεραπείας με λεμβατινίμπη
Υπέρταση	Βαθμός 3 (παρά τη βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία)	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0, 1 ή 2. Βλ. λεπτομερείς οδηγίες στον Πίνακα 5 στην παράγραφο 4.4.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Πρωτεϊνουρία	≥ 2 g / 24 ώρες	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί σε λιγότερο από 2 g / 24 ώρες.
Νεφρωσικό σύνδρομο	-----	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4*	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Καρδιακή δυσλειτουργία	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
<u>Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ) /Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΣΑΟΛ)</u>	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

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν τροποποίηση της δόσης της λενβατινίμπης			
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Ενέργεια	Μείωση δόσης και έναρξη εκ νέου θεραπείας με λενβατινίμπη
* Οι εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 4 που κρίθηκαν μη απειλητικές για τη ζωή μπορεί να αντιμετωπίζονται ως σοβαρές αντιδράσεις (π.χ., Βαθμού 3)			

Ειδικοί πληθυσμοί

DTC

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

HCC

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

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

Ασθενείς με υπέρταση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται καλά πριν τη θεραπεία με λενβατινίμπη, και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

DTC

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

HCC

Στους πληθυσμούς ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη HCC, δεν απαιτήθηκε καμία προσαρμογή της δόσης με βάση την ηπατική λειτουργία σε όσους ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Τα διαθέσιμα, πολύ περιορισμένα, δεδομένα δεν είναι επαρκή ώστε να επιτρέπουν τη σύσταση δοσολογίας για ασθενείς με HCC με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η λενβατινίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

EC

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για τον συνδυασμό της λενβατινίμπης με πεμπρολιζουμάμπη σε 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. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για την πεμπρολιζουμάμπη για τη δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ενδέχεται να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ανοχή κάθε ασθενούς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

DTC

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

HCC

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

EC

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 που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για την πεμπρολιζουμάμπη για τη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ενδέχεται να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ανοχή κάθε ασθενούς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, συνεπώς η χρήση της λενβατινίμπης σε αυτές τις ασθενείς δεν συνιστάται.

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. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η λενβατινίμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών λόγω των θεμάτων ασφάλειας που διαπιστώθηκαν σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμπης 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. παράγραφο 4.8).

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

Τα καψάκια λενβατινίμης μπορούν να καταπίνονται ολόκληρα με νερό ή να χορηγούνται ως εναιώρημα που παρασκευάζεται μέσω διασποράς ολόκληρου του καψακίου ή των καψακίων σε νερό, χυμό μήλου ή γάλα. Το εναιώρημα μπορεί να χορηγείται από το στόματος ή μέσω ενός σωλήνα σίτισης. Αν χορηγείται μέσω σωλήνα σίτισης, τότε το εναιώρημα θα πρέπει να παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας νερό (βλ. παράγραφο 6.6 για την παρασκευή και τη χορήγηση του εναιωρήματος).

Αν δεν χρησιμοποιηθεί τη στιγμή της παρασκευής, το εναιώρημα λενβατινίμης μπορεί να φυλαχθεί σε καλυμμένο περιέκτη και πρέπει να παραμείνει στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για 24 ώρες το μέγιστο. Μετά την αφαίρεσή του από το ψυγείο, θα πρέπει να ανακινήσετε το εναιώρημα για περίπου 30 δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση. Αν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί.

Για χρήση σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για την πεμπρολιζουμάμη.

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). Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) θα πρέπει να ελέγχεται καλά πριν τη θεραπεία με λενβατινίμη και, αν είναι γνωστό ότι οι ασθενείς είναι υπέρτατικοί, 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 εξετασθεί στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και να ακολουθεί τη συνήθη ιατρική πρακτική. Για προηγουμένως νορμοτασικά άτομα, η μονοθεραπεία με μία από τις κατηγορίες αντιυπερτασικών πρέπει να ξεκινά όταν παρατηρείται αυξημένη ΑΠ. Για εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ένα αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η δόση του τρέχοντος παράγοντα μπορεί να αυξηθεί, ανάλογα με την περίπτωση, ή θα πρέπει να προστεθεί ένας ή περισσότεροι παράγοντες από μια διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικών. Όταν απαιτείται, διαχειριστείτε την υπέρταση όπως συνιστάται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Συνιστώμενη διαχείριση της υπέρτασης	
Επίπεδο αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)	Συνιστώμενη ενέργεια
Συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg έως και < 160 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mmHg έως και < 100 mmHg	Συνεχίστε τη λενβατινίμη και ξεκινήστε αντιυπερτασική θεραπεία, εάν δεν λαμβάνετε ήδη Η Συνεχίστε τη λενβατινίμη και αυξήστε τη δόση της τρέχουσας αντιυπερτασικής θεραπείας ή ξεκινήστε πρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία
Συστολική ΑΠ ≥ 160 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 100 mmHg παρά τη βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία	1. Διακόψτε τη λενβατινίμη 2. Όταν η συστολική ΑΠ ≤ 150 mmHg, η διαστολική ΑΠ ≤ 95 mmHg και ο ασθενής λαμβάνει σταθερή δόση αντιυπερτασικής θεραπείας για τουλάχιστον 48 ώρες, ξεκινήστε εκ νέου τη λενβατινίμη σε μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2)
Απειλητικές για τη ζωή συνέπειες (κακοήθης υπέρταση, νευρολογικό έλλειμμα ή υπερτασική κρίση)	Ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση. Διακόψτε τη λενβατινίμη και ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική διαχείριση.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με λενβατινίμη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

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). 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.

Ηπατοτοξικότητα

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

Σε ασθενείς με HCC οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη στη δοκιμή REFLECT, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και της ηπατικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων ενεργειών) αναφέρθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα (βλ. παράγραφο 4.8) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με σοραφενίμη. Οι ασθενείς με χειρότερη ηπατική δυσλειτουργία ή/και μεγαλύτερο φορτίο όγκου στο ήπαρ κατά την έναρξη είχαν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ηπατικής

ανεπάρκειας. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρουσιάστηκε επίσης πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Περίπου τα μισά από τα συμβάντα ηπατικής ανεπάρκειας και το ένα τρίτο από τα συμβάντα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας αναφέρθηκαν σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου.

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

Στο EC, οι σχετιζόμενες με το ήπαρ ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λενβατινίμη και πεμπρολιζουμάμη περιλάμβαναν αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST). Έχουν αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια και ηπατίτιδα (<1%, βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς με EC που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και πεμπρολιζουμάμη.

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

Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία

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

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

Διάρροια

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

Καρδιακή δυσλειτουργία

Έχουν αναφερθεί καρδιακή ανεπάρκεια (<1%) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). 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). 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). Σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα ΣΟΑΕ, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αρτηριακές θρομβοεμβολές

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Αιμορραγία

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

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

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

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίων

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

Μη γαστρεντερικό συρίγγιο

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

Παράταση διαστήματος QT

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

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

Δυσλειτουργία της καταστολής της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης/Δυσλειτουργία θυρεοειδούς

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

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

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

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

Οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ΟΝΓ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λενβατινίμη. Ορισμένα περιστατικά αναφέρθηκαν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη ή ταυτόχρονη αντιαπορροφητική οστική θεραπεία ή/και άλλους αναστολείς αγγειογένεσης, π.χ. μπεβασιζουμάμπη, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI), αναστολείς mTOR. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χρήση της λενβατινίμης είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά με αντιαπορροφητική θεραπεία ή/και άλλους αναστολείς αγγειογένεσης.

Οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες αποτελούν προσδιορισμένο παράγοντα κινδύνου. Πριν από τη θεραπεία με λενβατινίμη, θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο διενέργειας οδοντιατρικής εξέτασης και κατάλληλων προληπτικών οδοντιατρικών ελέγχων. Στους ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως ή λαμβάνουν τη δεδομένη στιγμή ενδοφλέβια διφωσφονικά, οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι εφικτό (βλ. παράγραφο 4.8).

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).

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.

Οι ασθενείς με ECOG PS ≥ 2 αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (εκτός από καρκίνωμα του θυρεοειδούς).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λενβατινίμη

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

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

Επίδραση της λενβατινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Από στόματος αντισυλληπτικά

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Κύηση

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

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

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λενβατινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η λενβατινίμη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/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

DTC

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίζονται σε $\geq 30\%$ των ασθενών) είναι η υπέρταση (68,6%), η διάρροια (62,8%), η μειωμένη όρεξη (51,5%), το μειωμένο σωματικό βάρος (49,1%), η κόπωση (45,8%), η ναυτία (44,5%), η πρωτεϊνουρία (36,9%), η στοματίτιδα (35,8%), ο έμετος (34,5%), η δυσφωνία (34,1%), η κεφαλαλγία (34,1%) και το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPE) (32,7%). Η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία τείνουν να εμφανίζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λενβατινίμη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η πλειοψηφία των

ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 έως 4 εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας εκτός από τη διάρροια, η οποία εμφανίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, και την απώλεια σωματικού βάρους, η οποία έτεινε να είναι αθροιστική με την πάροδο του χρόνου.

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

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

HCC

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

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

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

EC

Η ασφάλεια της λενβατινίμης σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη έχει αξιολογηθεί σε 530 ασθενείς με προχωρημένο EC που λάμβαναν 20 mg λενβατινίμης μία φορά την ημέρα και 200 mg πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές (παρουσιάστηκαν στο $\geq 20\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπέρταση (63%), διάρροια (57%), υποθυρεοειδισμός (56%), ναυτία (51%), μειωμένη όρεξη (47%), έμετος (39%), κόπωση (38%), μειωμένο σωματικό βάρος (35%), αρθραλγία (33%), πρωτεϊνουρία (29%), δυσκοιλιότητα (27%), κεφαλαλγία (27%), ουρολοίμωξη (27%), δυσφωνία (25%), κοιλιακό άλγος (23%), εξασθένιση (23%), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (23%), στοματίτιδα (23%), αναιμία (22%) και υπομαγνησιαμία (20%).

