

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kisplyx 4 mg cápsulas  
Kisplyx 10 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Kisplyx 4 mg cápsulas

Cada cápsula contém 4 mg de lenvatinib (sob a forma de mesilato).

### Kisplyx 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém 10 mg de lenvatinib (sob a forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

### Kisplyx 4 mg cápsulas

Corpo vermelho-amarelado e cabeça vermelho-amarelada, com aproximadamente 14,3 mm de comprimento, com a marcação “C” a tinta preta na cabeça e “LENV 4 mg” no corpo.

### Kisplyx 10 mg cápsulas

Corpo amarelo e cabeça vermelho-amarelada, com aproximadamente 14,3 mm de comprimento, com a marcação “C” a tinta preta na cabeça e “LENV 10 mg” no corpo.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Kisplyx é indicado em associação com everolímus para o tratamento de doentes adultos com carcinoma das células renais (CCR) avançado após uma terapêutica dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) anterior.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Kisplyx deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

#### Posologia

A dose diária recomendada de lenvatinib é de 18 mg (uma cápsula de 10 mg e duas cápsulas de 4 mg) uma vez por dia em associação com 5 mg de everolímus uma vez por dia. As doses diárias de lenvatinib e, se necessário, de everolímus deverão ser modificadas conforme necessário, de acordo com o plano de monitorização da dose/toxicidade.

Se um doente se esquecer de tomar uma dose e a mesma não puder ser tomada no período de 12 horas, então essa dose deverá ser omitida e a dose seguinte tomada à hora habitual de administração.

O tratamento deverá continuar desde que haja um benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

A otimização da gestão clínica (i.e. tratamento ou terapêutica) das náuseas, vômitos e diarreia deve ser iniciada antes de qualquer interrupção ou redução da dose de lenvatinib. Contudo, a toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente tratada por forma a reduzir o risco de se desenvolver compromisso ou insuficiência renal (ver secção 4.4, Insuficiência e compromisso renal).

#### Ajuste da dose

A gestão das reações adversas poderá exigir a interrupção, ajuste ou descontinuação da terapêutica de associação (ver secção 4.4). As reações adversas ligeiras a moderadas (p. ex., grau 1 ou 2) geralmente não exigem a interrupção da associação, a menos que sejam intoleráveis para o doente apesar da otimização da sua monitorização. As reações adversas graves (p. ex., grau 3) ou intoleráveis requerem a interrupção da associação de medicamentos até haver uma melhoria da reação para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.

No caso de toxicidades que se pensa estarem relacionadas com o lenvatinib (ver tabela 1), ao haver resolução/melhoria de uma reação adversa para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento, o tratamento deve ser retomado com uma dose reduzida de lenvatinib conforme sugerido na tabela 2.

No caso de toxicidades que se pensa estarem relacionadas com o everolímus, o tratamento deve ser interrompido, reduzido para uma administração da dose em dias alternados ou descontinuado (ver o RCM do everolímus para conselhos sobre reações adversas específicas).

No caso de toxicidades que se pensa estarem relacionadas tanto com o lenvatinib como com o everolímus, deve reduzir-se o lenvatinib (ver tabela 2) antes de se reduzir o everolímus.

Deve descontinuar-se o tratamento em caso de reações adversas com perigo de vida (p. ex., grau 4) com exceção de anomalias laboratoriais que não sejam consideradas com potencial perigo de vida, e nesse caso as mesmas devem ser controladas como reações graves (p. ex. grau 3).

Os graus baseiam-se nos Critérios de Terminologia Comum para os Acontecimentos Adversos [*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*] do *National Cancer Institute (NCI)*.

