

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια
Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια

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

Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια

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

Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kisplyx ενδείκνυται για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK):

- σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, ως θεραπεία πρώτης γραμμής (βλ. παράγραφο 5.1)
- σε συνδυασμό με το εβερόλιμους ύστερα από μία προγενέστερη στοχευμένη θεραπεία έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Kisplyx σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη ως θεραπεία πρώτης γραμμής

Η συνιστώμενη δόση της λενβατινίμπης είναι 20 mg (δύο καψάκια των 10 mg) από στόματος μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση επί 30 λεπτά. Η ημερήσια δόση της λενβατινίμπης πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με τις ανάγκες σύμφωνα με το σχέδιο διαχείρισης της

δόσης/τοξικότητας. Η θεραπεία με λενβατινίμη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να εκδηλωθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η πεμπρολιζουμάμη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να εκδηλωθεί εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για τη μέγιστη διάρκεια θεραπείας που ορίζεται για την πεμπρολιζουμάμη.

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για την πεμπρολιζουμάμη για αναλυτικές πληροφορίες δοσολογίας της πεμπρολιζουμάμης.

Κισπλγχ σε συνδυασμό με εβερόλιμους ως θεραπεία δεύτερης γραμμής

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

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το εβερόλιμους για αναλυτικές πληροφορίες δοσολογίας του εβερόλιμους.

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

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

Προσαρμογές της δόσης και διακοπή της λενβατινίμης

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

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

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

Πίνακας 1 Τροποποιήσεις της δόσης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση λενβατινίμπης^a

	Δόση λενβατινίμπης σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη	Δόση λενβατινίμπης σε συνδυασμό με εβερόλιμους
Συνιστώμενη ημερήσια δόση	20 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια των 10 mg)	18 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο των 10 mg συν δύο καψάκια των 4 mg)
Πρώτη μείωση της δόσης	14 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο των 10 mg συν ένα καψάκιο των 4 mg)	14 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο των 10 mg συν ένα καψάκιο των 4 mg)
Δεύτερη μείωση της δόσης	10 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο των 10 mg)	10 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (ένα καψάκιο των 10 mg)
Τρίτη μείωση της δόσης	8 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια των 4 mg)	8 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια των 4 mg)

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

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, το ένα από τα δύο ή και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να διακοπούν όπως απαιτείται. Η λενβατινίμπη θα πρέπει να αποσυρθεί, να μειωθεί η δόση της ή να διακοπεί, όπως απαιτείται. Αποσύρετε ή διακόψτε τη χορήγηση της λενβατινίμπης σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στην ΠΧΠ για την πεμπρολιζουμάμπη. Δεν συνιστάται μείωση δόσης για την πεμπρολιζουμάμπη.

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

Για τις τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται και με τη λενβατινίμπη και το εβερόλιμους, θα πρέπει να υπάρξει μείωση της λενβατινίμπης (βλέπε Πίνακα 1) πριν από τη μείωση του εβερόλιμους.

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

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

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν τροποποίηση της δόσης της λενβατινίμπης

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Ενέργεια	Μείωση δόσης και έναρξη εκ νέου θεραπείας με λενβατινίμπη
Υπέρταση	Βαθμός 3 (παρά τη βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία)	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0, 1 ή 2. Βλ. λεπτομερείς οδηγίες στον Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.4.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Πρωτεϊνουρία	≥ 2 γρ. / 24 ώρες	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί σε λιγότερο από 2 γρ. / 24 ώρες.
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

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα	Ενέργεια	Μείωση δόσης και έναρξη εκ νέου θεραπείας με λενβατινίμη
Καρδιακή δυσλειτουργία	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
ΣΟΑΕ/ΣΑΟΛ	Οποιοσδήποτε βαθμός	Προσωρινή διακοπή	Εξετάστε το ενδεχόμενο να αρχίσετε εκ νέου τη θεραπεία σε μειωμένη δόση εάν υποχωρεί στον Βαθμό 0-1.
Ηπατοτοξικότητα	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4*	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Αρτηριακές θρομβοεμβολές	Οποιοσδήποτε βαθμός	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Αιμορραγία	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγια	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Μη γαστρεντερικό συρίγγιο	Βαθμός 4	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία
Παράταση διαστήματος QT	>500 ms	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στα <480 ms ή την κατάσταση κατά την έναρξη
Διάρροια	Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή	Υποχωρεί στον Βαθμό 0-1 ή την κατάσταση κατά την έναρξη.
	Βαθμός 4 (παρά την ιατρική διαχείριση)	Μόνιμη διακοπή	Μην αρχίζετε εκ νέου τη θεραπεία

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Για πληροφορίες σχετικά με την κλινική εμπειρία για τη συνδυαστική θεραπεία λενβατινίμης και πεμπρολιζουμάμης, βλ. παράγραφο 4.8.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, με υπέρταση κατά την έναρξη ή με νεφρική δυσλειτουργία, εμφανίζουν μειωμένη ανεκτικότητα στη λενβατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Όλοι οι ασθενείς εκτός από εκείνους με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρακάτω) θα πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 20 mg λενβατινίμης με πεμπρολιζουμάμη ή 18 mg λενβατινίμης με 5 mg εβερόλιμους που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα όπως ορίζεται, 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 λενβατινίμη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για το 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 της πεμπρολιζουμάμπης για τη δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ατομική ανεκτικότητα. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μόνο στην περίπτωση όπου το προβλεπόμενο όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον συνδυασμό λενβατινίμπης με εβερόλιμους για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης του συνδυασμού με βάση την ηπατική λειτουργία σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση έναρξης της λενβατινίμπης είναι 10 mg που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με τη συνιστώμενη δόση εβερόλιμους για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία στην ΠΧΠ του εβερόλιμους. Μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ατομική ανεκτικότητα. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μόνο στην περίπτωση όπου το προβλεπόμενο όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg λενβατινίμπης που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της πεμπρολιζουμάμπης ή του εβερόλιμους για τη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω προσαρμογές της δόσης με βάση την ατομική ανεκτικότητα. Ασθενείς με τελικού σταδίου νεφροπάθεια δεν έχουν μελετηθεί, ως εκ τούτου, δε συνιστάται η χρήση της λενβατινίμπης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

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 ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμπης σε παιδιά ηλικίας 2 έως <18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα επί του παρόντος δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Η λενβατινίμπη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών λόγω των θεμάτων ασφάλειας που διαπιστώθηκαν σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

Εθνοτική καταγωγή

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση τη φυλή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8.

Σωματικό βάρος κάτω των 60 kg

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης με βάση το σωματικό βάρος. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία με λενβατινίμη σε συνδυασμό με εβερόλιμους σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 60 kg με NKK (βλ. παράγραφο 4.8).

Φυσική κατάσταση

Οι ασθενείς με φυσική κατάσταση κατά ECOG (Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα) της τάξης του 2 ή υψηλότερη αποκλείστηκαν από τη Μελέτη 205 για NKK (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς με δείκτη KPS (Karnofsky Performance Status) <70 αποκλείστηκαν από τη Μελέτη 307 (CLEAR). Δεν πραγματοποιήθηκε εκτίμηση του οφέλους/κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Η λενβατινίμη προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Οι φροντιστές δε 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 του 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.

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 υπερτασικοί, θα πρέπει να λαμβάνουν σταθερή δόση αντιυπερτασικής θεραπείας για τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από τη θεραπεία με λενβατινίμη. Έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές ανεπαρκώς ελεγχόμενης υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένου του διαχωρισμού της αορτής. Η πρόωρη διάγνωση και η αποτελεσματική διαχείριση της υπέρτασης είναι σημαντικές για την ελαχιστοποίηση της ανάγκης για προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης της λενβατινίμης. Η θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μόλις επιβεβαιωθεί αυξημένη ΑΠ. Η ΑΠ θα πρέπει να παρακολουθείται 1 εβδομάδα μετά τη θεραπεία με λενβατινίμη, στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και μηνιαίως εφεξής. Η επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας θα πρέπει να εξετασθεί στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και να ακολουθεί τη συνήθη ιατρική πρακτική. Για προηγουμένως νορμοτασικούς ασθενείς, η μονοθεραπεία με μία από τις κατηγορίες αντιυπερτασικού πρέπει να ξεκινά όταν παρατηρείται αυξημένη ΑΠ. Για εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κάποιο 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, η υπέρταση θα πρέπει να διαχειρίζεται όπως συνιστάται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Συνιστώμενη διαχείριση της υπέρτασης

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

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.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Πρωτεϊνουρία

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

Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία

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

ανεπάρκειας. Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες οι οποίοι δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεδομένου ενός δυνητικά μεγαλύτερου κινδύνου οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με τη συνδυαστική θεραπεία. Μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Καρδιακή δυσλειτουργία

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

Ηπατοτοξικότητα

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη περιλάμβαναν αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξήσεις στην ασπартική αμινοτρανσφεράση και αυξήσεις στη χολερυθρίνη αίματος. Έχουν αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια και οξεία ηπατίτιδα (<1%, βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη. Τα περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας έχουν γενικά αναφερθεί σε ασθενείς με προοδευτικές ηπατικές μεταστάσεις. Οι δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες και μηνιαίως εφεξής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση ηπατοτοξικότητας, μπορεί να απαιτούνται προσωρινές διακοπές, προσαρμογές ή μόνιμη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Αρτηριακές θρομβοεμβολές

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

Αιμορραγία

Έχουν διαπιστωθεί σοβαρές, σχετικές με όγκους αιμορραγίες, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων αιμορραγικών συμβάντων σε κλινικές δοκιμές και έχουν αναφερθεί στην εμπειρία μετά την

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

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

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίων

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγιο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 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 μέρη του σώματος πέραν του στομάχου ή των εντέρων στις κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία (πχ. τραχειακό, τραχειοοισοφαγικό, οισοφαγικό, υποδόριο συρίγγιο, συρίγγιο του γεννητικού συστήματος του θήλεος). Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί πνευμοθώρακας με ή χωρίς σαφείς ενδείξεις βρογχοπλευρικού συριγγίου. Ορισμένες αναφορές συριγγίου και πνευμοθώρακα συσχετίστηκαν με υποχώρηση ή νέκρωση του όγκου. Η προηγούμενη χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία ενδέχεται να αποτελούν συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου. Οι μεταστάσεις στον πνεύμονα ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο πνευμοθώρακα. Δεν θα πρέπει να ξεκινήσετε θεραπεία με 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 σε όλους τους ασθενείς με ιδιαίτερη προσοχή για εκείνους με συγγενές σύνδρομο μακρού QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμικά επεισόδια, και σε εκείνους οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών κατηγορίας Ia και III. Η λενβατινίμη θα πρέπει να αποσυρθεί σε περίπτωση ανάπτυξης παράτασης διαστήματος QT μεγαλύτερης των 500 ms. Η λενβατινίμη θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση όταν η παράταση του QTc υποχωρεί στα < 480 ms ή την κατάσταση κατά την έναρξη.

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία ή υπομαγνησισαιμία αυξάνουν τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT, ως εκ τούτου, οι ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης του ΗΚΓ/τος και των ηλεκτρολυτών (μαγνήσιο, κάλιο και ασβέστιο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μηνιαίως και το ασβέστιο θα πρέπει να αντικαθίσταται όπως κρίνεται απαραίτητο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 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 θυρεοειδικής 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.

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.

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 μείζονα χειρουργική επέμβαση. Ως εκ τούτου, η απόφαση για επανέναρξη της λενβατινίμης έπειτα από μείζονα 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.

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. Επιπλέον, σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) η φαρμακοκινητική της λενβατινίμης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη συγχορήγηση εβερόλιμους.

Επίδραση της λενβατινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP3A4

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου με φάρμακο (DDI) σε ασθενείς με καρκίνο έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης) δεν τροποποιήθηκαν παρουσία της λενβατινίμης. Επιπλέον, σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) η φαρμακοκινητική του εβερόλιμους δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη συγχορήγηση λενβατινίμης. Συνεπώς, δεν αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ της λενβατινίμης και άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4/της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Από στόματος αντισυλληπτικά

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

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

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα ή βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί και, ως εκ τούτου, η λενβατινίμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμης βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 497 ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη, συμπεριλαμβανομένης της Μελέτης 307 (CLEAR), συγκεντρωτικά δεδομένα από 623 ασθενείς με NKK που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη σε συνδυασμό με εβερόλιμους: 458 ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ΔΚΘ) και 496 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) έλαβαν μονοθεραπεία με λενβατινίμη.