Οι πιο συχνές (παρουσιάστηκαν στο $\geq 5\%$ των ασθενών) σοβαρές (Βαθμού ≥ 3) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπέρταση (37,2%), μειωμένο σωματικό βάρος (9,1%), διάρροια (8,1%), αυξημένη λιπάση (7,7%), μειωμένη όρεξη (6,4%), εξασθένιση (6%), κόπωση (6%), υποκαλιαιμία (5,7%), αναιμία (5,3%) και πρωτεϊνουρία (5,1%).

Μόνιμη διακοπή χορήγησης της λενβατινίμπης προέκυψε στο 30,6% των ασθενών και μόνιμη διακοπή και της λενβατινίμπης και της πεμπρολιζουμάμπης προέκυψε στο 15,3% των ασθενών λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι πιο συχνές (παρουσιάστηκαν στο $\geq 1\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή της λενβατινίμπης ήταν υπέρταση (1,9%), διάρροια (1,3%), εξασθένιση (1,3%), μειωμένη όρεξη (1,3%), πρωτεϊνουρία (1,3%) και μειωμένο σωματικό βάρος (1,1%).

Προσωρινή διακοπή δόσης της λενβατινίμπης λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας προέκυψε στο 63,2% των ασθενών. Διακοπή χορήγησης της λενβατινίμπης και της πεμπρολιζουμάμπης λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας προέκυψε στο 34,3% των ασθενών. Οι πιο συχνές (παρουσιάστηκαν στο $\geq 5\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή χορήγησης της λενβατινίμπης ήταν υπέρταση (12,6%), διάρροια (11,5%), πρωτεϊνουρία (7,2%), έμετος (7%), κόπωση (5,7%) και μειωμένη όρεξη (5,7%).

Μείωση δόσης της λενβατινίμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών προέκυψε στο 67,0% των ασθενών. Οι πιο συχνές (παρουσιάστηκαν στο $\geq 5\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση δόσης της λενβατινίμπης ήταν υπέρταση (16,2%), διάρροια (12,5%), σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (9,1%), κόπωση (8,7%), πρωτεϊνουρία (7,7%), μειωμένη όρεξη (6,6%), ναυτία (5,5%), εξασθένιση (5,1%) και μειωμένο σωματικό βάρος (5,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Το προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμπης ως θεραπεία συνδυασμού βασίζεται σε δεδομένα από 530 ασθενείς με EC που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές στον DTC, στο HCC και στο EC και αναφέρθηκαν από τη χρήση της λενβατινίμπης μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Η κατηγορία συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών αντιπροσωπεύει την πιο συντηρητική εκτίμηση της συχνότητας από τους μεμονωμένους πληθυσμούς. Ενδέχεται να προκύψουν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται με τη λενβατινίμπη ή τα συστατικά της θεραπείας συνδυασμού όταν χορηγούνται μόνα τους, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμα και αν αυτές οι αντιδράσεις δεν έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τη θεραπεία συνδυασμού.

Για περισσότερες πληροφορίες ασφάλειας όταν η λενβατινίμπη χορηγείται σε συνδυασμό, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το αντίστοιχο συστατικό της θεραπείας συνδυασμού (πεμπρολιζουμάμπη).

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη[§]		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA)	Μονοθεραπεία με λενβατινίμη	Συνδυασμός με πεμπρολιζουμάμη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές	Ουρολοίμωξη	Ουρολοίμωξη
Όχι συχνές	Απόστημα του περινέου	Απόστημα του περινέου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Θρομβοπενία ^{α, †} Λεμφοπενία ^{α, †} Λευκοπενία ^{α, †} Ουδετεροπενία ^{α, †}	Θρομβοπενία ^{α, †} Λεμφοπενία ^{α, †} Λευκοπενία ^{α, †} Ουδετεροπενία ^{α, †}
Όχι συχνές	Έμφρακτο του σπληνός	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Υποθυρεοειδισμός Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος ^{*, †}	Υποθυρεοειδισμός Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος ^{*, †} Υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Πολύ συχνές	Υπασβεστιαμία ^{*, †} Υποκαλιαιμία Υπερχοληστερολαιμία ^{β, †} Υπομαγνησιαμία ^{β, †} Μειωμένο σωματικό βάρος Όρεξη μειωμένη	Υπασβεστιαμία ^{*, †} Υποκαλιαιμία [†] Υπερχοληστερολαιμία ^{β, †} Υπομαγνησιαμία ^{β, †} Μειωμένο σωματικό βάρος Όρεξη μειωμένη
Συχνές	Αφυδάτωση	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	Αϋπνία	
Συχνές		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Ζάλη Κεφαλαλγία Δυσγευσία	Ζάλη Κεφαλαλγία Δυσγευσία
Συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [†]	
Όχι συχνές	Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας Μονοπάρεση Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [†] Μονοπάρεση Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

Καρδιακές διαταραχές		
Συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{γ,†} Καρδιακή ανεπάρκεια Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Μειωμένο κλάσμα εξώθησης	Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
Όχι συχνές		Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{γ,†} Καρδιακή ανεπάρκεια Μειωμένο κλάσμα εξώθησης
Αγγειακές διαταραχές		
Πολύ συχνές	Αιμορραγία ^{δ, *,†} Υπέρταση ^{ε,*} Υπόταση	Αιμορραγία ^{δ, *,†} Υπέρταση ^{ε,*}
Συχνές		Υπόταση
Μη γνωστές	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
Πολύ συχνές	Δυσφωνία	Δυσφωνία
Συχνές	Πνευμονική εμβολή [†]	Πνευμονική εμβολή [†]
Όχι συχνές	Πνευμοθώρακας	Πνευμοθώρακας
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Πολύ συχνές	Διάρροια Γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη ^{στ} Έμετος Ναυτία Φλεγμονή του στόματος ^ζ Άλγος του στόματος ^η Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία Αυξημένη λιπάση [‡] Αυξημένη αμυλάση [‡]	Διάρροια Γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη ^{στ} Έμετος Ναυτία Φλεγμονή του στόματος ^ζ Άλγος του στόματος ^η Δυσκοιλιότητα Ξηροστομία Αυξημένη λιπάση Αυξημένη αμυλάση [‡]
Συχνές	Συρίγγιο του πρωκτού Μετεωρισμός	Παγκρεατίτιδα ^ι Μετεωρισμός Δυσπεψία Κολίτιδα
Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα ^ι Κολίτιδα	Συρίγγιο του πρωκτού

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Πολύ συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος ^{1,*} ‡ Υπολευκωματιναιμία ^{1,*, ‡} Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ^{*, ‡}	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος ^{1,*} ‡ Υπολευκωματιναιμία ^{1,*, ‡} Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ^{*, ‡}
	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^{*, ‡} Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος ^{*, ‡} Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση ^{*, ‡}	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^{*, ‡} Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος [‡]
Συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια ^{1α,*} † Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ^{1β,*} † Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Χολοκυστίτιδα	Χολοκυστίτιδα Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση
Όχι συχνές	Ηπατοκυτταρική βλάβη/ηπατίτιδα ^{1γ}	Ηπατική ανεπάρκεια ^{1α,*} † Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ^{1β,†} Ηπατοκυτταρική βλάβη/ηπατίτιδα ^{1γ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Εξάνθημα Αλωπεκία	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Εξάνθημα
Συχνές	Υπερκεράτωση	Αλωπεκία
Όχι συχνές		Υπερκεράτωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές	Οσφυαλγία Αρθραλγία Μυαλγία Πόνος στα άκρα Μυοσκελετικός πόνος	Οσφυαλγία Αρθραλγία Μυαλγία Πόνος στα άκρα
Συχνές		Μυοσκελετικός πόνος
Όχι συχνές	Οστεονέκρωση της γνάθου	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Πολύ συχνές	Πρωτεϊνουρία [*] Αυξημένη κρεατινίνη αίματος [‡]	Πρωτεϊνουρία [*] Αυξημένη κρεατινίνη αίματος [‡]
Συχνές	Περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας ^{1δ, *} † Νεφρική ανεπάρκεια [*] Αυξημένη ουρία αίματος	Περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας ^{1δ, *} †
Όχι συχνές	Νεφρωσικό σύνδρομο	Νεφρική ανεπάρκεια [*]

		Αυξημένη ουρία αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Πολύ συχνές	Κόπωση Εξασθένιση Περιφερικό οίδημα	Κόπωση Εξασθένιση Περιφερικό οίδημα
Συχνές	Αίσθημα κακουχίας	Αίσθημα κακουχίας
Όχι συχνές	Καθυστερημένη επούλωση	Καθυστερημένη επούλωση
Μη γνωστές	Μη γαστρεντερικό συρίγγιο ¹⁶	

§: Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 ενδέχεται να μην οφείλονται αποκλειστικά στη λενβατινίμη, αλλά μπορεί να προέρχονται εν μέρει από υποκείμενες νόσους ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται συνδυαστικά.

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

†: Περιλαμβάνει περιστατικά με μοιραία κατάληξη.

‡: Συχνότητα βασισμένη σε εργαστηριακά δεδομένα.

Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί:

α: Ο όρος θρομβοπενία περιλαμβάνει τη θρομβοπενία και τον μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων. Ο όρος ουδετεροπενία περιλαμβάνει την ουδετεροπενία και τον μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων. Ο όρος λευκοπενία περιλαμβάνει τη λευκοπενία και των μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Ο όρος λεμφοπενία περιλαμβάνει τη λεμφοπενία και τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

β: Ο όρος υπομαγνησιαμία περιλαμβάνει την υπομαγνησιαμία και το μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Ο όρος υπερχοληστερολαιμία περιλαμβάνει την υπερχοληστερολαιμία και την αυξημένη χοληστερόλη αίματος.

γ: Ο όρος έμφραγμα του μυοκαρδίου περιλαμβάνει το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

δ: Περιλαμβάνει όλους τους όρους αιμορραγίας.