**Tabela 1 Reações adversas que exigem modificação da dose de lenvatinib**

Reação adversa	Gravidade	Ação	Redução da dose e retomar lenvatinib
Hipertensão	Grau 3 (apesar de terapêutica anti-hipertensora ótima)	Interromper	Passa para grau 0, 1 ou 2. Ver orientação detalhada na tabela 3, secção 4.4.
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Proteinúria	≥ 2 g/24 horas	Interromper	Passa para menos de 2 g/24 horas.
Síndrome nefrótica	-----	Descontinuar	Não retomar
Compromisso ou insuficiência renal	Grau 3	Interromper	Passa para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4*	Descontinuar	Não retomar
Disfunção cardíaca	Grau 3	Interromper	Passa para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
PRES/RPLS	Qualquer grau	Interromper	Considerar retomar com uma dose reduzida se passa para grau 0-1.
Hepatotoxicidade	Grau 3	Interromper	Passa para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4*	Descontinuar	Não retomar
Tromboembolismos arteriais	Qualquer grau	Descontinuar	Não retomar
Hemorragia	Grau 3	Interromper	Passa para grau 0-1.

**Tabela 1 Reações adversas que exigem modificação da dose de lenvatinib**

Reação adversa	Gravidade	Ação	Redução da dose e retomar lenvatinib
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Perfuração GI ou fistula	Grau 3	Interromper	Passa para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Fístula não GI	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Prolongamento do intervalo QT	> 500 ms	Interromper	Passa para < 480 ms ou para os valores no início do tratamento
Diarreia	Grau 3	Interromper	Passa para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4 (apesar de tratamento médico)	Descontinuar	Não retomar

\* Alterações laboratoriais de grau 4 consideradas sem perigo de vida, podem ser tratadas como reações graves (p. ex., grau 3)

**Tabela 2 Modificações da dose a partir da dose diária recomendada de lenvatinib <sup>a</sup>**

Nível de dose	Dose diária	Número de cápsulas
Dose diária recomendada	18 mg por via oral uma vez por dia	Uma cápsula de 10 mg mais duas cápsulas de 4 mg
Primeira redução da dose	14 mg por via oral uma vez por dia	Uma cápsula de 10 mg mais uma cápsula de 4 mg
Segunda redução da dose	10 mg por via oral uma vez por dia	Uma cápsula de 10 mg
Terceira redução da dose	8 mg por via oral uma vez por dia	Duas cápsulas de 4 mg

<sup>a</sup>: Os dados existentes são limitados para doses inferiores a 8 mg.

### Populações especiais

Não estão disponíveis dados com a associação para a maior parte das populações especiais. A informação seguinte advém da experiência clínica com o agente único lenvatinib em doentes com carcinoma diferenciado da tiróide (CDT; ver RCM de Lenvima).

Todos os doentes, com exceção daqueles com compromisso hepático ou renal grave (ver abaixo), devem iniciar o tratamento com a dose recomendada de 18 mg de lenvatinib com 5 mg de everolimus tomados uma vez por dia, após a qual a dose deverá ser novamente ajustada com base na tolerabilidade individual.

### Doentes com hipertensão

A tensão arterial deverá ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinib, e deverá ser regularmente monitorizada durante o tratamento (ver secção 4.4). Consultar também a secção 4.8, Outras populações especiais.

### Doentes com compromisso hepático

Não estão disponíveis dados com a associação em doentes com compromisso hepático. Não é necessário um ajuste da dose inicial da associação com base na função hepática em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B). Nos doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C), a dose inicial recomendada de lenvatinib é de 10 mg tomados uma vez por dia em associação com a dose de everolimus recomendada para doentes com compromisso hepático grave no RCM do everolimus. Podem ser necessários ajustes adicionais da dose com base na tolerabilidade individual. A associação só deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático grave se os benefícios esperados superarem os riscos. Consultar também a secção 4.8, Outras populações especiais.

#### Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose inicial com base na função renal em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Nos doentes com compromisso renal grave, a dose inicial recomendada é de 10 mg de lenvatinib com 5 mg de everolímus tomados uma vez por dia. Podem ser necessários ajustes adicionais da dose com base na tolerabilidade individual. Os doentes com doença renal em fase terminal não foram estudados, portanto, a utilização de lenvatinib nestes doentes não é recomendada. Consultar também a secção 4.8, Outras populações especiais.