Λενβατινίμη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη για νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK)

Το προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμης σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη βασίζεται σε δεδομένα από 497 ασθενείς με NKK. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίζονται σε $\geq 30\%$ των ασθενών) ήταν η διάρροια (61,8%), η υπέρταση (51,5%), η κόπωση (47,1%), ο υποθυρεοειδισμός (45,1%), η μειωμένη όρεξη (42,1%), η ναυτία (39,6%), η στοματίτιδα (36,6%), η πρωτεϊνουρία (33,0%), η δυσφωνία (32,8%) και η αρθραλγία (32,4%).

Οι πιο κοινές σοβαρές (Βαθμού ≥ 3) ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) ήταν η υπέρταση (26,2%), η αυξημένη λιπάση (12,9%), η διάρροια (9,5%), η πρωτεϊνουρία (8,0%), η αυξημένη αμυλάση (7,6%), η μείωση βάρους (7,2%) και η κόπωση (5,2%).

Διακοπή της λενβατινίμης, της πεμπρολιζουμάμης ή και των δύο φαρμάκων λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε σε ποσοστό 33,4% των ασθενών, 23,7% στο σκέλος λενβατινίμης και 12,9 % στο σκέλος συνδυασμού των δύο φαρμάκων. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 1\%$) που οδήγησαν σε διακοπή της λενβατινίμης, της πεμπρολιζουμάμης ή και των δύο φαρμάκων ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (2,4%), η διάρροια (2,0%), η πρωτεϊνουρία (1,8%) και το εξάνθημα

(1,4%). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της λενβατινίμπης ($\geq 1\%$) ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (2,2%), η πρωτεϊνουρία (1,8%) και η διάρροια (1,0%).

Διακοπές της δόσης της λενβατινίμπης, της πεμπρολιζουμάμπης ή και των δύο φαρμάκων λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκαν σε ποσοστό 80,1% των ασθενών. Η χορήγηση της λενβατινίμπης διακόπηκε προσωρινά σε ποσοστό 75,3%, ενώ η χορήγηση και των δύο φαρμάκων διακόπηκε προσωρινά σε ποσοστό 38,6% των ασθενών. Η δόση της λενβατινίμπης μειώθηκε ποσοστό 68,4% των ασθενών. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της λενβατινίμπης ήταν η διάρροια (25,6%), η υπέρταση (16,1%), η πρωτεϊνουρία (13,7%), η κόπωση (13,1%), η μειωμένη όρεξη (10,9%), το σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας (PPE) (10,7%), η ναυτία (9,7%), η εξασθένιση (6,6%), η στοματίτιδα (6,2%), η αυξημένη λιπάση (5,6%) και ο έμετος (5,6%).

Λενβατινίμπη σε συνδυασμό με εβερόλιμους για νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK)

Το προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμπης σε συνδυασμό με το εβερόλιμους βασίζεται σε δεδομένα από 623 ασθενείς.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίζονται σε $\geq 30\%$ των ασθενών) ήταν η διάρροια (69,0%), η κόπωση (41,97%), η υπέρταση (41,7%), η μειωμένη όρεξη (41,6%), η στοματίτιδα (40,6%), η ναυτία (38,8%), η πρωτεϊνουρία (34,2%), ο έμετος (32,7%) και το μειωμένο σωματικό βάρος (31,3%).

Οι πιο συχνές σοβαρές (Βαθμού ≥ 3) ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) ήταν η υπόταση (19,3%), η διάρροια (13,8%), η πρωτεϊνουρία (8,8%), η κόπωση (7,1%), η μειωμένη όρεξη (6,3%) και το μειωμένο σωματικό βάρος (5,8%).

Διακοπή της λενβατινίμπης, του εβερόλιμους ή και των δύο φαρμάκων λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε σε ποσοστό 27,0% των ασθενών: 21,7% στο σκέλος της λενβατινίμπης και 18,7% στο σκέλος συνδυασμού των δύο φαρμάκων. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 1\%$) που οδήγησαν σε διακοπή της λενβατινίμπης, του εβερόλιμους ή και των δύο φαρμάκων ήταν η πρωτεϊνουρία (2,7%), η διάρροια (1,0%) και η μειωμένη όρεξη (1,0%). Η ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε συχνότερα σε διακοπή της λενβατινίμπης ($\geq 1\%$) ήταν η πρωτεϊνουρία (2,1%).

Προσωρινές διακοπές της δόσης της λενβατινίμπης, του εβερόλιμους ή και των δύο φαρμάκων λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκαν σε ποσοστό 82,2% των ασθενών. Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, η λενβατινίμπη διακόπηκε προσωρινά στο 74,3%, και τα δύο φάρμακα στο 71,9% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της λενβατινίμπης ήταν η διάρροια (30,4%), η κόπωση (15,3%), η πρωτεϊνουρία (14,7%), η μειωμένη όρεξη (13,4%), η στοματίτιδα (13,2%), η ναυτία (10,9%), ο έμετος (10,2%), η υπέρταση (9,2%), η εξασθένιση (7,9%), ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (5,7%) και το μειωμένο σωματικό βάρος (5,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και αναφέρθηκαν από τη χρήση της λενβατινίμπης μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με τη χορήγηση επιμέρους παραγόντων της λενβατινίμπης ή της συνδυαστικής θεραπείας ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνδυασμό των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, ακόμη και αν αυτές οι αντιδράσεις δεν έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τη συνδυαστική θεραπεία. .

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 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη[§]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA)	Μονοθεραπεία με λενβατινίμη	Συνδυασμός με εβερόλιμους	Συνδυασμός με πεμπρολιζουμάμη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Πολύ συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος		
Συχνές		Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
Όχι συχνές	Απόστημα του περινέου	Απόστημα του περινέου	Απόστημα του περινέου
Αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Θρομβοπενία [‡] Λεμφοπενία [‡] Λευκοπενία [‡] Ουδετεροπενία [‡]	Θρομβοπενία [‡] Λεμφοπενία [‡] Λευκοπενία [‡] Ουδετεροπενία [‡]	Θρομβοπενία [‡] Λευκοπενία [‡] Ουδετεροπενία [‡] Λεμφοπενία [‡]
Όχι συχνές	Έμφρακτο του σπληνός		
Ενδοκρινικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Υποθυρεοειδισμός* Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη*, †	Υποθυρεοειδισμός* Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη*, †	Υποθυρεοειδισμός* Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη*, †
Συχνές			Επινεφριδική ανεπάρκεια
Όχι συχνές	Επινεφριδική ανεπάρκεια	Επινεφριδική ανεπάρκεια	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Υπασβεστιαιμία*, † Υποκαλιαιμία [‡] Υπομαγνησιαιμία [‡] Υπερχοληστερολαιμία [‡] Σωματικό βάρος μειωμένο Όρεξη μειωμένη	Υπασβεστιαιμία [‡] Υποκαλιαιμία [‡] Υπομαγνησιαιμία [‡] Υπερχοληστερολαιμία*, † Σωματικό βάρος μειωμένο Όρεξη μειωμένη	Υπασβεστιαιμία [‡] Υποκαλιαιμία [‡] Υπομαγνησιαιμία [‡] Υπερχοληστερολαιμία*, † Σωματικό βάρος μειωμένο Όρεξη μειωμένη
Συχνές	Αφυδάτωση	Αφυδάτωση	Αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Αϋπνία	Αϋπνία	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Ζάλη Κεφαλαλγία Δυσγευσία	Κεφαλαλγία Δυσγευσία	Ζάλη Κεφαλαλγία Δυσγευσία
Συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Ζάλη	
Όχι συχνές	Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας Μονοπάρεση Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [†] Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA)	Μονοθεραπεία με λενβατινίμπη	Συνδυασμός με εβερόλιμους	Συνδυασμός με πεμπρολιζουμάμπη
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{α, †} Καρδιακή ανεπάρκεια Ηλεκτροκαρδιογραφικό διάστημα QT παρατεταμένο Κλάσμα εξώθησης μειωμένο	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{α, †} Καρδιακή ανεπάρκεια Ηλεκτροκαρδιογραφικό διάστημα QT παρατεταμένο	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^α Ηλεκτροκαρδιογραφικό διάστημα QT παρατεταμένο
Όχι συχνές		Κλάσμα εξώθησης μειωμένο	Καρδιακή ανεπάρκεια [†] Κλάσμα εξώθησης μειωμένο
Αγγειακές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Αιμορραγία ^{β, *, †} Υπέρταση ^{γ, *} Υπόταση	Αιμορραγία ^{β, *, †} Υπέρταση ^{γ, *}	Αιμορραγία ^{β, *, †} Υπέρταση ^{γ, *}
Συχνές		Υπόταση	Υπόταση
Μη γνωστές	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί [†]
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Πολύ συχνές	Δυσφωνία	Δυσφωνία	Δυσφωνία
Συχνές	Πνευμονική εμβολή [†]	Πνευμονική εμβολή Πνευμοθώρακας	Πνευμονική εμβολή
Όχι συχνές	Πνευμοθώρακας		Πνευμοθώρακας
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Διάρροια [*] Γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι ^δ Έμετος Ναυτία Φλεγμονή του στόματος ^ε Άλγος στόματος ^{στ} Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία Λιπάση αυξημένη [‡] Αμυλάση αυξημένη [‡]	Διάρροια [*] Γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι ^δ Έμετος Ναυτία Φλεγμονή του στόματος ^ε Άλγος στόματος ^{στ} Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Λιπάση αυξημένη [‡] Αμυλάση αυξημένη [‡]	Διάρροια [*] Γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι ^{δδ} Έμετος Ναυτία Φλεγμονή του στόματος ^ε Άλγος στόματος ^{στ} Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Ξηροστομία Λιπάση αυξημένη [‡] Αμυλάση αυξημένη [‡]
Συχνές	Συρίγγιο του πρωκτού Μετεωρισμός Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα	Ξηροστομία Μετεωρισμός Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα	Παγκρεατίτιδα ^ς Κολίτιδα Μετεωρισμός Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα ^ς Κολίτιδα	Παγκρεατίτιδα ^ς Συρίγγιο του πρωκτού Κολίτιδα	Συρίγγιο του πρωκτού
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Πολύ συχνές	Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη ^{*, †} Υποαλβουμιναιμία ^{*, †} Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^{*, †} Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ^{*, †} Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη [‡] Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη [‡]	Υποαλβουμιναιμία ^{*, †} Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη [‡] Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη [‡] Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη [‡]	Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη [‡] Υποαλβουμιναιμία [‡] Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη [‡] Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη [‡] Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη [‡]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA)	Μονοθεραπεία με λενβατινίμπη	Συνδυασμός με εβερόλιμους	Συνδυασμός με πεμπρολιζουμάμπη
Συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια ^{†, ‡} Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ^{θ, †} Χολοκυστίτιδα Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική	Χολοκυστίτιδα Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη [‡] Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη ^{*, ‡}	Χολοκυστίτιδα Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Όχι συχνές	Ηπατοκυτταρική βλάβη/ηπατίτιδα ^α	Ηπατική ανεπάρκεια ^{†, ‡} Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ^θ	Ηπατική ανεπάρκεια ^{†, ‡} Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ^θ Ηπατοκυτταρική βλάβη/ηπατίτιδα ^α
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Εξάνθημα Αλωπεκία	Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Εξάνθημα	Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας Εξάνθημα
Συχνές	Υπερκεράτωση	Αλωπεκία	Υπερκεράτωση Αλωπεκία
Όχι συχνές		Υπερκεράτωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	Πόνος σε ράχη Αρθραλγία Μυαλγία Άλγος σε άκρο Μυοσκελετικό άλγος	Πόνος σε ράχη Αρθραλγία	Πόνος σε ράχη Αρθραλγία Μυαλγία Άλγος σε άκρο Μυοσκελετικό άλγος
Όχι συχνές	Οστεονέκρωση της γνάθου	Οστεονέκρωση της γνάθου	
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			
Πολύ συχνές	Πρωτεϊνουρία* Κρεατινίνη αίματος αυξημένη [‡]	Πρωτεϊνουρία* Κρεατινίνη αίματος αυξημένη [‡]	Πρωτεϊνουρία* Κρεατινίνη αίματος αυξημένη [‡]
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια ^{κ, *, †} Νεφρική δυσλειτουργία* Ουρία αίματος αυξημένη	Νεφρική ανεπάρκεια ^{κ, *, †} Νεφρική δυσλειτουργία* Ουρία αίματος αυξημένη	Νεφρική ανεπάρκεια ^{κ, *} Ουρία αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	Νεφρωσικό σύνδρομο		Νεφρωσικό σύνδρομο Νεφρική δυσλειτουργία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Πολύ συχνές	Κόπωση Εξασθένιση Οίδημα περιφερικό	Κόπωση Εξασθένιση Οίδημα περιφερικό	Κόπωση Εξασθένιση Οίδημα περιφερικό
Συχνές	Αίσθημα κακουχίας	Αίσθημα κακουχίας	Αίσθημα κακουχίας
Όχι συχνές	Καθυστερημένη επούλωση	Καθυστερημένη επούλωση Μη γαστρεντερικό συρίγγιο ^λ	Καθυστερημένη επούλωση Μη γαστρεντερικό συρίγγιο ^λ
Μη γνωστές	Μη γαστρεντερικό συρίγγιο ^λ		

[§]: Οι συχνότερες ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως και αποκλειστικά στη λενβατινίμπη, αλλά να οφείλονται επίσης σε υποκείμενη νόσο ή σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

*: Βλ. παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό.†: Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση.