Οι όροι αιμορραγίας που παρουσιάστηκαν σε 5 ή περισσότερους ασθενείς με DTC ήταν οι εξής: επίσταξη, αιμόπτυση, αιματουρία, μώλωπας, αιματοχεσία, ουλορραγία, πετέχειες, πνευμονική αιμορραγία, αιμορραγία του ορθού, παρουσία αίματος στα ούρα, αιμάτωμα και κολπική αιμορραγία.

Οι όροι αιμορραγίας που παρουσιάστηκαν σε 5 ή περισσότερους ασθενείς με HCC ήταν οι εξής: επίσταξη, αιματουρία, ουλορραγία, αιμόπτυση, αιμορραγία των κηρών του οισοφάγου, η αιμορραγία των αιμορροΐδων, αιμορραγία του στόματος, αιμορραγία του ορθού και αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού.

Ο όρος αιμορραγία που παρουσιάστηκε σε 5 ή περισσότερες ασθενείς με EC ήταν ο εξής: κολπική αιμορραγία.

ε: Ο όρος υπέρταση περιλαμβάνει: την υπέρταση, την υπερτασική κρίση, την αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση, την ορθοστατική υπέρταση και την αυξημένη αρτηριακή πίεση.

στ: Ο όρος γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη περιλαμβάνει: την κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή ευαισθησία, την επιγαστρική δυσφορία και το γαστρεντερικό άλγος.

ζ: Ο όρος φλεγμονή του στόματος περιλαμβάνει: την αφθώδη στοματίτιδα, το αφθώδες έλκος, τη διάβρωση των ούλων, την εξέλκωση των ούλων, τη δημιουργία φυσαλίδων στα ούλα, τη στοματίτιδα, τη γλωσσίτιδα, την εξέλκωση του στόματος και τη φλεγμονή βλεννογόνου.

η: Ο όρος άλγος του στόματος περιλαμβάνει: το άλγος του στόματος, τη γλωσσοδυνία, το άλγος των ούλων, τη στοματοφαρυγγική δυσφορία, το άλγος του στοματοφάρυγγα και τη δυσφορία της γλώσσας.

θ: Ο όρος παγκρεατίτιδα περιλαμβάνει: την παγκρεατίτιδα και την οξεία παγκρεατίτιδα.

ι: Ο όρος υπερχοληρυθριναιμία περιλαμβάνει: την υπερχοληρυθριναιμία, την αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος, τον ίκτερο και την αυξημένη συζευγμένη χοληρυθρίνη. Η υπολευκωματιναιμία περιλαμβάνει την υπολευκωματιναιμία και τη μειωμένη λευκωματίνη αίματος.

ια: Ο όρος ηπατική ανεπάρκεια περιλαμβάνει: την ηπατική ανεπάρκεια, την οξεία ηπατική ανεπάρκεια και τη χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.

ιβ: Ο όρος ηπατική εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει: την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, το μεταβολικό κόμα, τη μεταβολική εγκεφαλοπάθεια και την εγκεφαλοπάθεια.

ιγ: Ο όρος ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα περιλαμβάνει: την επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, την ηπατική στεάτωση και τη χολοστατική ηπατική βλάβη.

ιδ: Ο όρος περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβάνει: την οξεία προνεφρική ανεπάρκεια, τη νεφρική ανεπάρκεια, την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, την οξεία νεφρική βλάβη και τη νέκρωση νεφρικών σωληναρίων.

ιε: Ο όρος μη γαστρεντερικό συρίγγιο περιλαμβάνει περιστατικά εμφάνισης συρίγγιο εκτός του στομάχου και των εντέρων, όπως τραχειακό, τραχειοοισοφαγικό, οισοφαγικό συρίγγιο, συρίγγιο του γεννητικού συστήματος του θήλεος και υποδόριο συρίγγιο.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπέρταση στο 65% των ασθενών στην ομάδα λενβατινίμης συν πεμπρολιζουμάμη. Αντιδράσεις Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου παρουσιάστηκαν στο 38,4% των ασθενών στην ομάδα λενβατινίμης συν πεμπρολιζουμάμη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη στην ομάδα λενβατινίμης συν πεμπρολιζουμάμη ήταν 15 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 11,6%, 17,7% και 2,0% των ασθενών, αντίστοιχα.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

των ασθενών, αντίστοιχα. Η πρωτεΐνουρία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,6% των ασθενών.

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε πρωτεΐνουρία στο 29,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 5,4% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 34,5 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 6,2%, 7,9% και 1,2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), στο 18,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη προέκυψε ένα συμβάν νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας. Παρουσιάστηκαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 4,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 86,0 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 3,0%, 1,7% και 1,2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Καρδιακή δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε καρδιακή δυσλειτουργία στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 0,5% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 112,0 ημέρες. Μείωση δόσης και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψαν στο 0,2% των ασθενών.

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

DTC

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

HCC

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

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), παρουσιάστηκε ένα συμβάν ΣΟΑΕ (Βαθμού 1) στην ομάδα θεραπείας με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη το οποίο αντιμετωπίστηκε με προσωρινή διακοπή της λενβατινίμης.

Ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

Στη βασική δοκιμή Φάσης 3 SELECT (βλ. παράγραφο 5.1), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ήπαρ ήταν η υπολευκωματιναιμία (9,6% λενβατινίμη έναντι 1,5% εικονικό φάρμακο) και οι αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (7,7% λενβατινίμη έναντι 0 εικονικό φάρμακο), την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (6,9% 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 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη ήταν 12,1 εβδομάδες. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου (συμπεριλαμβανομένου 1 περιστατικού ηπατικής ανεπάρκειας Βαθμού 5) παρατηρήθηκαν στο 5,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, σε σύγκριση με 0,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ οδήγησαν σε προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης στο 4,6% και το 2,7% των ασθενών, αντίστοιχα, και σε μόνιμη διακοπή στο 0,4%.

Μεταξύ 1.166 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 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.

HCC

Στη δοκιμή Φάσης 3 REFLECT (βλ. παράγραφο 5.1), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατοτοξικότητας ήταν η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (14,9%), η αυξημένη ασπαρτική

αμινοτρανσφεράση (13,7%), η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (11,1%), η υπολευκωματιναιμία (9,2%), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (8,0%), η αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (7,8%) και η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος (6,7%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη των ανεπιθύμητων ενεργειών ηπατοτοξικότητας ήταν 6,4 εβδομάδες. Αντιδράσεις ηπατοτοξικότητας Βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν στο 26,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη. Ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων σε 12 ασθενείς) εμφανίστηκε στο 3,6% των ασθενών (όλα ήταν Βαθμού ≥ 3). Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων σε 4 ασθενείς) εμφανίστηκε στο 8,4% των ασθενών (το 5,5% ήταν Βαθμού ≥ 3). Προκλήθηκαν 17 (3,6%) θάνατοι λόγω συμβάντων ηπατοτοξικότητας στο σκέλος της λενβατινίμης και 4 (0,8%) θάνατοι στο σκέλος της σοραφενίμης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ηπατοτοξικότητας οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης στο 12,2% και το 7,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη, αντίστοιχα, καθώς και σε μόνιμη διακοπή στο 5,5%.

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε ηπατοτοξικότητα στο 33,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 12,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 56,0 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 5,2%, 3,0% και 1,2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Αρτηριακές θρομβοεμβολές (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκαν αρτηριακές θρομβοεμβολές στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 2,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 59,0 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 0,2% και 2,0% των ασθενών, αντίστοιχα.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

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

HCC

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

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε αιμορραγία στο 24,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 3,0% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 65,0 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 1,7%, 1,2% και 1,7% των ασθενών, αντίστοιχα.

Υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

χωρίς προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, που εμφανίστηκε στο 1,5% και το 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα. 1 ασθενής με υπασβεστιαμία Βαθμού 4 διέκοψε μόνιμα τη θεραπεία.

HCC

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 1,0% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 148,0 ημέρες. Δεν αναφέρθηκαν τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης.

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

DTC

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

HCC

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκαν συμβάντα σχηματισμού συριγγίων στο 2,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 2,5% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 117,0 ημέρες. Μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 1,0% των ασθενών. Αναφέρθηκαν συμβάντα διάτρησης γαστρεντερικού σωλήνα στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 3,0% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 42 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 0,5% και 3,0% των ασθενών, αντίστοιχα.

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

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

Παράταση διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε παράταση του διαστήματος QT στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 0,5% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 115,5 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης και μείωση της λενβατινίμης προέκυψε στο 0,2% και 0,5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

Στη μελέτη Φάσης 3 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε υποθυρεοειδισμός στο 68,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και προέκυψαν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 στο 1,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη ήταν 62,0 ημέρες. Προσωρινή διακοπή της δόσης και μείωση της λενβατινίμης προέκυψε στο 2,2% και 0,7% των ασθενών, αντίστοιχα.

Αναφέρθηκε αυξημένη TSH αίματος στο 12,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη ενώ δεν υπήρξαν ασθενείς που να ανέφεραν αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 . Προσωρινή διακοπή της δόσης προέκυψε στο 0,2% των ασθενών.

Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4)

DTC

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

HCC

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

EC

Στη μελέτη, Φάσης 3, 309 (βλ. παράγραφο 5.1), αναφέρθηκε διάρροια στο 54,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη (το 7,6% ήταν Βαθμού ≥ 3). Προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση και μόνιμη διακοπή της λενβατινίμης προέκυψε στο 10,6%, 11,1% και 1,2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

DTC

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

HCC

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

EC

Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν ουρολοιμώξεις και υπέρταση Βαθμού ≥ 3 (αύξηση $\geq 10\%$ σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών).