#### População idosa

Não é necessário um ajuste da dose inicial com base na idade. Os dados existentes sobre a utilização em doentes com  $\geq 75$  anos de idade são limitados (ver também a secção 4.8, Outras populações especiais).

#### População pediátrica

Lenvatinib não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade devido a preocupações com a segurança identificadas em estudos em animais (ver secção 5.3). A segurança e eficácia de lenvatinib em crianças com 2 a <18 anos de idade não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

#### Raça

Não é necessário um ajuste da dose inicial com base na raça (ver secção 5.2). Os dados existentes sobre a utilização em doentes de origens étnicas que não a Caucasiana ou a Asiática são limitados (ver também a secção 4.8, Outras populações especiais).

#### Peso corporal inferior a 60 kg

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial com base no peso corporal. Estão disponíveis dados limitados nos doentes com um peso corporal inferior a 60 kg com CCR (ver também a secção 4.8, Outras populações especiais).

#### Doentes com um elevado índice de desempenho do ECOG

Os doentes com um índice de desempenho do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 2 ou superior foram excluídos do estudo do CCR (ver secção 5.1). O benefício-risco nestes doentes não foi avaliado.

#### Modo de administração

Lenvatinib destina-se à via oral. As cápsulas devem ser tomadas por volta da mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). As cápsulas podem ser engolidas inteiras com água. Os prestadores de cuidados não devem abrir a cápsula de modo a evitar exposição repetida ao conteúdo da cápsula.

Como alternativa, as cápsulas de lenvatinib podem ser adicionadas, sem as partir ou esmagar, a uma colher de sopa de água ou de sumo de maçã num copo pequeno de modo a produzir uma suspensão. As cápsulas têm de ficar no líquido durante pelo menos 10 minutos e o mesmo deve ser mexido durante pelo menos 3 minutos para dissolver os invólucros das cápsulas. A suspensão tem de ser engolida. Depois de beber, a mesma quantidade de água ou de sumo de maçã (uma colher de sopa) tem de ser adicionada ao copo e agitada algumas vezes. O líquido adicional tem de ser engolido.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Amamentação (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipertensão

Foi notificada hipertensão em doentes tratados com lenvatinib, ocorrendo geralmente no início do tratamento (ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas). A tensão arterial (TA) deve

ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinib e, se se souber que os doentes são hipertensos, os mesmos deverão estar a fazer uma dose estável de terapêutica anti-hipertensora durante pelo menos 1 semana antes do tratamento com lenvatinib. Foram notificadas complicações graves relacionadas com um controlo insuficiente da hipertensão, incluindo dissecção da aorta. A deteção precoce e a monitorização eficaz da hipertensão são importantes para minimizar a necessidade de interrupções e reduções da dose de lenvatinib. Os agentes anti-hipertensores devem ser iniciados assim que se confirmar uma elevação da TA. A TA deve ser monitorizada após 1 semana de tratamento com lenvatinib, depois de 2 em 2 semanas durante os primeiros 2 meses, e mensalmente daí em diante. A escolha do tratamento anti-hipertensor deve ser individualizada às circunstâncias clínicas do doente e deve seguir a prática médica padrão. Nos indivíduos anteriormente normotensos, deve iniciar-se monoterapia com uma das classes de anti-hipertensores quando se observar elevação da TA. Nos doentes que já estejam a fazer medicação anti-hipertensora, a dose do agente atual pode ser aumentada, se apropriado, ou então deve adicionar-se um ou mais agentes de uma classe diferente de anti-hipertensores. Quando necessário, controlar a hipertensão conforme recomendado na tabela 3.