‡: Η συχνότητα βασίζεται σε εργαστηριακά δεδομένα.

Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί:

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

β: Περιλαμβάνει όλους τους όρους αιμορραγίας:

Οι όροι αιμορραγίας που εμφανίστηκαν σε 5 ή περισσότερους ασθενείς με ΝΚΚ στο σκέλος λενβατινίμπης συν πεμπρολιζουμάμπη ήταν: επίσταξη, αιματουρία, μώλωπας, ουλορραγία, αιμορραγία του ορθού, αιμόπτυση, εκχύμωση και αιματοχεσία.

- γ: Ο όρος υπέρταση περιλαμβάνει: την υπέρταση, την υπερτασική κρίση, την αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση, την орθοστατική υπέρταση και την αυξημένη αρτηριακή πίεση.
- δ: Ο όρος γαστρεντερικός και κοιλιακός πόνος 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.
- ε: Ο όρος φλεγμονή του στόματος περιλαμβάνει: την αφθώδη στοματίτιδα, το αφθώδες έλκος, τη διάβρωση της στοματικής κοιλότητας, την εξέλκωση της στοματικής κοιλότητας, τις φλύκταινες στον βλεννογόνο του στόματος, τη στοματίτιδα, τη γλωσσίτιδα, την εξέλκωση του στόματος και τη φλεγμονή βλεννογόνου.
- στ: Ο όρος άλγος του στόματος περιλαμβάνει: το άλγος του στόματος, τη γλωσσοδυνία, το άλγος των ούλων, την ενόχληση στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα, το άλγος του στοματοφάρυγγα και την ενόχληση στη γλώσσα.
- ζ: Ο όρος παγκρεατίτιδα περιλαμβάνει: την παγκρεατίτιδα και την οξεία παγκρεατίτιδα.
- η: Ο όρος ηπατική ανεπάρκεια περιλαμβάνει: την ηπατική ανεπάρκεια, την οξεία ηπατική ανεπάρκεια και τη χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.
- θ: Ο όρος ηπατική εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει: την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, το ηπατικό κόμα, τη μεταβολική εγκεφαλοπάθεια και την εγκεφαλοπάθεια.
- ι: Ο όρος ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα περιλαμβάνει: την επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, την ηπατική στεάτωση και τη χολοστατική ηπατική βλάβη.
- κ: Ο όρος νεφρική ανεπάρκεια περιλαμβάνει: την οξεία προνεφρική ανεπάρκεια, τη νεφρική ανεπάρκεια, την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, τον οξύ τραυματισμού νεφρού και τη νέκρωση νεφρικών σωληναρίων.
- λ: Ο όρος μη γαστρεντερικό συρίγγιο περιλαμβάνει περιστατικά εμφάνισης συριγγίου εκτός του στομάχου και των εντέρων, όπως τραχειακό, τραχειοοισοφαγικό, οισοφαγικό συρίγγιο, δερματικό συρίγγιο και συρίγγιο του γεννητικού συστήματος του θήλεος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη CLEAR (βλ. παράγραφο 5.1), υπέρταση αναφέρθηκε σε 56,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και σε 42,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη. Η προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση συχνότητα υπέρτασης ήταν 0,65 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και 0,73 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα θεραπείας με σουνιτινίμη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη ήταν 0,7 μήνες. Αντιδράσεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου παρατηρήθηκαν στο 28,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη συγκριτικά με το 19,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη. Στο 16,8% των ασθενών έγιναν τροποποιήσεις της δόσης λενβατινίμης (9,1% προσωρινή διακοπή της δόσης και 11,9% μείωση της δόσης). Στο 0,9% των ασθενών, η υπέρταση οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας με λενβατινίμη.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκε υπέρταση σε ποσοστό 42,5% των ασθενών (η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν 19,7%). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 9,8% των ασθενών με υπέρταση είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (5,3% μείωση της δόσης και 6,2% προσωρινή διακοπή της δόσης) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,9% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων υπέρτασης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 0,5 μήνες.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκε πρωτεϊνουρία σε ποσοστό 34,8% των ασθενών (το 9,0% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 15,1% των ασθενών με πρωτεϊνουρία είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (9,6% μείωση και 9,8% προσωρινή διακοπή της δόσης) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 2,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων πρωτεϊνουρίας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 1,4 μήνες.

Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, το 1,3% των ασθενών ανέπτυξε νεφρική ανεπάρκεια (το 0,6% ήταν Βαθμού ≥ 3) και το 5,3% ανέπτυξε οξεία νεφρική βλάβη (το 2,7% ήταν Βαθμού ≥ 3). Νεφρικά συμβάντα αναφέρθηκαν σε ποσοστό 17,2% των ασθενών (το 4,3% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 15,1% των ασθενών με νεφρικά συμβάντα είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (2,3% μείωση και 4,0% προσωρινή διακοπή) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 1,9% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη νεφρικών συμβάντων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 3,5 μήνες.

Καρδιακή δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκαν συμβάντα καρδιακής δυσλειτουργίας σε ποσοστό 3,5% των ασθενών (το 1,8% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 0,9% των ασθενών με συμβάντα καρδιακής δυσλειτουργίας είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (0,4% μείωση και 0,8% προσωρινή διακοπή) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων καρδιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 3,6 μήνες.

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

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκε 1 συμβάν ΣΟΑΕ (Βαθμού 2), το οποίο προέκυψε μετά από 1,3 μήνες θεραπείας και για το οποίο δεν απαιτήθηκαν τροποποιήσεις της δόσης ή διακοπή.

Ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη CLEAR (βλ. παράγραφο 5.1), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ήπαρ στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη ήταν οι αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (11,9%), την ασπάρτική αμινοτρανσφεράση (11,1%) και τη χολερυθρίνη αίματος (4,0%). Παρόμοια συμβάντα παρατηρήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με σουντινίμη, σε ποσοστά 10,3%, 10,9% και 4,4%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη των ηπατικών συμβάντων ήταν 3,0 μήνες (οποιοσδήποτε βαθμός) στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και 0,7 μήνες στην ομάδα θεραπείας με σουντινίμη. Η προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση συχνότητα ηπατοτοξικών συμβάντων ήταν 0,39 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και 0,46 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα θεραπείας με σουντινίμη. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ Βαθμού 3 παρατηρήθηκαν στο 9,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και στο 5,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σουντινίμη. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ οδήγησαν σε προσωρινές διακοπές και μείωση της δόσης λενβατινίμης στο 8,5% και το 4,3% των ασθενών, αντίστοιχα, και σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας με λενβατινίμη στο 1,1% των ασθενών.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (11,9%), την ασπάρτική αμινοτρανσφεράση (11,4%) και την αυξημένη γ -γλουταμυλοτρανσφεράση (2,7%). Παρουσιάστηκαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ήπαρ Βαθμού 3 σε ποσοστό 6,1% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους. Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 6,0% των ασθενών με συμβάντα ηπατοτοξικότητας είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (2,8% μείωση και 4,2% προσωρινή

διακοπή) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,9% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη αντιδράσεων σχετιζόμενων με το ήπαρ στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 1,8 μήνες.

Αρτηριακές θρομβοεμβολές (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη CLEAR (βλ. παράγραφο 5.1), το 5,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη ανέφεραν αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα (εκ των οποίων το 3,7% ήταν Βαθμού ≥ 3), συγκριτικά με το 2,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη (εκ των οποίων το 0,6% ήταν Βαθμού ≥ 3). Κανένα συμβάν δεν είχε θανατηφόρα έκβαση. Η προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων ήταν 0,04 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη και 0,02 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με σουνιτινίμη. Το πιο συχνά αναφερόμενο αρτηριακό θρομβοεμβολικό συμβάν στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (3,4%). Ένα συμβάν εμφράγματος του μυοκαρδίου (0,3%) παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με σουνιτινίμη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν 10,4 μήνες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα σε ποσοστό 2,7% των ασθενών (το 2,2% ήταν Βαθμού ≥ 3). Το 0,6% των ασθενών με αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (0,6% προσωρινή διακοπή) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 1,5% των ασθενών. Το πιο συχνά αναφερόμενο αρτηριακό θρομβοεμβολικό συμβάν στην ομάδα θεραπείας με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (1,3%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 6,8 μήνες.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκαν αιμορραγικά συμβάντα σε ποσοστό 28,6% των ασθενών (το 3,2% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 4,9% των ασθενών με αιμορραγικά συμβάντα είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (4,2% προσωρινή διακοπή και 0,8% μείωση) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,6% των ασθενών. Τα πιο συχνά αναφερόμενα αιμορραγικά συμβάντα στην ομάδα θεραπείας με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν η επίσταξη (19,4%) και η αιματοουρία (4,2%). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη αιμορραγικών συμβάντων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 1,9 μήνες.

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

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκε υπασβεστιαμία σε ποσοστό 4,8% των ασθενών (το 1,1% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 0,8% των ασθενών με υπασβεστιαμία είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμης (0,6% προσωρινή διακοπή και 0,4% μείωση της δόσης) και αυτό δεν οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας σε κανέναν ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων υπασβεστιαμίας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμη συν εβερόλιμους ήταν 2,9 μήνες.

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

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, αναφέρθηκε διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ποσοστό 3,7% των ασθενών (το 2,9% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 2,1% των ασθενών με διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είχε

τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμπης (1,5% προσωρινή διακοπή και 0,6% μείωση) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 1,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη συν εβερόλιμους ήταν 3,6 μήνες.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμπη και εβερόλιμους, αναφέρθηκαν συμβάντα σχηματισμού συριγγίων σε ποσοστό 1,0% των ασθενών (το 0,5% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 0,8% των ασθενών με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμπης (0,8% προσωρινή διακοπή) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,4% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων σχηματισμού συριγγίων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη συν εβερόλιμους ήταν 3,7 μήνες.

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η χρήση της λενβατινίμπης 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 λενβατινίμπη, με διάμεσο χρόνο λανθάνουσας περιόδου περίπου 3 μήνες.

Παράταση διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4)

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμπη και εβερόλιμους, αναφέρθηκαν αυξήσεις του διαστήματος QTcF μεγαλύτερες από 60 ms σε ποσοστό 9,8% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμπη συν εβερόλιμους. Η συχνότητα εμφάνισης διαστήματος QTc μεγαλύτερου από 500 ms ήταν 3,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμπη συν εβερόλιμους. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων παράτασης του διαστήματος QT στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη συν εβερόλιμους ήταν 3,0 μήνες.

Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη/υποθυρεοειδισμός (βλ. παράγραφο 4.4)

Στη μελέτη CLEAR (βλ. παράγραφο 5.1), υποθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε στο 47,2% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμπη συν πεμπρολιζουμάμπη και στο 26,5% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με σουνιτινίμπη. Η προσαρμοσμένη ως προς την έκθεση συχνότητα υποθυρεοειδισμού ήταν 0,39 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμπη συν πεμπρολιζουμάμπη και 0,33 επεισόδια ανά ασθενή κατά έτος στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με σουνιτινίμπη. Γενικότερα, η πλειοψηφία των συμβάντων υποθυρεοειδισμού στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμπη συν πεμπρολιζουμάμπη ήταν Βαθμού 1 ή 2. Υποθυρεοειδισμός Βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 1,4% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμπη συν πεμπρολιζουμάμπη, έναντι μηδενικού ποσοστού στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με σουνιτινίμπη. Κατά την έναρξη, το 90,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη συν πεμπρολιζουμάμπη και το 93,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμπη είχαν αρχικά επίπεδα TSH \leq του άνω φυσιολογικού ορίου. Αυξήσεις της TSH $>$ του άνω φυσιολογικού ορίου παρατηρήθηκαν μετά την έναρξη σε ποσοστό 85,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη συν πεμπρολιζουμάμπη έναντι ποσοστού 65,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμπη. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμπη συν πεμπρολιζουμάμπη, τα συμβάντα υποθυρεοειδισμού οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης λενβατινίμπης (μείωση ή προσωρινή διακοπή) στο 2,6% των ασθενών και σε διακοπή της λενβατινίμπης σε 1 ασθενή.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμπη και εβερόλιμους, εμφανίστηκε υποθυρεοειδισμός σε ποσοστό 24,1% των ασθενών. Γενικά, η πλειονότητα των συμβάντων υποθυρεοειδισμού ήταν Βαθμού 1 ή Βαθμού 2. Υποθυρεοειδισμός Βαθμού 3 αναφέρθηκε σε ποσοστό 0,3% των ασθενών στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με

λενβατινίμητη συν εβερόλιμους. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη συμβάντων υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμητη συν εβερόλιμους ήταν 2,7 μήνες. Κατά την έναρξη, το 83,0% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λενβατινίμητη συν εβερόλιμους είχε επίπεδα TSH \leq του άνω φυσιολογικού ορίου. Αυξήσεις της TSH $>$ του άνω φυσιολογικού ορίου παρατηρήθηκαν μετά την έναρξη σε ποσοστό 71,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμητη συν εβερόλιμους. Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, τα συμβάντα υποθυρεοειδισμού οδήγησαν σε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμητης (0,4% μείωση της δόσης ή 0,9% προσωρινή διακοπή της δόσης) στο 1,3% των ασθενών. Δεν αναφέρθηκαν διακοπές της θεραπείας.

Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4)

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με NKK που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμητη και εβερόλιμους, αναφέρθηκε διάρροια σε ποσοστό 1,0% των ασθενών (το 13,8% ήταν Βαθμού ≥ 3). Σε ασθενείς όπου συλλέγονταν στοιχεία σχετικά με μεμονωμένες τροποποιήσεις της δόσης, το 30,4% των ασθενών είχε τροποποιήσεις δόσης της λενβατινίμητης (17,7% προσωρινές διακοπές και 19,6% μειώσεις) και αυτό οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας στο 0,6% των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις παιδιατρικές μελέτες 216 και 231 (βλ. παράγραφο 5.1), το συνολικό προφίλ ασφάλειας της λενβατινίμητης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εβερόλιμους ήταν σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με λενβατινίμητη.

Στη μελέτη 216, αναφέρθηκε πνευμοθώρακας σε 3 ασθενείς (4,7%) με σάρκωμα Ewing, ραβδομυοσάρκωμα (RMS) και όγκο του Wilms. Και οι 3 ασθενείς είχαν μεταστάσεις στον πνεύμονα κατά την έναρξη. Στη Μελέτη 231, αναφέρθηκε πνευμοθώρακας σε 7 ασθενείς (5,5%) με σάρκωμα με ατρακτοειδή καρκινικά κύτταρα, μη διαφοροποιημένο σάρκωμα, RMS, κακοήγη όγκο του ελύτρου περιφερικών νεύρων, σάρκωμα αρθρικού υμένα, καρκίνωμα με ατρακτειδή κύτταρα και κακοήγη οστεοποιητικό ινομυξοειδή όγκο. Και οι 7 ασθενείς παρουσίασαν μεταστάσεις στον πνεύμονα ή πρωτοπαθή νόσο στο θωρακικό τοίχωμα ή την υπεζωκοτική κοιλότητα κατά την έναρξη. Για τις μελέτες 216 και 231, κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης λόγω πνευμοθώρακα (για πρόσθετες παιδιατρικές πληροφορίες, βλ. επίσης την ΠΧΠ του Lenvima, παράγραφος 4.8).

Στη Φάση 1 (κοόρτη εύρεσης δόσης συνδυασμού) της μελέτης 216, οι πιο συχνά αναφερόμενες ($\geq 40\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν υπέρταση, υποθυρεοειδισμός, υπερτριγλυκεριδαιμία, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Στη Φάση 2 (κοόρτη επέκτασης συνδυασμού), οι πιο συχνά αναφερόμενες ($\geq 35\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν υπερτριγλυκεριδαιμία, πρωτεϊνουρία, διάρροια, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, κόπωση και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων.

Στη μελέτη 231, οι πιο συχνά αναφερόμενες ($\geq 15\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ήταν υποθυρεοειδισμός, υπέρταση, πρωτεϊνουρία, μειωμένη όρεξη, διάρροια και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων.

Άλλοι ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στη μελέτη CLEAR, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 75 ετών) είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης πρωτεϊνουρίας σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (< 65 ετών).

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με NKK που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμητη και εβερόλιμους, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 75 ετών) είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, μειωμένου σωματικού βάρους, πρωτεϊνουρίας και υπέρτασης σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (< 65 ετών).

Φύλο

Στη μελέτη CLEAR, οι άνδρες είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης διάρροιας σε σχέση με τις γυναίκες.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, οι γυναίκες είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης ναυτίας, εμέτου, εξασθένισης και υπέρτασης σε σχέση με τους άνδρες.

Εθνοτική καταγωγή

Στη μελέτη CLEAR, οι Ασιάτες ασθενείς είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με τους Καυκάσιους ασθενείς συνδρόμου παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, πρωτεϊνουρίας και υποθυρεοειδισμού (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αίματος), ενώ οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης, ναυτίας, αρθραλγίας, εμέτου και εξασθένισης.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, οι Ασιάτες ασθενείς είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με τους Καυκάσιους ασθενείς υποθυρεοειδισμού, στοματίτιδας, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, πρωτεϊνουρίας, δυσφωνίας, ΡΡΕ και υπέρτασης, ενώ οι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ναυτίας, εξασθένισης, κόπωσης και υπερχοληστερολαιμίας.

Υπέρταση κατά την έναρξη

Στη μελέτη CLEAR, οι ασθενείς με υπέρταση κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης πρωτεϊνουρίας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς υπέρταση κατά την έναρξη.

Διαβήτης κατά την έναρξη

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, οι ασθενείς με διαβήτη κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης πρωτεϊνουρίας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς διαβήτη κατά την έναρξη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία στο ΝΚΚ.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας ή μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με ΝΚΚ που λάμβαναν θεραπεία με λενβατινίμη και εβερόλιμους, οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (<60 kg) είχαν υψηλότερη (διαφορά $\geq 10\%$) συχνότητα εμφάνισης μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων και υπέρτασης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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), PDGFRα, KIT και RET. Σε συγγενή καρκινικά μοντέλα ποντικών, η λενβατινίμη μείωσε τα σχετιζόμενα με τον καρκίνο μακροφάγα, αύξησε τα ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά T-κύτταρα και έδειξε μεγαλύτερη αντικαρκινική δράση σε συνδυασμό με ένα αντι-PD-1 μονοκλωνικό αντίσωμα συγκριτικά με κάθε θεραπεία μόνη της.

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

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

Ο μηχανισμός δράσης για υποθυρεοειδισμό δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ΝΚΚ (σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη)

Η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμης σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη διερευνήθηκε στη Μελέτη 307 (CLEAR), μια πολυκεντρική, ανοιχτής ετικέτας, τυχαιοποιημένη δοκιμή, στην οποία συμμετείχαν 1069 ασθενείς με ΝΚΚ διανοκοκυτταρικού τύπου που περιελάμβανε άλλα ιστολογικά χαρακτηριστικά, όπως σαρκωματοειδή και θηλώδη στοιχεία στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ήταν μη επιλέξιμοι. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική και Δυτική Ευρώπη έναντι «Υπόλοιπου κόσμου») και σύμφωνα με την προγνωστική ομάδα MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (υψηλός, διάμεσος και χαμηλός κίνδυνος).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λενβατινίμης 20 mg από στόματος μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες (n=355), ή στο σκέλος λενβατινίμης 18 mg από στόματος μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με εβερόλιμους 5 mg από στόματος μία φορά την ημέρα (n=357), ή στο σκέλος σουνιτινίμης 50 mg από στόματος μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες και κατόπιν διακοπή θεραπείας για 2 εβδομάδες (n=357). Όλοι οι ασθενείς στο σκέλος λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμπη ξεκίνησαν τη θεραπεία με λενβατινίμη 20 mg από στόματος μία φορά την ημέρα. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη μείωση δόσης για τη λενβατινίμη ήταν 1,9 μήνες. Η διάμεση μέση ημερήσια δόση της λενβατινίμης ήταν 14 mg. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου που προσδιορίστηκε από τον ερευνητή και επιβεβαιώθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου ακτινολογικών δεδομένων (IRC) με χρήση των κριτηρίων αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους έκδ. 1.1 (RECIST 1.1). Η χορήγηση λενβατινίμης με πεμπρολιζουμάμπη επιτράπηκε μετά την κατά RECIST εξέλιξη της νόσου, εφόσον ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και αποκόμιζε κλινικό όφελος κατά την κρίση του ερευνητή. Η πεμπρολιζουμάμπη συνεχίστηκε για μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Ωστόσο, η θεραπεία με λενβατινίμη μπορούσε να συνεχιστεί για μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η αξιολόγηση της κατάστασης όγκου πραγματοποιήθηκε κατά την έναρξη και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (355 ασθενείς στο σκέλος λενβατινίμης με πεμπρολιζουμάμπη και 357 στο σκέλος σουνιτινίμης) ήταν τα εξής: ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 62 έτη (εύρος: 29 έως 88 ετών), το 41% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι, το 74% ήταν άνδρες, το 75% ήταν λευκοί, το 21% Ασιάτες, το 1% Μαύροι και το 2% ήταν άλλης φυλής. Το 17% και το 83% των ασθενών είχαν δείκτη KPS 70 έως 80 και 90 έως 100, αντίστοιχα. Η κατανομή των ασθενών βάσει των κατηγοριών κινδύνου του IMDC (Διεθνής Κοινοπραξία Βάσης Δεδομένων Μεταστατικού Νεφρικού Καρκινώματος) ήταν 33% υψηλού κινδύνου, 56% ενδιάμεσου κινδύνου και 10% χαμηλού κινδύνου και οι προγνωστικές ομάδες MSKCC ήταν 27% υψηλού κινδύνου, 64% ενδιάμεσου κινδύνου και 9% χαμηλού κινδύνου. Μεταστατική νόσος υπήρχε στο 99% των ασθενών και τοπικά προχωρημένη νόσος υπήρχε στο 1%. Τα συνήθη σημεία μεταστάσεων ήταν οι πνεύμονες (69%), οι λεμφαδένες (46) και τα οστά (26%).

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει των κριτηρίων RECIST 1.1 κατά IRC. Τα κύρια δευτερεύοντα μέτρα έκβασης της

αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR). Η λενβατινίμη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις ως προς τους δείκτες PFS, OS και ORR συγκριτικά με τη σουνιτινίμη κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (τελική ανάλυση για την PFS). Η διάμεση PFS για την λενβατινίμη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη ήταν 23,9 μήνες (95% CI: 20,8, 27,7) σε σύγκριση με 9,2 μήνες (95% CI: 6,0, 11,0) για τη σουνιτινίμη, με HR 0,39 (95% CI: 0,32, 0,49, τιμή $P < 0,0001$). Για την OS, η HR ήταν 0,66 (95% CI: 0,49, 0,88, τιμή $P 0,0049$) με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης της OS 26,5 μήνες και διάμεση διάρκεια θεραπείας για τη λενβατινίμη συν πεμπρολιζουμάμη 17,0 μήνες. Το ORR για τη λενβατινίμη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη ήταν 71% (95% CI: 66, 76) έναντι 36% (95% CI: 31, 41) τιμή $P < 0,0001$ για τη σουνιτινίμη. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τα PFS, OS και ORR κατά την καθορισμένη από το πρωτόκολλο τελική ανάλυση (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 49,4 μήνες) συνοψίζονται στον Πίνακα 5, στο Σχήμα 1 και στο Σχήμα 2. Τα αποτελέσματα ως προς την PFS ήταν συνεπή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, προγνωστικές ομάδες MSKCC και καταστάσεις έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας κατά προγνωστική ομάδα MSKCC συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