Φύλο

DTC

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

HCC

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

Εθνοτική καταγωγή

DTC

Οι Ασιάτες ασθενείς είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης από ό,τι οι Καυκάσιοι ασθενείς περιφερικού οιδήματος, υπέρτασης, κόπωσης, PPE, πρωτεϊνουρίας, στοματίτιδας, θρομβοπενίας και μυαλγίας, ενώ οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας, ελάττωσης βάρους, ναυτίας, εμέτου, δυσκοιλιότητας, εξασθένησης, κοιλιακού άλγους, άλγους στα άκρα και ξηροστομίας. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό Ασιατών ασθενών είχε μείωση της δόσης λενβατινίμης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς, ενώ ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση δόσης και η μέση ημερήσια δόση που λαμβανόταν ήταν χαμηλότερα στους Ασιάτες από ό,τι στους Καυκάσιους ασθενείς.

HCC

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

EC

Οι Ασιάτισσες ασθενείς είχαν υψηλότερη επίπτωση (διαφορά $\geq 10\%$) από τις Καυκάσιες ασθενείς σε αναιμία, αίσθημα κακουχίας, μείωση αριθμού ουδετερόφιλων, στοματίτιδα, μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, πρωτεϊνουρία και PPE, ενώ οι Καυκάσιες ασθενείς είχαν υψηλότερη επίπτωση σε φλεγμονή βλεννογόνου, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ουρολοίμωξη, μειωμένο σωματικό βάρος, υπομαγνησισαίμια, ζάλη, εξασθένηση και κόπωση.

Υπέρταση κατά την έναρξη

DTC

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

Ηπατική δυσλειτουργία

DTC

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

HCC

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

Νεφρική δυσλειτουργία

DTC

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

HCC

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

Ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg

DTC

Ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<60 kg) είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης PPE, πρωτεϊνουρίας, υπασβεστιαϊμίας και υπονατριάμιας 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 συμβεί σε κλινικές δοκιμές. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε αυτές τις δόσεις ήταν η υπέρταση, η ναυτία, η διάρροια, η κόπωση, η στοματίτιδα, η πρωτεϊνουρία, η κεφαλαλγία και η επιδείνωση της παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPE). Υπήρξαν επίσης αναφορές υπερδοσολογίας με λενβατινίμη που αφορούσαν εφάπαξ χορηγήσεις 6πλάσιες έως 10πλάσιες της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Αυτές οι περιπτώσεις σχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμης (δηλαδή, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια) ή ήταν χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπτώματα και Διαχείριση

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01EX08

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

Μηχανισμός δράσης

Η 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.

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

Σε ομοιογονιδιακά μοντέλα όγκου ποντικών, η λενβατινίμη μείωσε τα σχετιζόμενα με νεοπλασίες μακροφάγα, αύξησε τα ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά κύτταρα T και έδειξε μεγαλύτερη αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε συνδυασμό με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα anti-PD-1, σε σύγκριση με τη θεραπεία μόνο με έναν από τους δύο παράγοντες.

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.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο, διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς

Η μελέτη SELECT ήταν μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που διεξήχθη σε 392 ασθενείς με ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο, διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς με ανεξάρτητες, κεντρικά αναθεωρημένες, ακτινολογικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου εντός 12 μηνών (παράθυρο +1 μήνα) πριν την ένταξη. Ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο ορίστηκε ως μία ή περισσότερες μετρήσιμες βλάβες είτε με έλλειψη πρόσληψης ιωδίου ή με εξέλιξη παρά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI), ή με αθροιστική δράση του RAI > 600 mCi ή 22 GBq με την τελευταία δόση τουλάχιστον 6 μήνες πριν την εισαγωγή στη μελέτη. Η τυχαίοποίηση ήταν στρωματοποιημένη ανά γεωγραφική περιοχή (Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Άλλες), πριν τη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (οι ασθενείς μπορεί να έχουν λάβει 0 ή 1 πριν τη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία), και την ηλικία (≤ 65 ετών ή > 65 ετών). Το κύριο καταληκτικό σημείο για

την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), όπως καθορίζεται από τυφλή ανεξάρτητη ραδιολογική επισκόπηση χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST) 1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα περιελάμβαναν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και τη συνολική επιβίωση. Οι ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου θα μπορούσαν να επιλέξουν τη λήψη θεραπείας με λενβατινίμη κατά τη στιγμή της επιβεβαιωμένης εξέλιξης της νόσου.

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

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

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

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

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

Πίνακας 7 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με DTC		
	Λενβατινίμη N=261	Εικονικό φάρμακο N=131
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)^α		
Αριθμός εξελίξεων ή θανάτων (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Αναλογία κινδύνου (99% CI) ^{β,γ}	0,21 (0,14, 0,31)	
Τιμή p ^β	<0,0001	
Ασθενείς που είχαν λάβει 0 προηγούμενη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (%)		
Αριθμός εξελίξεων ή θανάτων	195 (74,7)	104 (79,4)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	76	88
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β,γ}	18,7 (16,4, NE)	3,6 (2,1, 5,3)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β,γ}	0,20 (0,14, 0,27)	
Ασθενείς που είχαν λάβει 1 προηγούμενη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (%)		
Αριθμός εξελίξεων ή θανάτων	66 (25,3)	27 (20,6)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	31	25
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β,γ}	15,1 (8,8, NE)	3,6 (1,9, 3,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β,γ}	0,22 (0,12, 0,41)	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης^α		
Αριθμός αντικειμενικών ανταποκριθέντων (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(95% CI)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
Τιμή p ^β	<0,0001	
Αριθμός πλήρων ανταποκρίσεων	4	0
Αριθμός μερικών ανταποκρίσεων	165	2
Διάμεσος χρόνος έως την αντικειμενική ανταπόκριση, ^δ μήνες (95% CI)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Διάρκεια ανταπόκρισης, ^δ μήνες, διάμεση (95% CI)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{β, ε}	0,73 (0,50, 1,07)	
Τιμή p ^{β, ε}	0,1032	

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

α: Ανεξάρτητη ραδιολογική επισκόπηση.

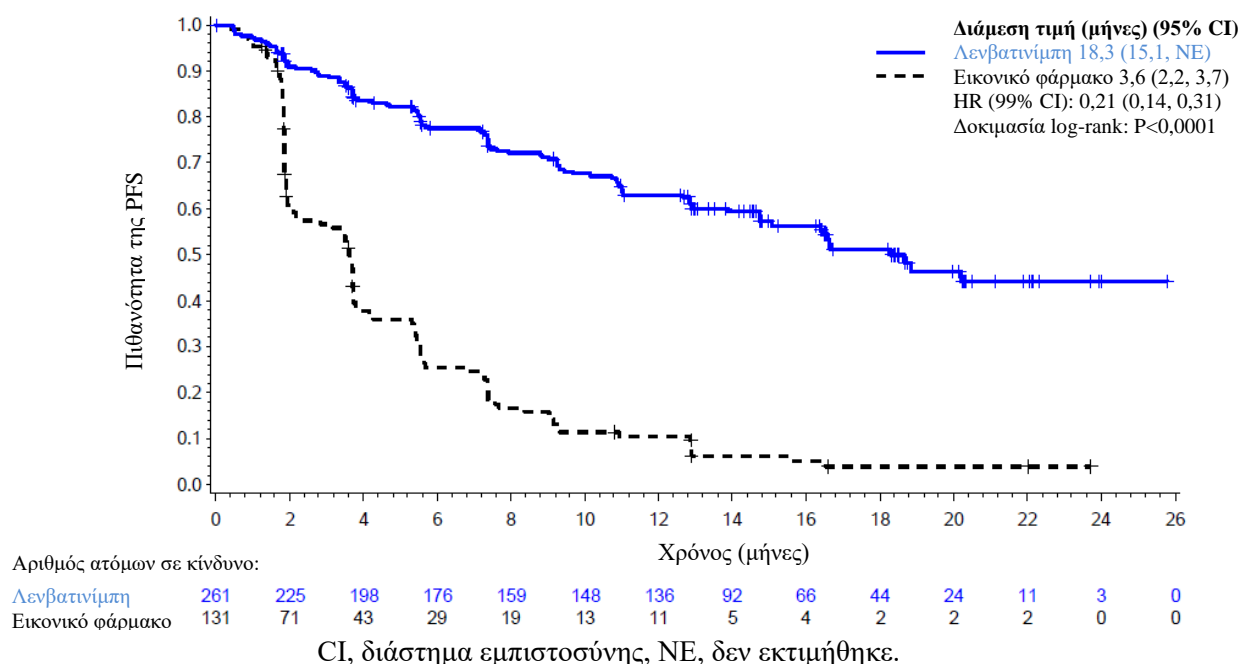
β: Στρωματοποιημένη ανά περιοχή (Ευρώπη έναντι Βόρειας Αμερικής έναντι Άλλων), ηλικιακή ομάδα (≤ 65 ετών έναντι >65 ετών) και προηγούμενη στοχευμένη VEGF/VEGFR θεραπεία (0 έναντι 1).

γ: Εκτιμάται με το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox.

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

ε: Μη προσαρμοσμένη για την επίδραση της αλλαγής.