**Tabela 3** Gestão recomendada da hipertensão

Nível de tensão arterial (TA)	Ação recomendada
TA sistólica $\geq 140$ mmHg até $< 160$ mmHg ou TA diastólica $\geq 90$ mmHg até $< 100$ mmHg	Continue lenvatinib e inicie terapêutica anti-hipertensora, se não a estiver já a receber OU Continue lenvatinib e aumente a dose da terapêutica anti-hipertensora atual ou inicie terapêutica anti-hipertensora adicional
TA sistólica $\geq 160$ mmHg ou TA diastólica $\geq 100$ mmHg apesar da terapêutica anti-hipertensora ótima	1. Suspender lenvatinib 2. Quando a TA sistólica $\leq 150$ mmHg, a TA diastólica $\leq 95$ mmHg, e o doente tiver estado a fazer uma dose estável de terapêutica anti-hipertensora durante pelo menos 48 horas, retomar lenvatinib com uma dose reduzida (ver secção 4.2)
Consequências com perigo de vida (hipertensão maligna, déficite neurológico ou crise hipertensiva)	É indicada intervenção urgente. Descontinuar lenvatinib e instituir uma gestão clínica apropriada.

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção altamente eficaz enquanto estiverem a tomar lenvatinib e durante um mês após cessação do tratamento (ver secção 4.6). Desconhece-se atualmente se o lenvatinib aumenta o risco de acontecimentos tromboembólicos quando associado a contraceptivos orais.

#### Proteinúria

Foi comunicada proteinúria em doentes tratados com lenvatinib, ocorrendo geralmente no incio do tratamento (ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas). As proteínas na urina devem ser regularmente monitorizadas. Se se detetar uma proteinúria  $\geq 2+$  pelo teste rápido de urina (*dipstick*), pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2). Foram notificados casos de síndrome nefrótica em doentes a utilizar lenvatinib. O lenvatinib deve ser descontinuado em caso de síndrome nefrótica.

#### Insuficiência e compromisso renal

Foram notificados compromisso renal e insuficiência renal em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). O principal fator de risco identificado foi a desidratação e/ou hipovolemia devido a toxicidade gastrointestinal. A toxicidade gastrointestinal deve

ser ativamente controlada por forma a reduzir o risco de se desenvolver compromisso renal ou insuficiência renal. Deve tomar-se precaução em doentes a receberem agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona dado haver um risco potencialmente superior de insuficiência renal aguda com o tratamento de associação. Pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

Se os doentes tiverem compromisso renal grave, a dose inicial de lenvatinib deverá ser ajustada (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Disfunção cardíaca

Foram notificadas insuficiência cardíaca (<1%) e diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). Os doentes devem ser monitorizados para ver se existem sintomas ou sinais clínicos de descompensação cardíaca, já que poderá ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

#### Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) / Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS)

Foi notificada PRES, também conhecida por RPLS, em doentes tratados com lenvatinib (<1%; ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). A PRES é um distúrbio neurológico que pode apresentar-se com cefaleias, convulsões, letargia, confusão, função mental alterada, cegueira e outros distúrbios visuais ou neurológicos. Pode estar presente hipertensão ligeira a grave. É necessário proceder-se a imagiologia por ressonância magnética para se confirmar o diagnóstico de PRES. Devem ser tomadas medidas apropriadas para controlar a tensão arterial (ver secção 4.4, Hipertensão). Em doentes com sinais ou sintomas de PRES, pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

#### Hepatotoxicidade

As reações adversas relacionadas com o fígado mais frequentemente notificadas em doentes tratados com lenvatinib incluíram aumentos da alanina aminotransferase, aumentos da aspartato aminotransferase e aumentos da bilirrubina no sangue. Foram notificadas insuficiência hepática e hepatite aguda (<1%; ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas) em doentes tratados com lenvatinib. Os casos de insuficiência hepática foram geralmente notificados em doentes com metástases hepáticas progressivas. Os testes da função hepática devem ser monitorizados antes de se iniciar o tratamento, depois de 2 em 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e mensalmente daí em diante. Em caso de hepatotoxicidade, pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

Se os doentes tiverem compromisso hepático grave, a dose inicial de lenvatinib deverá ser ajustada (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Tromboembolismos arteriais

Foram notificados tromboembolismos arteriais (acidente vascular cerebral, ataque isquémico transitório e enfarte do miocárdio) em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). O lenvatinib não foi estudado em doentes que tiveram um tromboembolismo arterial nos 6 meses anteriores e, portanto, deve ser utilizado com cuidado nestes doentes. Deve tomar-se uma decisão sobre o tratamento com base numa avaliação do benefício/risco individual do doente. O lenvatinib deve ser descontinuado após um acontecimento trombótico arterial.