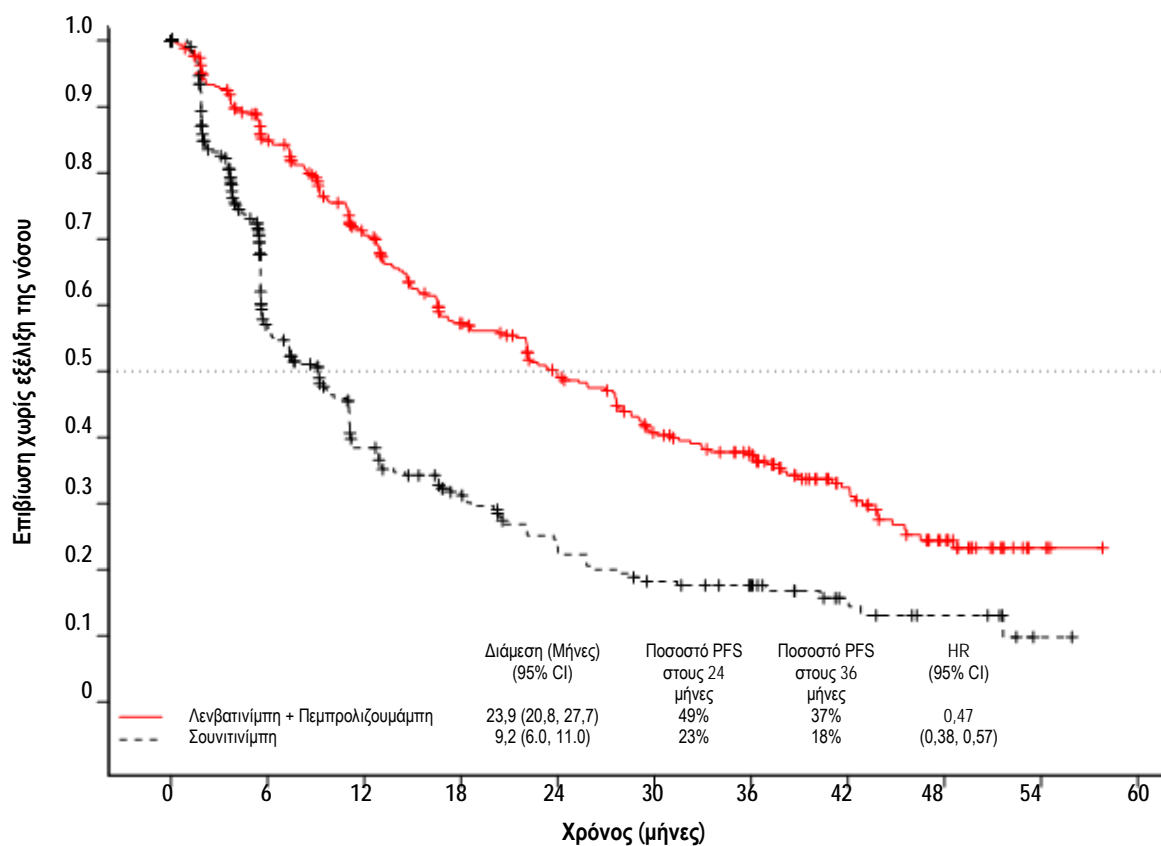
Η τελική ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε ώστε να λαμβάνει υπόψη επακόλουθες θεραπείες, με 195/357 (54,6%) ασθενείς στο σκέλος της σουνιτινίμης και 56/355 (15,8%) ασθενείς στο σκέλος της λενβατινίμης συν πεμπρολιζουμάμη που λάμβαναν επακόλουθη θεραπεία αντι-PD-1/PD-L1.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα κατά IRC στη μελέτη CLEAR

	Λενβατινίμη 20 mg με Πεμπρολιζουμάμη 200mg N=355	Σουνιτινίμη 50 mg N=357
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)*		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	207 (58%)	214 (60%)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI) ^a	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{b, γ}	0,47 (0,38, 0,57)	
Τιμή P^{γ}	<0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός θανάτων, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Διάμεση OS σε μήνες (95% CI) ^a	53,7 (48,7, NE)	54,3 (40,9, NE)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^{b, γ}	0,79 (0,63, 0,99)	
Τιμή P^{γ}	0,0424	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (επιβεβαιωμένο)		
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)
(95% CI)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Πλήρεις ανταποκρίσεις (CR), n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)
Μερικές ανταποκρίσεις (PR), n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)
Τιμή P^{δ}	<0,0001	

	Λενβατινίμπη 20 mg με Πεμπρολιζουμάμπη 200mg N=355	Σουντινίμπη 50 mg N=357
Διάρκεια ανταπόκρισης^a		
Διάρκεια, σε μήνες (εύρος)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
<p>Οι εκτιμήσεις του όγκου βασίστηκαν στα κριτήρια RECIST 1.1. Στην εκτίμηση της ORR περιλαμβάνονται μόνο οι επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις.</p> <p>Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων (DCO) = 31 Ιουλίου 2022</p> <p>CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE= Δεν εκτιμήθηκε</p> <p>* Η πρωτεύουσα ανάλυση της PFS περιελάμβανε αποκομμένα δεδομένα για νέα αντικαρκινική θεραπεία. Τα αποτελέσματα ως προς την PFS με και χωρίς αποκομμένα δεδομένα για νέα αντικαρκινική θεραπεία ήταν συνεπή.</p> <p>α Τα τεταρτημόρια υπολογίζονται βάσει της μεθόδου Kaplan-Meier</p> <p>β Η αναλογία κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox που περιλαμβάνει την ομάδα θεραπείας ως συντελεστή. Η μέθοδος Efron χρησιμοποιείται για συνδεδεμένα δεδομένα.</p> <p>γ Στρωματοποίηση με βάση τη γεωγραφική περιοχή (Περιοχή 1: Δυτική Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, Περιοχή 2: Υπόλοιπος κόσμος) και τις προγνωστικές ομάδες MSKCC (υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου) σε IxRS. Ονομαστική δίπλευρη τιμή P που βασίζεται σε στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank.</p> <p>δ Ονομαστική δίπλευρη τιμή P που βασίζεται στη στρωματοποιημένη Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). Κατά την προγενέστερη προκαθορισμένη τελική ανάλυση του ORR (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 17,3 μήνες), επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα ως προς το ORR κατά τη σύγκριση της λενβατινίμπης συν πεμπρολιζουμάμπη με τη σουντινίμπη. (λόγος απόδοσης: 3,84 (95% CI: 2,81, 5,26), τιμή $P < 0,0001$).</p>		

Σχήμα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier Curves για Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στη μελέτη CLEAR*



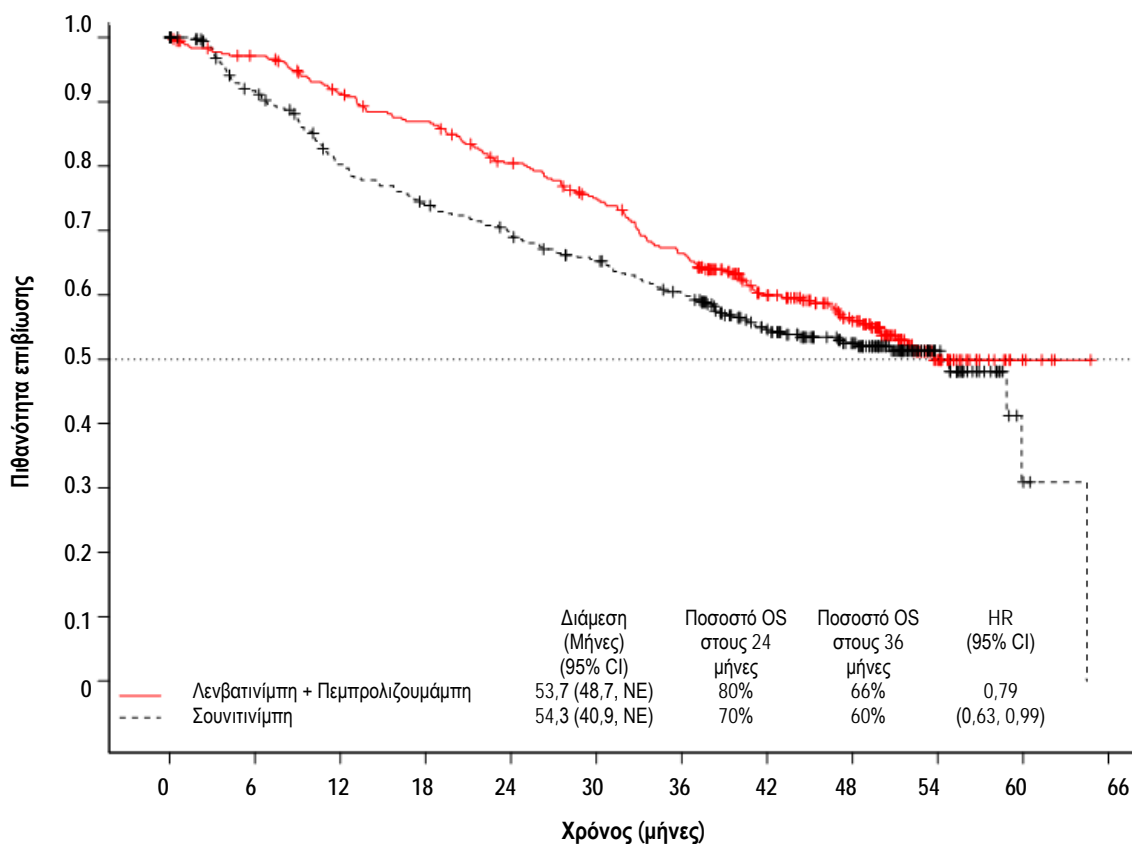
Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

Λενβατινίμη + Πεμπρολιζουμάμη	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Σουιτινίμη	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

DCO: 31 Ιουλίου 2022

*Με βάση μια ενημερωμένη ανάλυση της PFS που πραγματοποιήθηκε τη χρονική στιγμή της καθορισμένης από το πρωτόκολλο τελικής ανάλυσης της OS.

Σχήμα 2 Καμπύλες Kaplan-Meier για Συνολική επιβίωση στη μελέτη CLEAR*



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

Λενβατινίμη + Πεμπρολιζουμάμη	355	338	313	296	269	245	216	158	177	34	5	0
Σουντινίμη	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

NE = Δεν εκτιμήθηκε.

DCO: 31 Ιουλίου 2022

*Με βάση την καθορισμένη από το πρωτόκολλο τελική ανάλυση της OS

Η μελέτη CLEAR δεν πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε μεμονωμένες υποομάδες. Ο Πίνακας 6 συνοψίζει τα μέτρα αποτελεσματικότητας κατά προγνωστική ομάδα MSKCC με βάση την τελική ανάλυση της OS με διάμεση παρακολούθηση 49,4 μηνών.

Πίνακας 6 **Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη CLEAR κατά προγνωστική ομάδα MSKCC**

	Λενβατινίμη + Πεμπρολιζουμάμη (N=355)		Σουντινίμη (N=357)		Λενβατινίμη + Πεμπρολιζουμάμη έναντι Σουντινίμης
	Αριθμός ασθενών	Αριθμός συμβάντων	Αριθμός ασθενών	Αριθμός συμβάντων	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά IRC^α					PFS HR (95% CI)
Υψηλού κινδύνου	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Ενδιάμεσου κινδύνου	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Χαμηλού κινδύνου	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
Συνολική επιβίωση (OS)^α					OS HR (95% CI)
Υψηλού κινδύνου ^β	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Ενδιάμεσου κινδύνου	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Χαμηλού κινδύνου	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

^α Διάμεση παρακολούθηση 49,4 μήνες (DCO - 31 Ιουλίου 2022)

Ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους μελέτη Φάσης 2

Συμπληρωματικά δεδομένα είναι διαθέσιμα από την ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους μελέτη Φάσης 2 KEYNOTE-B61 της λενβατινίμης (20 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμη (400 mg κάθε 6 εβδομάδες) για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό NKK με μη διαυγή κυτταρική ιστολογία (n=158), συμπεριλαμβανομένων 59% θηλωδών, 18% χρωμοφοβικών, 4% μετάθεσης, 1% μυελικών, 13% μη ταξινομημένων και 6% άλλων. Το ORR ήταν 50,6% (95% CI (42,6, 58,7)) και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 19,5 μήνες (95% CI 15,3, NR).