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



CI, διάστημα εμπιστοσύνης, NE, δεν εκτιμήθηκε.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

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

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

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

- Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων: λενβατινίμης και σοραφενίμης και παρουσιάζονται παρακάτω και για τους 954 τυχαιοποιημένους ασθενείς:
- Διάμεση ηλικία: 62 έτη
- Άντρες: 84%
- Λευκοί: 29%, Ασιάτες: 69%, Μαύροι ή Αφροαμερικανοί: 1,4%
- Σωματικό βάρος: < 60 kg – 31%, 60-80 kg – 50%, > 80 kg – 19%
- Κατάσταση απόδοσης κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG PS) 0: 63%, ECOG PS 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Αιτιολογία: Ηπατίτιδα B (50%), Ηπατίτιδα C (23%), αλκοόλ (6%)
- Απουσία μακροσκοπικής διήθησης της πυλαίας φλέβας (MPVI): 79%

- Απουσία MPVI, εξωηπατική εξάπλωση του όγκου (extra-hepatic tumour spread, EHS) ή και τα δύο: 30%
- Υποκείμενη κίρρωση (από ανεξάρτητη απεικονιστική επισκόπηση): 75%
- Σταδίου Β καρκίνος του ήπατος κατά την κλινική της Βαρκελώνης (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC): 20%, σταδίου C BCLC: 80%
- Προηγούμενες θεραπείες: ηπατεκτομή (28%), ακτινοθεραπεία (11%), τοποπεριοχικές θεραπείες συμπεριλαμβανομένου του ενδαρτηριακού (χημειο)εμβολισμού (52%), της κατάλυσης με ραδιοσυχνότητες (21%) και της διαδερμικής ένεσης αιθανόλης (4%)

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS). Η λενβατινίμη ήταν μη κατώτερη όσον αφορά την OS σε σχέση με τη σοραφενίμη με HR = 0,92 [95% CI (0,79, 1,06)] και διάμεση OS 13,6 μηνών έναντι 12,3 μηνών (βλ. Πίνακα 8 και Σχήμα 2). Τα αποτελέσματα για τα υποκατάστατα τελικά σημεία (PFS και ORR) παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 παρακάτω.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη REFLECT στο HCC				
Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Αναλογία κινδύνου ^α β (95% CI)	Τιμή p ^δ	Διάμεση τιμή (95% CI) ^ε	
			Λενβατινίμη (N= 478)	Σοραφενίμη (N=476)
OS	0,92 (0,79,1,06)	NA	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
PFS ^ζ (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Ποσοστά (95% CI)	
ORR ^{γ, στ, ζ} (mRECIST)	NA	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 13 Νοεμβρίου 2016.

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

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

γ Τα αποτελέσματα βασίζονται σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις.

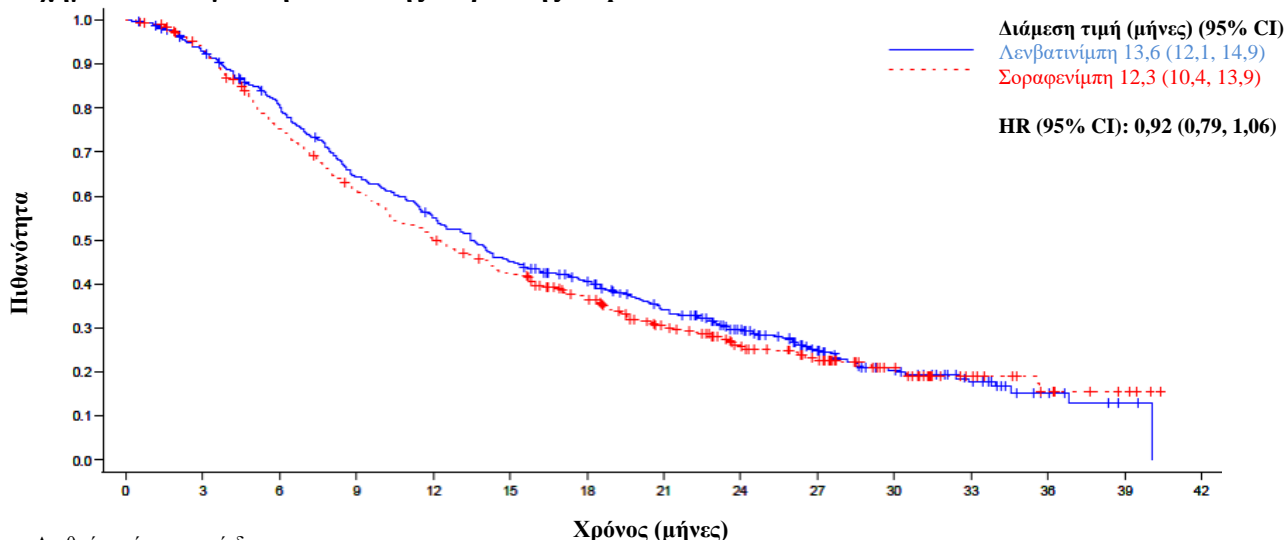
δ Τιμή p για τη δοκιμασία ανωτερότητας της λενβατινίμης έναντι της σοραφενίμης.

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

στ Ποσοστό ανταπόκρισης (πλήρης ή μερική ανταπόκριση)

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

Σχήμα 2 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier - HCC



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

Χρόνος (μήνες)

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

1. Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων = 13 Νοεμβρίου 2016.
2. Όριο μη κατωτερότητας για την αναλογία κινδύνου (HR: λενβατινίμη έναντι σοραφενίμης = 1,08).
3. Οι διάμεσες τιμές υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI κατασκευάστηκε με τη γενικευμένη μέθοδο Brookmeyer και Crowley.
4. Η HR εκτιμήθηκε με το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox, με τη θεραπεία ως ανεξάρτητη μεταβλητή και στρωματοποιημένη ανά παράγοντες στρωματοποίησης IxRS. Η μέθοδος Efron χρησιμοποιήθηκε για τις ισότιμες παρατηρήσεις.
5. += λογοκρίμενες παρατηρήσεις.

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

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

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

Καρκίνωμα του ενδομητρίου

Η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμης σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη διερευνήθηκε στη Μελέτη 309, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτή, ελεγχόμενη από δραστική ουσία μελέτη, που διεξήχθη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC), οι οποίες είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε τουλάχιστον ένα προκαταρκτικό σχήμα χημειοθεραπείας βασισμένης σε λευκόχρυσο σε οποιοδήποτε πλαίσιο, συμπεριλαμβανομένων των πλαισίων νεο-ανοσοενισχυτικής και

ανοσοενισχυτικής θεραπείας. Οι συμμετέχουσες θα μπορούσαν να έχουν λάβει έως και 2 συνολικά θεραπείες που περιείχαν λευκόχρυσο, εφόσον η μία είχε χορηγηθεί στο πλαίσιο νεο-ανοσοενισχυτικής ή ανοσοενισχυτικής θεραπείας. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με σάρκωμα του ενδομητρίου (συμπεριλαμβανομένου του καρκινοσαρκώματος), ή ασθενείς που έπασχαν από ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή ιατρική πάθηση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η τυχαιοποίηση διαστρωματοποιήθηκε ανά κατάσταση αποκατάστασης αναντιστοιχιών (MMR) (dMMR ή pMMR [όχι dMMR]) με χρήση μιας επικυρωμένης ανοσοϊστοχημικής (IHC) δοκιμασίας. Το στρώμα pMMR διαστρωματοποιήθηκε περαιτέρω ανά επίπεδο απόδοσης κατά ECOG, γεωγραφική περιοχή και ιστορικό πυελικής ακτινοβολήσης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα παρακάτω σκέλη θεραπείας:

- λενβατινίμη 20 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες.
- θεραπεία επιλογής του ερευνητή αποτελούμενη είτε από δοξορουβικίνη 60 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες ή πακλιταξέλη 80 mg/m² χορηγούμενη μία φορά την εβδομάδα, σε σχήμα 3 εβδομάδες χορήγηση/1 εβδομάδα μη χορήγηση.

Η θεραπεία με λενβατινίμη και πεμπρολιζουμάμη συνεχίστηκε μέχρι την καθοριζόμενη από τα κριτήρια RECIST v1.1 εξέλιξη της νόσου όπως επαληθεύεται από την τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR), την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή, για την πεμπρολιζουμάμη, ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση της θεραπείας της μελέτης επιτρεπόταν πέραν της καθοριζόμενης από τα κριτήρια RECIST v1.1 εξέλιξης της νόσου, εφόσον ο θεράπων ερευνητής θεωρούσε ότι η ασθενής θα αποκόμιζε κλινικό όφελος και η θεραπεία ήταν ανεκτή. Συνολικά 121/411 (29%) από τους ασθενείς υπό θεραπεία με λενβατινίμη και πεμπρολιζουμάμη έλαβαν συνεχιζόμενη θεραπεία της μελέτης πέραν της καθοριζόμενης από τα κριτήρια RECIST v1.1 εξέλιξης της νόσου. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας μετά την εξέλιξη της νόσου ήταν 2,8 μήνες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου διεξαγόταν κάθε 8 εβδομάδες.

Συνολικά 827 ασθενείς εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν στη λενβατινίμη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη (n=411) ή στη θεραπεία επιλογής του ερευνητή με δοξορουβικίνη (n=306) ή πακλιταξέλη (n=110). Τα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 65 ετών (εύρος 30 έως 86), 50% ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 61% Λευκής, 21% Ασιατικής και 4% Μαύρης φυλής, βαθμολογία PS 0 (59%) ή 1 (41%) κατά ECOG, και 84% με κατάσταση όγκου pMMR και 16% με κατάσταση όγκου dMMR. Οι ιστολογικοί υποτύποι ήταν ενδομητρώδες καρκίνωμα (60%), ορώδες καρκίνωμα (26%), καρκίνωμα διαυγών κυττάρων (6%), μεικτό καρκίνωμα (5%) και άλλα (3%). Και οι 827 ασθενείς έλαβαν προηγούμενη συστηματική θεραπεία για το EC: Το 69% είχε λάβει μία, το 28% είχε λάβει δύο και το 3% είχε λάβει τρεις ή περισσότερες συστηματικές θεραπείες. Το τριανταεπτά τοις εκατό των ασθενών έλαβαν μόνο προηγούμενη νεο-ανοσοενισχυτική ή ανοσοενισχυτική θεραπεία.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας της μελέτης ήταν 7,6 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 26,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στη λενβατινίμη ήταν 6,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 26,8 μήνες).

Τα κύρια καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (όπως αξιολογήθηκαν από την BICR χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST 1.1)). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα περιελάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως αξιολογήθηκε από την BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 11,4 μήνες (εύρος: 0,3 έως 26,9 μήνες), η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την OS και την PFS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης (all comers).

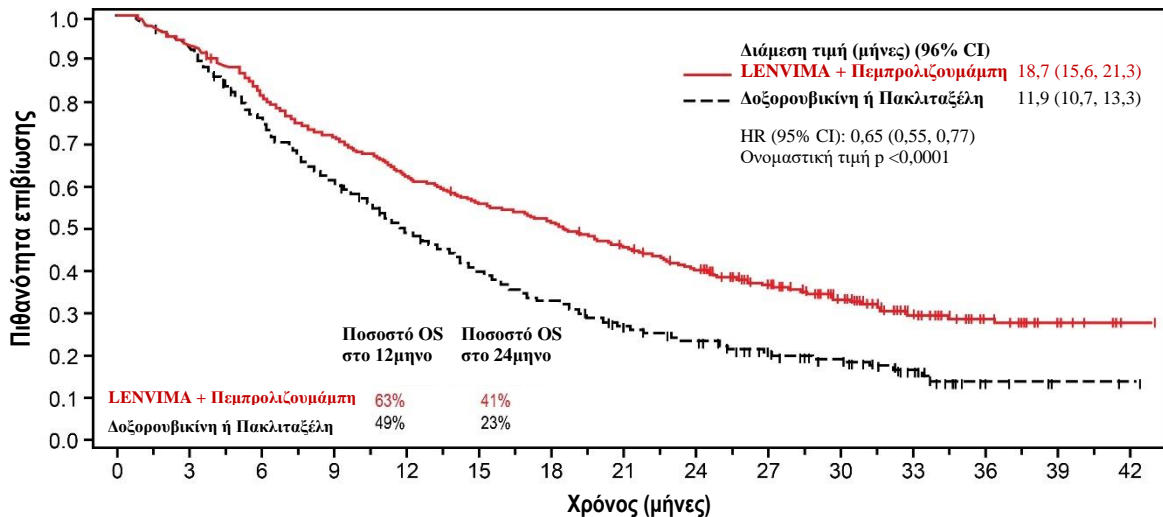
Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ανά υπο-ομάδες MMR ήταν συνεπή με τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης.

Η προκαθορισμένη τελική ανάλυση της OS με επιπρόσθετη παρακολούθηση διάρκειας 16 μηνών περίπου από την ενδιάμεση ανάλυση (συνολικός διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 14,7 μήνες [εύρος: 0,3 έως 43,0 μήνες]) διενεργήθηκε χωρίς προσαρμογή για πολλαπλότητα. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης (all comers) συνοψίζονται στον

Πίνακα 9. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την τελική ανάλυση της OS και την ενδιάμεση ανάλυση της PFS παρουσιάζονται στις Εικόνες 3 και 4, αντίστοιχα.

Πίνακας 9 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το καρκίνωμα του ενδομητρίου στη Μελέτη 309		
Καταληκτικό σημείο	LENVIMA με πεμπρολιζουμάμπη N=411	Δοξορουβικόνη ή πακλιταξέλη N=416
OS		
Αριθμός ασθενών (%) με συμβάν	276 (67%)	329 (79%)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Αναλογία κινδύνου ^α (95% CI)	0,65 (0,55, 0,77)	
Τιμή p ^β	< 0,0001	
PFS^δ		
Αριθμός ασθενών (%) με συμβάν	281 (68%)	286 (69%)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Αναλογία κινδύνου ^α (95% CI)	0,56 (0,47, 0,66)	
Τιμή p ^γ	< 0,0001	
ORR^ε		
ORR ^ε (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Πλήρης ανταπόκριση	7%	3%
Μερική ανταπόκριση	25%	12%
Τιμή p ^{στ}	< 0,0001	
Διάρκεια της ανταπόκρισης^δ		
Διάμεσος σε μήνες ^ζ (εύρος)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)
α	Με βάση το στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox	
β	Μονόπλευρη ονομαστική τιμή p με βάση στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank (τελική ανάλυση). Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση της OS, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 11,4 μήνες (εύρος: 0,3 έως 26,9 μήνες), επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα ως προς την OS βάσει σύγκρισης του συνδυασμού λεμβατινίμπης και πεμπρολιζουμάμπης με δοξορουβικόνη ή πακλιταξέλη (HR: 0,62 [95% CI: 0,51, 0,75] Τιμή p <0,0001).	
γ	Μονόπλευρη τιμή p με βάση στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank	
δ	Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση	
ε	Ανταπόκριση: Η καλύτερη αντικειμενική ανταπόκριση ως επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση	
στ	Με βάση τη μέθοδο Miettinen και Nurminen στρωματοποιημένη ανά επίπεδο απόδοσης κατά ECOG, γεωγραφική περιοχή και ιστορικό πυελικής ακτινοβολήσης.	
ζ	Με βάση εκτίμηση Kaplan-Meier	

Εικόνα 3 Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στη Μελέτη 309*

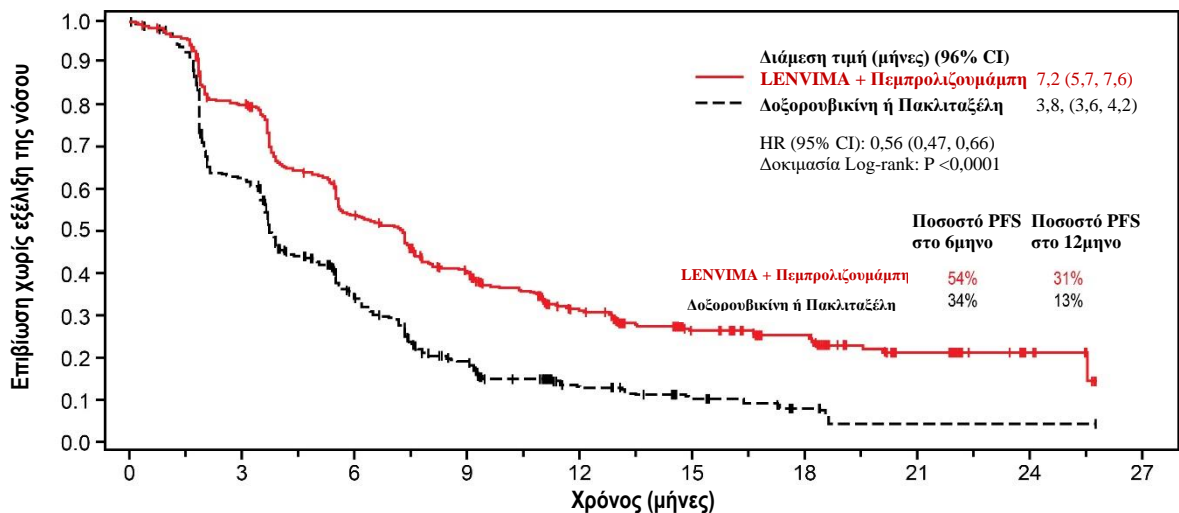


Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
LENVIMA + Πεμπρολιζουμάμπη	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Δοξορουβικίνη ή Πακλιταξέλη	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

*Με βάση την οριζόμενη στο πρωτόκολλο τελική ανάλυση

Εικόνα 4 Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στη Μελέτη 309



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
LENVIMA + Πεμπρολιζουμάμπη	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Δοξορουβικίνη ή Πακλιταξέλη	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Παράταση του διαστήματος QT

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Η λενβατινίμη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση με το t_{max} να παρατηρείται συνήθως από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση. Η τροφή δεν επηρεάζει τον βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει τον ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή σε υγιή άτομα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα καθυστερούν κατά 2 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει καθοριστεί στον άνθρωπο. Ωστόσο, δεδομένα από μια μελέτη ισοζυγίου βάρους υποδηλώνουν ότι είναι της τάξης του 85%. Η λενβατινίμη παρουσίασε καλή βιοδιαθεσιμότητα από στόματος σε σκυλιά (70,4%) και πιθήκους (78,4%).

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της λενβατινίμης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή και κυμάνθηκε από 98% έως 99% (0,3 - 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, μεσυλική). Αυτή η δέσμευση ήταν κυρίως στη λευκωματίνη με ήσσονος σημασίας δέσμευση στην $\alpha 1$ -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 $\mu\text{g}/\text{mL}$, μεσυλική).

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

Σε ασθενείς, ο διάμεσος φαινομενικός όγκος κατανομής (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 αλδεύδο-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 οξειδωση 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

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

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

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

Αποβολή

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

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

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Αναλογικότητα δόσης και συσσώρευση

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λενβατινίμης μετά από εφάπαξ δόση των 10 mg αξιολογήθηκε με 6 άτομα καθένα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και Child-Pugh B, αντίστοιχα). Μια δόση των 5 mg αξιολογήθηκε σε 6 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Οκτώ υγιή, δημογραφικά ταιριασμένα άτομα χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες και έλαβαν δόση των 10 mg. Η έκθεση της λενβατινίμης, με βάση τα δεδομένα των AUC_{0-t} και AUC_{0-inf} προσαρμοσμένης δόσης, ήταν 119%, 107% και 180% της κανονικής για άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική

δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Έχει προσδιοριστεί ότι η δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος στο πλάσμα ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με εκείνη στα αντίστοιχα υγιή άτομα και δεν παρατηρήθηκε κάποια εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Βλ. παράγραφο 4.2 για σύσταση δοσολογίας.

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Η έκθεση της λενβατινίμης, με βάση τα δεδομένα της AUC_{0-inf} , ήταν 101%, 90%, και 122% της κανονικής για άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Έχει προσδιοριστεί ότι η δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος στο πλάσμα ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με εκείνη στα αντίστοιχα υγιή άτομα και δεν παρατηρήθηκε κάποια εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Βλ. παράγραφο 4.2 για σύσταση δοσολογίας.

Ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, φυλή

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν μελετηθεί παιδιατρικοί ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Γονοτοξικότητα

Η λενβατινίμη δεν ήταν γονοτοξική.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λενβατινίμη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με τη λεμβατινίμη 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 λεμβατινίμης 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 λεμβατινίμη έχει ενδεχόμενη τερατογόνο δράση, πιθανόν σχετιζόμενη με τη φαρμακολογική δράση της λεμβατινίμης ως αντιαγγειογενετικός παράγοντας.

Η λεμβατινίμη 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 επιλοκές που σχετίζονται με πρωτοπαθείς βλάβες του δωδεκαδακτύλου με δυνητική συνεισφορά από πρόσθετες τοξικότητες σε ανώριμα όργανα στόχους.