Θεραπεία δεύτερης γραμμής ασθενών με NKK (σε συνδυασμό με εβερόλιμους)

Η Μελέτη 205, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή διεξήχθη προκειμένου να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμης, χορηγούμενη μόνη ή σε συνδυασμό με το εβερόλιμους σε ασθενείς με ανεγχείρητο προχωρημένο ή μεταστατικό NKK. Η μελέτη συνίστατο σε ένα εύρημα δόσης Φάσης 1β και ένα ποσοστό Φάσης 2. Το ποσοστό της Φάσης 1β περιελάμβανε 11 ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό 18 mg λενβατινίμης συν 5 mg εβερόλιμους. Το ποσοστό της Φάσης 2 κατέγραψε συνολικά 153 ενταγμένους ασθενείς με ανεγχείρητο προχωρημένο ή μεταστατικό NKK ύστερα από 1 προγενέστερη στοχευμένη VEGF θεραπεία. Ένας συνολικός αριθμός 62 ασθενών έλαβαν τον συνδυασμό της λενβατινίμης με το εβερόλιμους στη συνιστώμενη δόση. Απαιτήθηκε από τους ασθενείς, μεταξύ άλλων, να έχουν ιστολογική επιβεβαίωση του κύριου διαυγοκυτταρικού NKK, ακτινολογικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου κατά RECIST 1.1, μια προγενέστερη στοχευμένη VEGF θεραπεία και Φυσική Κατάσταση (PS) σύμφωνα με την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα (ECOG) 0 ή 1.

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

Από τους 153 τυχαία κατανεμηθέντες ασθενείς, το 73% ήταν άντρες, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 61 έτη, το 37% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι, το 7% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι, και το 97% ήταν Καυκάσιοι. Παρατηρήθηκαν μεταστάσεις στο 95% των ασθενών, ενώ ανεγχείρητη προχωρημένη ασθένεια παρατηρήθηκε στο 5%. Όλοι οι ασθενείς είχαν ECOG PS 0 (55%) ή 1 (45%) κατά την

έναρξη με παρεμφερή κατανομή στα 3 σκέλη θεραπείας. Κίνδυνος κακής πρόγνωσης του Ινστιτούτου Αντικαρκινικών Ερευνών Sloan-Kettering (MSKCC) παρατηρήθηκε στο 39% των ασθενών στο σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους, το 44% στο σκέλος λενβατινίμης και το 38% στο σκέλος εβερόλιμους. Κίνδυνος κακής πρόγνωσης της Διεθνούς Κοινοπραξίας Βάσης Δεδομένων Μεταστατικού Νεφρικού Καρκινώματος (IMDC) παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών στο σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους, το 23% στο σκέλος λενβατινίμης και στο 24% στο σκέλος εβερόλιμους. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την πρώτη δόση ήταν 32 μήνες στο σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους, 33 μήνες στο σκέλος λενβατινίμης και 26 μήνες στο σκέλος εβερόλιμους. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 1 προγενέστερο αναστολέα VEGF, το 65% με σουνιτινίμη, το 23% με παζοπανίμη, το 4% με τινζανιβ, το 3% με μπεβασισζουμάμη και το 2% το καθένα με σοραφενίμη ή αξιτινίμη.

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

Το σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους έδειξε μια σημαντική από στατιστικής και κλινικής απόψεως ουσιαστική βελτίωση της PFS σε σύγκριση με το σκέλος εβερόλιμους (βλ. Πίνακα 7 και Σχήμα 3). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας post-hoc διερευνητικής ανάλυσης σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών ανά υποκατηγορία, η θετική επίδραση στην PFS παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από το ποια προγενέστερη στοχευμένη VEGF θεραπεία χρησιμοποιήθηκε: σουνιτινίμη (Αναλογία Κινδύνου [HR] = 0,356 [95% CI: 0,188, 0,674] ή άλλες θεραπείες (HR = 0,350 [95% CI: 0,148, 0,828])). Το σκέλος λενβατινίμης έδειξε επίσης μια βελτίωση της PFS σε σύγκριση με το σκέλος εβερόλιμους. Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος λενβατινίμης συν εβερόλιμους (βλ. Πίνακα 7 και Σχήμα 4). Η μελέτη δεν πραγματοποιήθηκε για την ανάλυση της OS.

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

Πίνακας 7 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας έπειτα από προηγούμενη στοχευμένη VEGF θεραπεία στη Μελέτη 205 για νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

	λενβατινίμη 18 mg + εβερόλιμους 5 mg (N=51)	λενβατινίμη 24 mg (N=52)	εβερόλιμους 10 mg (N=50)
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)^a βάσει εκτίμησης ερευνητή			
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) ^b λενβατινίμη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Τιμή P λενβατινίμη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,0005	-	-
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)^a βάσει post-hoc αναδρομικής ανεξάρτητης δοκιμής			
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) ^b λενβατινίμη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Τιμή P λενβατινίμη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,003	-	-

	λενβατινίμπη 18 mg + εβερόλιμους 5 mg (N=51)	λενβατινίμπη 24 mg (N=52)	εβερόλιμους 10 mg (N=50)
Συνολική Επιβίωση^γ			
Αριθμός θανάτων, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) ^β λενβατινίμπη + εβερόλιμους έναντι εβερόλιμους	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης n (%) βάσει εκτίμησης ερευνητή			
Πλήρεις ανταποκρίσεις	1 (2)	0	0
Μερικές ανταποκρίσεις	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Σταθερή ασθένεια	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Διάρκεια ανταπόκρισης, μήνες, διάμεση (95% CI)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

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

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

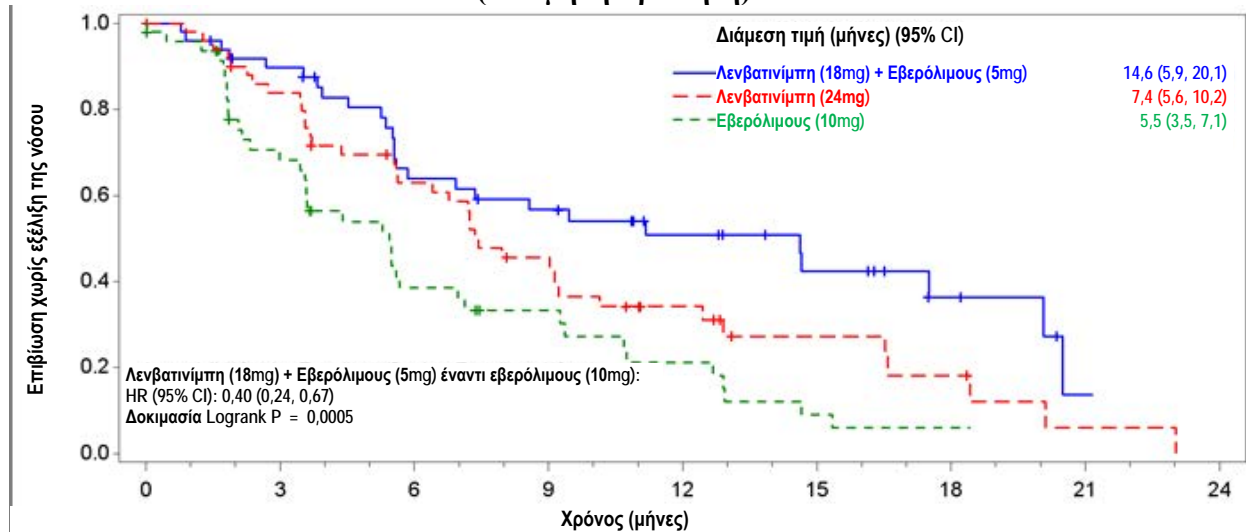
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = δεν εκτιμήθηκε

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

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

^γΗμερομηνία αποκοπής δεδομένων = 31 Ιουλ 2015

**Σχήμα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier της Επιβίωσης χωρίς Εξέλιξη της Νόσου
(Εκτίμηση Ερευνητή)**



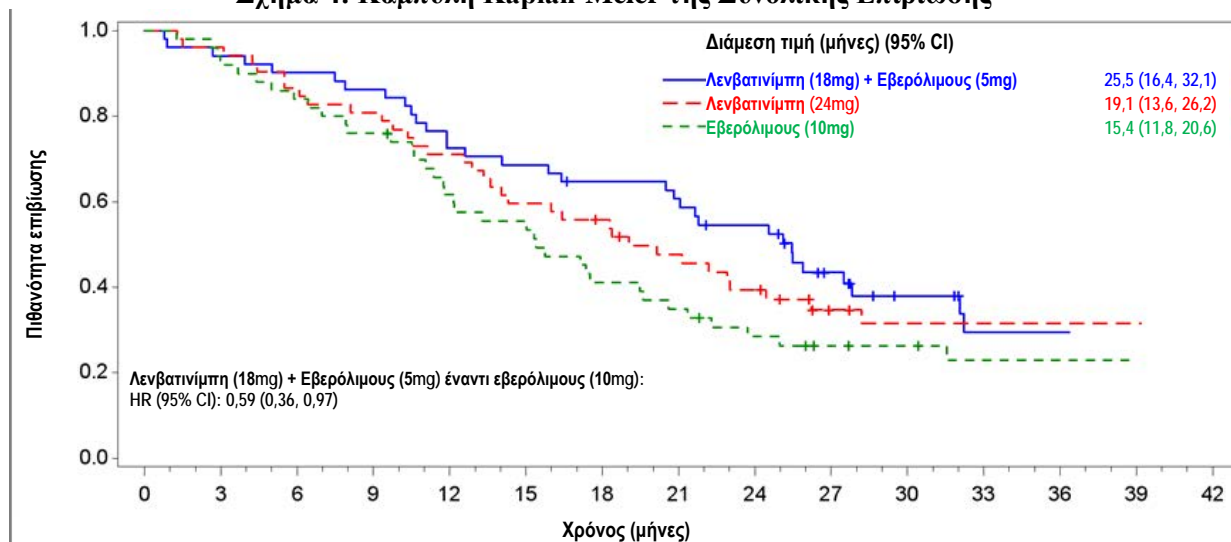
Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

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

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

Ημερομηνία αποκοπής: 13ΙΟΥΝ2014

Σχήμα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο:

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

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

Ημερομηνία αποκοπή: 31/01/2015

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λενβατινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (ΝΚΚ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Παιδιατρικές μελέτες

Η αποτελεσματικότητα της λενβατινίμης αξιολογήθηκε αλλά δεν τεκμηριώθηκε σε δύο μελέτες ανοικτής επισήμανσης (για πρόσθετες παιδιατρικές πληροφορίες, βλ. επίσης την ΠΧΠ του Lenvima, παράγραφος 5.1):

Η Μελέτη 216 ήταν μια πολυκεντρική μελέτη, ανοικτής επισήμανσης, ενός σκέλους, Φάσης 1/2 για τον προσδιορισμό της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντινεοπλασματικής δράσης της λενβατινίμης χορηγούμενης σε συνδυασμό με εβερόλιμους σε παιδιατρικούς ασθενείς (και νεαρούς ενήλικες ηλικίας ≤21 ετών) με υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές συμπαγείς κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων όγκων στο ΚΝΣ. Συνολικά εγγράφηκαν και έλαβαν θεραπεία 64 ασθενείς. Στη Φάση 1 (εύρεση δόσης συνδυασμού), εγγράφηκαν και έλαβαν θεραπεία 23 ασθενείς: 5 σε επίπεδο δόσης -1 (λενβατινίμη 8 mg/m² και εβερόλιμους 3 mg/m²) και 18 σε επίπεδο δόσης 1 (λενβατινίμη 11 mg/m² και εβερόλιμους 3 mg/m²). Η συνιστώμενη δόση (RD) του συνδυασμού ήταν λενβατινίμη 11 mg/m² και εβερόλιμους 3 mg/m², λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως. Στη Φάση 2 (επέκταση συνδυασμού), εγγράφηκαν 41 ασθενείς και έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση στις παρακάτω κοόρτες: Σάρκωμα Ewing (EWS, n=10), Ραβδομυοσάρκωμα (RMS, n=20) και Υψηλού βαθμού γλοϊώμα (HGG, n=11). Το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) την Εβδομάδα 16 σε αξιολογήσιμους ασθενείς με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST έκδ. 1.1 ή RANO (για ασθενείς με HGG). Δεν παρατηρήθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις στις κοόρτες EWS και HGG, ενώ παρατηρήθηκαν 2 μερικές ανταποκρίσεις (PR) στην κοόρτη RMS για ORR την Εβδομάδα 16 της τάξης του 10% (95% CI: 1,2, 31,7).