Η τοξικότητα της λεμβατινίμης 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, 60 ή 90 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Παρασκευή και χορήγηση του εναιωρήματος:

- Το εναιώρημα μπορεί να παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας νερό, χυμό μήλου ή γάλα. Αν χορηγείται μέσω σωλήνα σίτισης, το εναιώρημα θα πρέπει να παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας νερό.
- Τοποθετήστε το(α) καψάκιο(α) που αντιστοιχεί(-ούν) στη συνταγογραφημένη δόση (έως 5 καψάκια) σε ένα μικρό δοχείο (χωρητικότητας περίπου 20 ml (4 κουταλάκια του γλυκού)) ή σε μια στοματική σύριγγα (20 ml). Μη σπάτε και μη συνθλίβετε τα καψάκια.
- Προσθέστε 3 ml υγρού στο δοχείο ή τη στοματική σύριγγα. Περιμένετε 10 λεπτά μέχρι να διαλυθεί το κέλυφος (εξωτερική επιφάνεια) του καψακίου και στη συνέχεια αναδεύστε ή ανακινήστε το μείγμα για 3 λεπτά μέχρι να διαλυθούν πλήρως τα καψάκια.
 - Αν χρησιμοποιείτε στοματική σύριγγα, πωματίστε τη σύριγγα, αφαιρέστε το έμβολο και χρησιμοποιήστε μια δεύτερη σύριγγα ή ένα διαβαθμισμένο σταγονόμετρο για να προσθέσετε το υγρό στην πρώτη σύριγγα. Κατόπιν, επανατοποθετήστε το έμβολο πριν από την ανάμειξη.
- Χορηγήστε όλο το περιεχόμενο του δοχείου ή της στοματικής σύριγγας. Το εναιώρημα μπορεί να χορηγηθεί απευθείας από το δοχείο μέσα στο στόμα ή από τη στοματική σύριγγα απευθείας μέσα στο στόμα ή μέσω σωλήνα σίτισης.
- Κατόπιν, προσθέστε επιπλέον 2 ml υγρού στο δοχείο ή τη στοματική σύριγγα χρησιμοποιώντας μια δεύτερη σύριγγα ή ένα σταγονόμετρο, αναδεύστε ή ανακινήστε και χορηγήστε. Επαναλάβετε αυτό το βήμα τουλάχιστον δύο φορές και μέχρι να μην υπάρχουν ορατά υπολείμματα, ώστε να διασφαλίσετε ότι έχει ληφθεί όλο το φάρμακο.

Σημείωση: Η συμβατότητα έχει επιβεβαιωθεί για σύριγγες από πολυπροπυλένιο και για σωλήνες σίτισης διαμέτρου τουλάχιστον 5 French (σωλήνες χλωριούχου πολυβινυλίου ή πολυουρεθάνης),

διαμέτρου τουλάχιστον 6 French (σωλήνες σιλικόνης) και διαμέτρου έως και 16 French για σωληνώσεις γλωριούχου πολυβινυλίου, πολυουρεθάνης ή σιλικόνης.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lenvima 4 mg σκληρά καψάκια

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg σκληρά καψάκια

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Μαΐου 2020

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

Α.ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β.ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ.ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

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

B. ΟΡΟΙ Ή 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 (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs 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/ΕΚ και κάθε επακόλουθης 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 (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg λενβατινίμπης (ως μεσουλική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια
60 σκληρά καψάκια
90 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1002/001 (Μέγεθος συσκευασίας 30 σκληρά καψάκια)
EU/1/15/1002/003 (Μέγεθος συσκευασίας 60 σκληρά καψάκια)
EU/1/15/1002/004 (Μέγεθος συσκευασίας 90 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

LENVIMA 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

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια
60 σκληρά καψάκια
90 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

ΛΗΞΗ

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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1002/002 (Μέγεθος συσκευασίας 30 σκληρά καψάκια)
EU/1/15/1002/005 (Μέγεθος συσκευασίας 60 σκληρά καψάκια)
EU/1/15/1002/006 (Μέγεθος συσκευασίας 90 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

LENVIMA 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 – ΔΕΔΟΜΕΝΑ 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

LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eisai

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια Λενβατινίμπη

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Τι είναι το LENVIMA

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

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

Το LENVIMA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μαζί με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, που ονομάζεται πεμπρολιζουμάμπη, για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (καρκίνωμα του ενδομητρίου) σε ενήλικες στις οποίες ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί μετά την προηγούμενη θεραπεία τους με άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, που μεταφέρεται με την κυκλοφορία του αίματος, και δεν μπορεί να αφαιρεθεί μέσω χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοθεραπείας.

Πώς λειτουργεί το LENVIMA

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το LENVIMA

Μην πάρετε το LENVIMA

- 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 προτού πάρετε το LENVIMA εάν:

- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. την παράγραφο παρακάτω «Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός»)
- έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων ή εγκεφαλικού επεισοδίου
- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία
- χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας μπορεί να μελετήσει το ενδεχόμενο να σταματήσει το LENVIMA αν πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, καθώς το LENVIMA μπορεί να επηρεάσει την επούλωση τραυμάτων. Η λήψη του LENVIMA μπορεί να ξεκινήσει και πάλι αφού διαπιστωθεί η επαρκής επούλωση τραυμάτων.
- είστε ηλικίας άνω των 75 ετών
- ανήκετε σε μια εθνοτική ομάδα εκτός των Λευκών ή των Ασιατών
- έχετε βάρος μικρότερο των 60 kg
- έχετε ιστορικό μη φυσιολογικών συνδέσεων (γνωστά ως συρίγγια) μεταξύ διαφορετικών οργάνων στο σώμα ή από ένα όργανο στο δέρμα
- έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν πόνο στο στόμα, στα δόντια ή/και στη γνάθο, πρήξιμο ή πληγές μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο ή χαλάρωση δοντιού. Μπορεί να σας συμβουλευσουν να υποβληθείτε σε οδοντιατρικό προληπτικό έλεγχο πριν ξεκινήσετε το LENVIMA, καθώς έχει αναφερθεί οστική βλάβη στη γνάθο (οστεονέκρωση) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το LENVIMA. Αν πρέπει να υποβληθείτε σε επεμβατική οδοντιατρική διαδικασία ή οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με το LENVIMA, ιδιαίτερα αν λαμβάνετε επίσης ή έχετε λάβει ενέσεις διφωσφονικών (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη οστικών διαταραχών)
- λαμβάνετε ή έχετε λάβει ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (αντιαπορροφητικά φάρμακα) ή αντικαρκινικά φάρμακα τα οποία μεταβάλλουν τον σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων (λέγονται αναστολείς αγγειογένεσης), καθώς ο κίνδυνος οστικής βλάβης στη γνάθο μπορεί να είναι αυξημένος.

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

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

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και LENVIMA

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

Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός

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

- Αν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, καθώς και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επειδή δεν είναι γνωστό εάν το LENVIMA μπορεί να μειώσει τη δράση του από στόματος αντισυλληπτικού, αν αυτό αποτελεί την κανονική σας μέθοδο αντισύλληψης, θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι προσθέτετε επίσης μια μέθοδο φραγμού όπως το καπάκι ή τα προφυλακτικά αν έχετε σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LENVIMA.
- Μην πάρετε LENVIMA αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας.
- Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με LENVIMA, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί.
- Μη θηλάζετε αν παίρνετε το LENVIMA. Ο λόγος είναι ότι το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το LENVIMA 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 LENVIMA

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

Πόσο να πάρετε

Καρκίνος του θυρεοειδούς

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

Καρκίνος του ήπατος

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

Καρκίνος της μήτρας

- Η συνιστώμενη δόση του LENVIMA είναι 20 mg μία φορά την ημέρα (2 καψάκια των 10 mg), σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη. Η πεμπρολιζουμάμπη χορηγείται από τον γιατρό σας ως ένεση στη φλέβα σας, είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας αν έχετε προβλήματα με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Μπορείτε να πάρετε τα καψάκια με ή χωρίς τροφή.
- Μην ανοίγετε τα καψάκια, προκειμένου να αποφύγετε την έκθεση στο περιεχόμενο του καψακίου.
- Να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό. Αν δεν μπορείτε να καταπιείτε ολόκληρα τα καψάκια, μπορείτε να παρασκευάσετε ένα υγρό μείγμα χρησιμοποιώντας νερό, χυμό μήλου ή γάλα. Το υγρό μείγμα μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα ή μέσω ενός σωλήνα σίτισης. Αν χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης, τότε το υγρό μείγμα θα πρέπει να παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας νερό. Αν δεν χρησιμοποιηθεί τη στιγμή της παρασκευής, το υγρό μείγμα μπορεί να φυλαχθεί σε καλυμμένο περιέκτη και πρέπει να παραμείνει στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για 24 ώρες το μέγιστο. Μετά την αφαίρεσή του από το ψυγείο, ανακινήστε το υγρό μείγμα επί 30 δευτερόλεπτα. Αν το υγρό μείγμα δεν χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών από την παρασκευή, θα πρέπει να το πετάξετε.

Παρασκευή και χορήγηση του υγρού μείγματος:

- Τοποθετήστε ολόκληρο(α) το(α) καψάκιο(α) που αντιστοιχεί(-ουν) στη συνταγογραφημένη δόση (έως 5 καψάκια) σε ένα μικρό δοχείο (χωρητικότητας περίπου 20 ml (4 κουταλάκια του γλυκού)) ή σε μια στοματική σύριγγα (20 ml). Μην σπάτε και μη συνθλίβετε τα καψάκια.
 - Προσθέστε 3 ml υγρού στο δοχείο ή τη στοματική σύριγγα. Περιμένετε 10 λεπτά μέχρι να διαλυθεί το κέλυφος (εξωτερική επιφάνεια) του καψακίου και στη συνέχεια αναδεύστε ή ανακινήστε το μείγμα για 3 λεπτά μέχρι να διαλυθούν πλήρως τα καψάκια.
 - Αν το υγρό μείγμα παρασκευάζεται σε στοματική σύριγγα, πωματίστε τη σύριγγα, αφαιρέστε το έμβολο και χρησιμοποιήστε μια δεύτερη σύριγγα ή ένα ιατρικό σταγονόμετρο για να προσθέσετε το υγρό στην πρώτη σύριγγα. Κατόπιν, επανατοποθετήστε το έμβολο πριν από την ανάμειξη.
 - Πιείτε το υγρό μείγμα από το δοχείο ή χρησιμοποιήστε μια στοματική σύριγγα για να το χορηγήσετε απευθείας μέσα στο στόμα ή μέσω σωλήνα σίτισης.
 - Κατόπιν, προσθέστε επιπλέον 2 ml υγρού στο δοχείο ή τη στοματική σύριγγα χρησιμοποιώντας μια δεύτερη σύριγγα ή ένα σταγονόμετρο, αναδεύστε ή ανακινήστε και πιείτε το υγρό μείγμα. Επαναλάβετε αυτό το βήμα τουλάχιστον δύο φορές και μέχρι να μην υπάρχουν ορατά υπολείμματα του μείγματος, ώστε να διασφαλίσετε ότι έχει ληφθεί όλο το φάρμακο.
- Να παίρνετε τα καψάκια περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Για πόσο διάστημα να παίρνετε το LENVIMA

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση LENVIMA από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το LENVIMA

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

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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.
- κίτρινο δέρμα ή κιτρίνισμα του άσπρου τμήματος των ματιών (ίκτερος) ή υπνηλία, σύγχυση, κακή συγκέντρωση – αυτά μπορεί να είναι σημεία ηπατικών προβλημάτων.
- διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας και αδιαθεσία (ναυτία και έμετος) - 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.
- πόνο στο στόμα, στα δόντια ή/και στη γνάθο, πρήξιμο ή πληγές μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο ή χαλάρωση δοντιού - αυτά θα μπορούσαν να είναι σημάδια οστικής βλάβης στη γνάθο (οστεονέκρωση).

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο όταν χορηγείται μόνο του:

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

- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- απώλεια όρεξης ή σωματικού βάρους
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και αδιαθεσία (έμετος), δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσκολία στην πέψη
- αίσθημα μεγάλης κούρασης ή αδυναμίας
- βραχνή φωνή
- πρήξιμο ποδιών
- εξάνθημα
- ξηροστομία, πόνος ή φλεγμονή στο στόμα, περίεργη αίσθηση της γεύσης
- πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες
- αίσθημα ζάλης
- απώλεια μαλλιών
- αιμορραγία (πιο συχνά αιμορραγία από τη μύτη, αλλά επίσης και άλλους τύπους αιμορραγίας, όπως αίμα στα ούρα, μώλωπες, αιμορραγία από τα ούλα ή το τοίχωμα του εντέρου)
- πρόβλημα στον ύπνο
- αλλαγές στις εξετάσεις ούρων για πρωτεΐνη (υψηλή) και ουρολοιμώξεις (αυξημένη συχνότητα ούρησης και πόνος στην αποβολή ούρων)
- πονοκέφαλος
- πόνος στην πλάτη
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο του δέρματος στα χέρια και τα πόδια (παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία)

- υποδραστήριοι θυρεοειδούς (κούραση, αύξηση του βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου, ξηροδερμία)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα καλίου (χαμηλά) και τα επίπεδα ασβεστίου (χαμηλά)
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για την ηπατική λειτουργία
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορεί να οδηγήσουν σε μώλωπες και δυσκολία στην επούλωση πληγών
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για το μαγνήσιο αίματος (χαμηλά), τη χοληστερόλη (υψηλή) και τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (υψηλή)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για νεφρική λειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια
- αύξηση στη λιπάση και την αμυλάση (ένζυμα που εμπλέκονται στην πέψη)

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

- απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- αίσθημα παλμών της καρδιάς
- ξηροδερμία, πάχυνση και κνησμός δέρματος
- αίσθημα φουσκώματος ή ύπαρξη υπερβολικών αερίων
- καρδιακά προβλήματα ή θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες (δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο θώρακα) ή άλλα όργανα
- ηπατική ανεπάρκεια
- υπνηλία, σύγχυση, κακή συγκέντρωση, απώλεια συνείδησης που μπορεί να είναι σημεία ηπατικής ανεπάρκειας
- αίσθημα αδιαθεσίας
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- συρίγγιο πρωκτού (ένα μικρό κανάλι που σχηματίζεται μεταξύ του πρωκτού και του περιβάλλοντος δέρματος)

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

- επώδυνη λοίμωξη ή ερεθισμός κοντά στον πρωκτό
- παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- βλάβη στο ήπαρ
- έντονος πόνος στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιάς (κοιλιακή χώρα) που μπορεί να σχετίζεται με πυρετό, ρίγη, ναυτία και έμετο (έμφρακτο σπληνός)
- φλεγμονή του παγκρέατος
- προβλήματα στην επούλωση τραυμάτων
- οστική βλάβη στη γνάθο (οστεονέκρωση)
- φλεγμονή παχέος εντέρου (κολίτιδα)

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

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο όταν χορηγείται σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη:

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

- αλλαγές στις εξετάσεις ούρων για πρωτεΐνη (υψηλή) και ουρολοιμώξεις (αυξημένη συχνότητα ούρησης και πόνος στην αποβολή ούρων)
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορεί να οδηγήσουν σε μώλωπες και δυσκολία στην επούλωση πληγών
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- υποδραστήριοι θυρεοειδείς (κούραση, αύξηση του βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου, ξηροδερμία) και αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (υψηλά)
- υπερδραστήριοι θυρεοειδείς (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, εφίδρωση και απώλεια βάρους)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα ασβεστίου (χαμηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα καλίου (χαμηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα χοληστερόλης (υψηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα μαγνησίου (χαμηλά)
- απώλεια όρεξης ή σωματικού βάρους
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- πόνος στην πλάτη
- ξηροστομία, πόνος ή φλεγμονή στο στόμα, περίεργη αίσθηση της γεύσης
- αιμορραγία (πιο συχνά αιμορραγία από τη μύτη, αλλά επίσης και άλλους τύπους αιμορραγίας, όπως αίμα στα ούρα, μώλωπες, αιμορραγία από τα ούλα ή το τοίχωμα του εντέρου)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- βραχνή φωνή
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και αδιαθεσία (έμετος), δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος
- αύξηση στην αμυλάση (ένζυμο που εμπλέκεται στην πέψη)
- αύξηση στη λιπάση (ένζυμο που εμπλέκεται στην πέψη)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για την ηπατική λειτουργία
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τη νεφρική λειτουργία
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο του δέρματος στα χέρια και τα πόδια (παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία)
- εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες
- αίσθημα μεγάλης κούρασης ή αδυναμίας
- πρήξιμο ποδιών

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

- απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- πρόβλημα στον ύπνο
- αίσθημα παλμών της καρδιάς
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες (δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο θώρακα)
- φλεγμονή του παγκρέατος
- αίσθημα φουσκώματος ή ύπαρξη υπερβολικών αερίων
- δυσκολία στην πέψη
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- απώλεια μαλλιών
- νεφρική ανεπάρκεια
- αίσθημα αδιαθεσίας
- φλεγμονή παχέος εντέρου (κολίτιδα)

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

- πονοκέφαλος, σύγχυση, σπασμοί και αλλαγές στην όραση
- σημεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στα οποία περιλαμβάνονται αίσθημα μουδιάσματος ή αδυναμίας στη μία πλευρά του σώματός σας, σοβαρός πονοκέφαλος, σπασμοί, σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία, αλλαγές στην όραση ή αίσθημα ζάλης
- παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- σημεία καρδιακού προβλήματος, στα οποία περιλαμβάνονται 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
- σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή και πόνος στο θώρακα, που προκαλούνται από μια διαρροή αέρα από τον πνεύμονα στον θώρακα, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η διαστολή του πνεύμονά σας
- επώδυνη λοίμωξη ή ερεθισμός κοντά στον πρωκτό
- συρίγγιο πρωκτού (ένα μικρό κανάλι που σχηματίζεται μεταξύ του πρωκτού και του περιβάλλοντος δέρματος)
- ηπατική ανεπάρκεια ή σημεία ηπατικής βλάβης, στα οποία περιλαμβάνονται κίτρινο δέρμα ή κιτρίνισμα του άσπρου τμήματος των ματιών (ίκτερος) ή υπνηλία, σύγχυση, κακή συγκέντρωση
- ξηροδερμία, πάχυνση και κνησμός δέρματος
- προβλήματα στην επούλωση τραυμάτων

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 LENVIMA

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». 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. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το LENVIMA

- Η δραστική ουσία είναι η λενβατινίμη.
 - LENVIMA 4 mg σκληρά καψάκια: - Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 4 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).
 - LENVIMA 10 mg σκληρά καψάκια: - Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10 mg λενβατινίμης (ως μεσυλική).
- Τα άλλα συστατικά είναι ασβέστιο ανθρακικό, μαννιτόλη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, τάλκης. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο

κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172). Το μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμματα λάκκας, σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172), καλίου υδροξειδίου, προπυλενογλυκόλη.

Εμφάνιση του LENVIMA και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το 4 mg καψάκιο είναι ένα υποκίτρινο κόκκινο σώμα και υποκίτρινο κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 4 mg” στο σώμα.
- Το 10 mg καψάκιο είναι ένα κίτρινο σώμα και υποκίτρινο κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 10 mg” στο σώμα.
- Τα καψάκια διατίθενται σε κυψέλες πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC με επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου διαμέσου της οποίας αποσπώνται τα δισκία με πίεση σε κουτιά των 30, 60 ή 90 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 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) 800 158 58

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: +370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel: +356 21343270
pharmacovigilance@cherubino.com.mt

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: +372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
info@ewopharma.hr
Tel: +385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: +371 67450497

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

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