Η Μελέτη 231 είναι μια πολυκεντρική μελέτη διαφόρων τύπων καρκίνου (basket study), ανοικτής επισήμανσης, Φάσης 2, για την αξιολόγηση της αντινεοπλασματικής δράσης και της ασφάλειας της λενβατινίμης σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες ηλικίας 2 έως ≤21 ετών με υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές συμπαγείς κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων των EWS, RMS και HGG. Συνολικά

εγγράφηκαν 127 ασθενείς και έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση λενβατινίμπης (14 mg/m²) στις παρακάτω κοόρτες: EWS (n=9), RMS (n=17), HGG (n=8) και άλλοι συμπαγείς όγκοι (n=9 για καθένα από τα εξής: διάχυτο γλοίωμα μέσης γραμμής, μυελικό βλάστωμα και επενδύωμα, όλοι οι άλλοι συμπαγείς όγκοι n=66). Το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) την Εβδομάδα 16 σε αξιολογήσιμους ασθενείς με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST έκδ. 1.1 ή RANO (για ασθενείς με HGG). Δεν παρατηρήθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με HGG, διάχυτο γλοίωμα μέσης γραμμής, μυελικό βλάστωμα ή επενδύωμα. Παρατηρήθηκαν 2 μερικές ανταποκρίσεις στις κοόρτες EWS και RMS για ORR την Εβδομάδα 16 22,2% (95% CI: 2,8, 60,0) και 11,8% (95% CI: 1,5, 36,4), αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν 5 μερικές ανταποκρίσεις (σε ασθενείς με σάρκωμα του αρθρικού υμένα [n=2], αιμαγγειοενδοθηλίωμα υπό μορφή Karosi [n=1], νεφροβλάστωμα όγκου του Wilms [n=1] και διανογοκυτταρικό καρκίνωμα [n=1]) μεταξύ όλων των συμπαγών όγκων για ORR την Εβδομάδα 16 7,7% (95% CI: 2,5, 17,0).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της λενβατινίμπης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή και κυμάνθηκε από 98% έως 99% (0,3 - 30 μg/mL, μεσυλική). Αυτή η δέσμευση ήταν κυρίως στη λευκωματίνη με ήσσονος σημασίας δέσμευση στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη γ-σφαιρίνη. Παρόμοια δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος (97% έως 99%), ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της λενβατινίμπης (0,2 έως 1,2 μg/mL), παρατηρήθηκε στο πλάσμα ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική δυσλειτουργία και αντίστοιχων υγιών ατόμων.

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

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

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

Βιομετασχηματισμός

In vitro, το κυτόχρωμα P450 3A4 αποδείχθηκε ως η κύρια ισομορφή (>80%) που συμμετέχει στο μεταβολισμό με τη διαμεσολάβηση του P450 της λενβατινίμπης. Ωστόσο, *in vivo* δεδομένα έδειξαν ότι οι οδοί χωρίς τη διαμεσολάβηση του P450 συνέβαλαν σε σημαντικό ποσοστό του συνολικού

μεταβολισμού της λενβατινίμπης. Συνεπώς, *in vivo*, επαγωγείς και αναστολείς του CYP 3A4 είχαν ελάχιστη επίδραση στην έκθεση της λενβατινίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

Δεδομένα από μια ανάλυση ισοζυγίου ανθρώπινου βάρους/αποβολής δείχνουν ότι η λενβατινίμπη μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο προσδιορίστηκαν ως η 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

Παρακαλείστε να δείτε την παράγραφο κατανομής.

Αποβολή

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

Μετά τη χορήγηση ραδιοεπισημασμένης λενβατινίμπης σε 6 ασθενείς, με συμπαγείς όγκους, περίπου τα δύο τρίτα και το ένα τέταρτο της ραδιοεπισήμανσης 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 λενβατινίμπης μία φορά την ημέρα, η έκθεση στη λενβατινίμπη (C_{max} και AUC) αυξήθηκε σε άμεση αναλογία προς τη χορηγούμενη δόση για όλο το εύρος των 3,2 έως 32 mg μία φορά την ημέρα.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της λενβατινίμπης μετά από εφάπαξ δόση των 10 mg αξιολογήθηκε με 6 άτομα καθένα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και Child-Pugh B, αντίστοιχα). Μια δόση των 5 mg αξιολογήθηκε σε 6 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Οκτώ υγιή, δημογραφικά ταιριασμένα άτομα χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες και έλαβαν δόση των 10 mg. Η διάμεση ημίσεια ζωής ήταν συγκρίσιμη σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε εκείνα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και κυμάνθηκε από 26 ώρες

έως 31 ώρες. Το ποσοστό της δόσης της λενβατινίμπης που αποβάλλεται στα ούρα ήταν χαμηλό σε όλες τις ομάδες (<2,16% σε όλες τις ομάδες θεραπείας).

Η έκθεση της λενβατινίμπης, με βάση τα δεδομένα των $AUC_{(0-t)}$ και $AUC_{(0-inf)}$ προσαρμοσμένης δόσης, ήταν 119%, 107% και 180% της κανονικής για άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. 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.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Η έκθεση της λενβατινίμπης, με βάση τα δεδομένα της $AUC_{(0-inf)}$, ήταν 101%, 90%, και 122% της κανονικής για άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. 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, εθνοτική καταγωγή

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 12 ετών, η οποία περιλάμβανε δεδομένα από 3 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <3 ετών, 28 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 3 έως <6 ετών και 89 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως ≤ 12 ετών σε όλο το παιδιατρικό πρόγραμμα της λενβατινίμπης, η από του στόματος κάθαρση της λενβατινίμπης (CL/F) επηρεάστηκε από το σωματικό βάρος και όχι από την ηλικία. Τα προβλεπόμενα επίπεδα έκθεσης όσον αφορά την περιοχή κάτω από την καμπύλη σε σταθερή κατάσταση (AUC_{ss}) σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν 14 mg/m^2 ήταν συγκρίσιμα με τα επίπεδα ενηλίκων ασθενών που λάμβαναν σταθερή δόση των 24 mg. Σε αυτές τις μελέτες, δεν υπήρχαν εμφανείς διαφορές στην φαρμακοκινητική της δραστικής ουσίας λενβατινίμπης μεταξύ παιδιών (2 – 12 ετών), εφήβων και νεαρών ενηλίκων ασθενών με μελετηθέντες τύπους όγκου, αλλά τα δεδομένα σε παιδιά είναι σχετικά περιορισμένα ώστε να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Γονοτοξικότητα

Η λενβατινίμπη δεν ήταν γονοτοξική.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη λενβατινίμπη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη

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

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

Μελέτες τοξικότητας σε νεαρά ζώα

Η θνησιμότητα ήταν η δόσοπεριοριστική τοξικότητα σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους η δόσολογία ξεκίνησε την ημέρα (PND) 7 ή PND21 μετά τον τοκετό και παρατηρήθηκε σε εκθέσεις που ήταν, αντίστοιχα, 125- ή 12 φορές μικρότερες σε σύγκριση με την έκθεση στην οποία παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε ενήλικους αρουραίους, υποδηλώνοντας μια αυξανόμενη ευαισθησία στην τοξικότητα με τη μείωση της ηλικίας. Ως εκ τούτου, η θνησιμότητα μπορεί να αποδοθεί σε επιπλοκές που σχετίζονται με πρωτοπαθείς βλάβες του δωδεκαδάκτυλου με δυνητική συνεισφορά από πρόσθετες τοξικότητες σε ανώριμα όργανα στόχους.

Η τοξικότητα της λενβατινίμπης ήταν πιο σημαντική σε νεότερους αρουραίους (η δόσολογία ξεκίνησε την ημέρα PND7) σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους η δόσολογία 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 (κοπήρες, μηριαίο οστό [ανάπτυξη της επιφυσιακής πλάκας], νεφροί, επινεφρίδια και δωδεκαδάκτυλο) παρατηρήθηκαν επίσης σε νεαρούς αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Ασβέστιο ανθρακικό
Μαννιτόλη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Τάλκης

Κέλυφος καψακίου

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Καλίου υδροξείδιο
Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC/αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια. Κάθε κουτί περιέχει 30, 60 ή 90 σκληρά καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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.
 - ο 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 πολουρεθάνης), διαμέτρου τουλάχιστον 6 French (σωλήνες σιλικόνης) και διαμέτρου έως και 16 French για σωληνώσεις χλωριούχου πολυβινυλίου, πολουρεθάνης ή σιλικόνης.

Κάθε χρησιμοποιήσιμο 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

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1128/001
 EU/1/16/1128/003
 EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1128/002
 EU/1/16/1128/005
 EU/1/16/1128/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Αυγούστου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιουνίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

Eisai 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).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kisplyx 4 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια
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/1/16/1128/001 (Μέγεθος συσκευασίας 30 σκληρά καψάκια)
EU/1/16/1128/003 (Μέγεθος συσκευασίας 60 σκληρά καψάκια)
EU/1/16/1128/004 (Μέγεθος συσκευασίας 90 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kisplyx 4 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – 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

Κisplyx 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

Kisplyx 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

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/1/16/1128/002 (Μέγεθος συσκευασίας 30 σκληρά καψάκια)
EU/1/16/1128/005 (Μέγεθος συσκευασίας 60 σκληρά καψάκια)
EU/1/16/1128/006 (Μέγεθος συσκευασίας 90 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kisplyx 10 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – 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

Kisplyx 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

Kispplx 4 mg σκληρά καψάκια
Kispplx 10 mg σκληρά καψάκια
λενβατινίμπη

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Τι είναι το Kispplx

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

Πώς λειτουργεί το Kispplx

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kispplx

Μην πάρετε το Kispplx

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Kispplx εάν:

- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση

- είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. την παράγραφο «Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός» παρακάτω)
- έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων ή εγκεφαλικού επεισοδίου
- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία
- χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας μπορεί να μελετήσει το ενδεχόμενο να σταματήσει το Kisplyx αν πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, καθώς το Kisplyx μπορεί να επηρεάσει την επούλωση τραυμάτων. Η λήψη του Kisplyx μπορεί να ξεκινήσει και πάλι αφού διαπιστωθεί η επαρκής επούλωση τραυμάτων.
- είστε ηλικίας άνω των 75 ετών
- ανήκετε σε μια εθνοτική ομάδα εκτός των Λευκών ή των Ασιατών
- έχετε βάρος μικρότερο των 60 kg
- έχετε ιστορικό μη φυσιολογικών περασμάτων (γνωστά ως συρίγγια) μεταξύ διαφορετικών οργάνων στο σώμα ή από ένα όργανο στο δέρμα
- 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 Kisplyx, καθώς έχει αναφερθεί οστική βλάβη στη γνάθο (οστεονέκρωση) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Kisplyx. Αν πρέπει να υποβληθείτε σε επεμβατική οδοντιατρική διαδικασία ή οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με το Kisplyx, 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 Kisplyx, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει ορισμένες εξετάσεις αίματος, για να ελέγξει για παράδειγμα την αρτηριακή σας πίεση και τη λειτουργία του ήπατος ή του νεφρού σας και για να διαπιστώσει εάν έχετε χαμηλά επίπεδα άλατος και υψηλά επίπεδα αρτηριακής θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων και θα αποφασίσει εάν μπορεί να σας δοθεί το Kisplyx. Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε πρόσθετη θεραπεία με άλλα φάρμακα, να πάρετε χαμηλότερη δόση του Kisplyx ή να λάβετε επιπλέον φροντίδα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.

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

Παιδιά και έφηβοι

Το Kisplyx επί του παρόντος δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Kisplyx

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

Αντισύλληψη, κύηση και θηλασμός

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

- Χρησιμοποιήστε ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, καθώς και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Μην πάρετε Kisplyx αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας. Αυτό οφείλεται στο ότι μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας.

- Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Kisplyx, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί.
- Μη θηλάζετε αν παίρνετε το Kisplyx. Αυτό οφείλεται στο ότι το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να βλάψει σοβαρά το μωρό σας που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

3. Πώς να πάρετε το Kisplyx

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

Πόσο να πάρετε

- Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Kisplyx είναι 20 mg μία φορά την ημέρα (δύο καψάκια των 10 mg) σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση επί 30 λεπτά.
- Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Kisplyx είναι 18 mg μία φορά την ημέρα (1 καψάκιο των 10 mg και 2 καψάκια των 4 mg) σε συνδυασμό με ένα χάπι των 5 mg εβερόλιμους μία φορά την ημέρα.
- Αν έχετε σοβαρά ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα η συνιστώμενη ημερήσια δόση Kisplyx είναι 10 mg μία φορά την ημέρα (1 καψάκιο των 10 mg) σε συνδυασμό με ένα χάπι των 5 mg εβερόλιμους μία φορά την ημέρα. Εάν λαμβάνετε λενβατινίμη σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη, ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα ελέγξει προκειμένου να καθορίσει την ποσότητα πεμπρολιζουμάμπης που πρέπει να λάβετε.
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας αν αντιμετωπίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Μπορείτε να πάρετε τα καψάκια με ή χωρίς τροφή.
- 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(-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 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 Kisplyx

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kisplyx από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kisplyx

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

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

- πόνος 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 παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

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

- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορεί να οδηγήσουν σε μώλωπες και δυσκολία στην επούλωση πληγών
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- υπολειτουργία θυρεοειδούς (κόπωση, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου, ξηροδερμία) και αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (υψηλή)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα καλίου (χαμηλά) και ασβεστίου (χαμηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα μαγνησίου (χαμηλά) και τη χοληστερόλη (υψηλή)
- απώλεια όρεξης ή σωματικού βάρους
- πρόβλημα στον ύπνο
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- αιμορραγία (πιο συχνά αιμορραγία από τη μύτη, αλλά και άλλοι τύποι αιμορραγίας, όπως αίμα στα ούρα, μώλωπες, αιμορραγία από τα ούλα ή το τοίχωμα του εντέρου)
- υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- βραχνή φωνή
- αίσθημα ναυτίας και έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσκολία στην πέψη
- ξηροστομία, πόνος ή φλεγμονή στο στόμα, περίεργη αίσθηση της γεύσης
- αύξηση λιπάσης και αμυλάσης (ένζυμα που συμμετέχουν στην πέψη)
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για τη λειτουργία του ήπατος
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο του δέρματος στα χέρια και τα πόδια (παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία)
- εξάνθημα
- απώλεια μαλλιών
- πόνος στην πλάτη
- πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων ούρων για πρωτεΐνη (υψηλά) και ουρολοιμώξεις (αυξημένη συχνότητα ούρησης και πόνος στην αποβολή ούρων)
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για τη λειτουργία των νεφρών και νεφρική ανεπάρκεια
- αίσθημα μεγάλης κόπωσης ή αδυναμίας
- πρήξιμο ποδιών

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

- απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- σημεία εγκεφαλικού επεισοδίου, στα οποία περιλαμβάνονται αίσθηση μούδιασματος ή αδυναμίας στη μία πλευρά του σώματός σας, ισχυρός πονοκέφαλος, επιληπτική κρίση, σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία, αλλαγές στην όραση ή αίσθημα ζάλης
- αίσθημα παλμών της καρδιάς
- καρδιακά προβλήματα ή θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες (δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό άλγος) ή προβλήματα σε άλλα όργανα που μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή πίεση στον θώρακα, πόνο στους βραχίονες, την πλάτη, τον αυχένα ή τη γνάθο, δύσπνοια, γρήγορους ή

ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς, βήχα, μελάνιασμα στα χείλη ή τα δάχτυλα και αίσθημα μεγάλης κούρασης

- συρίγγιο πρωκτού (ένα μικρό κανάλι που σχηματίζεται μεταξύ του πρωκτού και του περιβάλλοντος δέρματος)
- αίσθημα φουσκώματος ή παρουσία υπερβολικών αερίων
- ηπατική ανεπάρκεια
- υπνηλία, σύγχυση, αδυναμία συγκέντρωσης, απώλεια συνείδησης που μπορεί να αποτελούν σημεία ηπατικής ανεπάρκειας
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- ξηροδερμία, πάχυνση και κνησμός δέρματος
- αίσθημα αδιαθεσίας
- μια οπή (διάτρηση) στο στομάχι ή τα έντερα

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

- επώδυνη λοίμωξη ή ερεθισμός κοντά στον πρωκτό
- έντονος πόνος στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιάς (κοιλιακή χώρα) που μπορεί να σχετίζεται με πυρετό, ρίγη, ναυτία και έμετο (έμφρακτο του σπληνός)
- παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή και θωρακικό άλγος, που προκαλείται από διαρροή αέρα από τους πνεύμονες στον θώρακά σας με αποτέλεσμα ο πνεύμονάς σας να μην μπορεί να διογκωθεί
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- φλεγμονή στο παχύ έντερο (κολίτιδα)
- βλάβη στο ήπαρ
- οστική βλάβη στη γνάθο (οστεονέκρωση)
- προβλήματα στην επούλωση τραυμάτων
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια

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

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

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν όταν αυτό το φάρμακο χορηγείται σε συνδυασμό με εβερόλιμους:

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

- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορεί να οδηγήσουν σε μώλωπες και δυσκολία στην επούλωση πληγών
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- υπολειπόμενη θυρεοειδούς (κόπωση, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου, ξηροδερμία) και αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (υψηλή)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα καλίου (χαμηλά) και ασβεστίου (χαμηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα μαγνησίου (χαμηλά) και τη χοληστερόλη (υψηλή)
- απώλεια όρεξης ή σωματικού βάρους
- πρόβλημα στον ύπνο
- πονοκέφαλος

- αιμορραγία (πιο συχνά αιμορραγία από τη μύτη, αλλά και άλλοι τύποι αιμορραγίας, όπως αίμα στα ούρα, μώλωπες, αιμορραγία από τα ούλα ή το τοίχωμα του εντέρου)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- βραχνή φωνή
- αίσθημα ναυτίας και έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσκολία στην πέψη
- ξηροστομία, πόνος ή φλεγμονή στο στόμα, περίεργη αίσθηση της γεύσης
- αύξηση λιπάσης και αμυλάσης (ένζυμα που συμμετέχουν στην πέψη)
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για τη λειτουργία του ήπατος
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο του δέρματος στα χέρια και τα πόδια (παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία)
- εξάνθημα
- πόνος στην πλάτη
- πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων ούρων για πρωτεΐνη (υψηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για τη λειτουργία των νεφρών και νεφρική ανεπάρκεια
- αίσθημα μεγάλης κόρασης ή αδυναμίας
- πρήξιμο ποδιών

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

- ουρολοιμώξεις (αυξημένη συχνότητα ούρησης και πόνος στην αποβολή ούρων)
- απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα παλμών της καρδιάς
- καρδιακά προβλήματα ή θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες (δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό άλγος) ή προβλήματα σε άλλα όργανα που μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή πίεση στον θώρακα, πόνο στους βραχίονες, την πλάτη, τον αυχένα ή τη γνάθο, δύσπνοια, γρήγορους ή ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς, βήχα, μελάνιασμα στα χείλη ή τα δάχτυλα και αίσθημα μεγάλης κόρασης
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή και θωρακικό άλγος, που προκαλείται από διαρροή αέρα από τους πνεύμονες στον θώρακά σας με αποτέλεσμα ο πνεύμονάς σας να μην μπορεί να διογκωθεί
- ξηροστομία
- αίσθημα φουσκώματος ή παρουσία υπερβολικών αερίων
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- απώλεια μαλλιών
- αίσθημα αδιαθεσίας
- μια οπή (διάτρηση) στο στομάχι ή τα έντερα

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

- επώδυνη λοίμωξη ή ερεθισμός κοντά στον πρωκτό
- σημεία εγκεφαλικού επεισοδίου, στα οποία περιλαμβάνονται αίσθηση μούδιασματος ή αδυναμίας στη μία πλευρά του σώματός σας, ισχυρός πονοκέφαλος, επιληπτική κρίση, σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία, αλλαγές στην όραση ή αίσθημα ζάλης
- παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- συρίγγιο πρωκτού (ένα μικρό κανάλι που σχηματίζεται μεταξύ του πρωκτού και του περιβάλλοντος δέρματος)
- φλεγμονή στο παχύ έντερο (κολίτιδα)
- ηπατική ανεπάρκεια ή σημεία ηπατικής βλάβης, στα οποία περιλαμβάνονται κίτρινο δέρμα ή κιτρίνισμα του λευκού μέρους των ματιών (ίκτερος) ή υπνηλία, σύγχυση, αδυναμία συγκέντρωσης
- οστική βλάβη στη γνάθο (οστεονέκρωση)
- ξηροδερμία, πάχυνση και κνησμός δέρματος
- προβλήματα στην επούλωση τραυμάτων

- άλλοι τύποι συριγγίων (μια μη φυσιολογική σύνδεση μεταξύ διαφορετικών οργάνων του σώματος ή από το δέρμα σε μια υποκείμενη δομή όπως ο λαιμός και η τραχεία). Τα συμπτώματα θα εξαρτηθούν από τη θέση που βρίσκεται το συρίγγιο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα όπως βήχα κατά την κατάποση.
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια

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

- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί).

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

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

- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που μπορεί να οδηγήσουν σε μώλωπες και δυσκολία στην επούλωση πληγών
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- υπολειτουργία θυρεοειδούς (κόπωση, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα, αίσθημα κρύου, ξηροδερμία) και αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (υψηλή)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα καλίου (χαμηλά) και ασβεστίου (χαμηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα μαγνησίου (χαμηλά) και τη χοληστερόλη (υψηλή)
- απώλεια όρεξης ή σωματικού βάρους
- πρόβλημα στον ύπνο
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- αιμορραγία (πιο συχνά αιμορραγία από τη μύτη, αλλά και άλλοι τύποι αιμορραγίας, όπως αίμα στα ούρα, μώλωπες, αιμορραγία από τα ούλα ή το τοίχωμα του εντέρου)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- βραχνή φωνή
- αίσθημα ναυτίας και έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος, δυσκολία στην πέψη
- ξηροστομία, πόνος ή φλεγμονή στο στόμα, περιεργή αίσθηση της γεύσης
- αύξηση λιπάσης και αμυλάσης (ένζυμα που συμμετέχουν στην πέψη)
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για τη λειτουργία του ήπατος
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο του δέρματος στα χέρια και τα πόδια (παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία)
- εξάνθημα
- πόνος στην πλάτη
- πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύες
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων ούρων για πρωτεΐνη (υψηλά)
- αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος για τη λειτουργία των νεφρών και νεφρική ανεπάρκεια
- αίσθημα μεγάλης κούρασης ή αδυναμίας
- πρήξιμο ποδιών

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

- ουρολοιμώξεις (αυξημένη συχνότητα ούρησης και πόνος στην αποβολή ούρων)
- απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- αίσθημα παλμών της καρδιάς
- καρδιακά προβλήματα ή θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες (δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικό άλγος) ή προβλήματα σε άλλα όργανα που μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή πίεση στον

θώρακα, πόνο στους βραχίονες, την πλάτη, τον αυχένα ή τη γνάθο, δύσπνοια, γρήγορους ή ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς, βήχα, μελάνιασμα στα χείλη ή τα δάχτυλα και αίσθημα μεγάλης κούρασης

- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- φλεγμονή στο πάγκρεας
- φλεγμονή στο παχύ έντερο (κολίτιδα)
- αίσθημα φουσκώματος ή παρουσία υπερβολικών αερίων
- φλεγμονή της χοληδόχου κύστης
- ξηροδερμία, πάχυνση και κνησμός δέρματος
- απώλεια μαλλιών
- αίσθημα αδιαθεσίας
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- μια οπή (διάτρηση) στο στομάχι ή τα έντερα

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

- επώδυνη λοίμωξη ή ερεθισμός κοντά στον πρωκτό
- σημεία εγκεφαλικού επεισοδίου, στα οποία περιλαμβάνονται αίσθηση μουδιάσματος ή αδυναμίας στη μία πλευρά του σώματός σας, ισχυρός πονοκέφαλος, επιληπτική κρίση, σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία, αλλαγές στην όραση ή αίσθημα ζάλης
- παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή και θωρακικό άλγος, που προκαλείται από διαρροή αέρα από τους πνεύμονες στον θώρακά σας με αποτέλεσμα ο πνεύμονάς σας να μην μπορεί να διογκωθεί
- 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 λευκού μέρους των ματιών (ίκτερος) ή υπνηλία, σύγχυση, αδυναμία συγκέντρωσης
- προβλήματα στην επούλωση τραυμάτων
- άλλοι τύποι συριγγίων (μια μη φυσιολογική σύνδεση μεταξύ διαφορετικών οργάνων του σώματος ή από το δέρμα σε μια υποκείμενη δομή όπως ο λαιμός και η τραχεία). Τα συμπτώματα θα εξαρτηθούν από τη θέση που βρίσκεται το συρίγγιο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα όπως βήχα κατά την κατάποση.

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

- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Kisplyx

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά την «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 Kisplyx

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

Εμφάνιση του Kisplyx και περιεχόμενα της συσκευασίας

- 4 mg σκληρό καψάκιο Kisplyx: υποκίτρινο κόκκινο σώμα και υποκίτρινο κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 4 mg” στο σώμα.
- 10 mg σκληρό καψάκιο Kisplyx: κίτρινο σώμα και υποκίτρινο κόκκινο καπάκι, περίπου 14,3 mm σε μήκος, που φέρουν με μαύρο μελάνι την επισήμανση “C” στο καπάκι και “LENV 10 mg” στο σώμα.
- Τα καψάκια διατίθενται σε κυψέλες 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

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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
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)

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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)

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

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