#### Hemorragia

Ocorreram hemorragias graves relacionadas com tumores, incluindo acontecimentos hemorrágicos fatais em ensaios clínicos e as mesmas foram notificadas na experiência pós-comercialização (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). Na vigilância pós-comercialização, observaram-se com maior frequência hemorragias graves e fatais da artéria carótida em doentes com carcinoma anaplásico da tiroide (CAT) do que no CDT ou noutros tipos de tumores. O grau de invasão/infiltração tumoral dos vasos sanguíneos importantes (p. ex. artéria carótida) deve ser tido em consideração dado o potencial risco de hemorragia grave associado à redução/necrose tumoral após a

terapêutica com lenvatinib. Alguns casos de hemorragia ocorreram secundariamente à redução do tumor e à formação de fistulas, p. ex. fistulas traqueo-esofágicas. Foram notificados casos de hemorragias intracranianas fatais em alguns doentes com ou sem metástases cerebrais. Também foram notificadas hemorragias em sítios que não o cérebro (p. ex. traqueia, intra-abdominal, pulmão).

Em caso de hemorragia, pode ser necessário interromper, ajustar ou descontinuar a dose (ver secção 4.2, tabela 2).

#### Perfuração gastrointestinal e formação de fistula

Foram notificadas perfuração gastrointestinal ou fistulas em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). Na maior parte dos casos, ocorreu perfuração gastrointestinal e formação de fistula em doentes com fatores de risco tais como cirurgia ou radioterapia anterior. No caso de perfuração gastrointestinal ou fistula, pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

#### Fístula não gastrointestinal

Os doentes podem apresentar um risco aumentado de desenvolverem fístulas quando tratados com lenvatinib. Foram observados casos de formação ou de aumento de fistulas que envolvem outras áreas do corpo para além do estômago ou os intestinos, tanto em ensaios clínicos como na experiência pós-comercialização (p. ex. fistulas da traqueia, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutâneas, do trato genital feminino). Adicionalmente, foi notificado pneumotórax com e sem evidência clara de fistula broncopulmonar. Algumas notificações de fistula e pneumotórax ocorreram associadas a necrose ou regressão tumoral. Uma cirurgia anterior e radioterapia podem ser fatores que contribuem para o risco. As metástases pulmonares podem também aumentar o risco de pneumotórax. O lenvatinib não deve ser iniciado em doentes com fístulas para evitar o agravamento e o lenvatinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com envolvimento do trato esofágico ou traqueobrônquico e com qualquer fístula de grau 4 (ver secção 4.2); a informação existente sobre a interrupção ou redução da dose no tratamento de outros acontecimentos é limitada, mas foi observado agravamento em alguns casos e deve tomar-se precaução. O lenvatinib poderá afetar de forma adversa o processo de cicatrização de feridas tal como acontece com outros agentes da mesma classe.

#### Prolongamento do intervalo QT

Foi notificado prolongamento do intervalo QT/QTc com uma incidência superior em doentes tratados com lenvatinib do que em doentes tratados com placebo (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). Os eletrocardiogramas devem ser monitorizados em todos os doentes, com especial atenção para aqueles com síndrome congénita de QT longo, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarrítmicos, e naqueles doentes a tomarem medicamentos que se sabe prolongam o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos de Classe Ia e III. O lenvatinib deve ser suspenso em caso de desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT superior a 500 ms. O lenvatinib deve ser retomado com uma dose reduzida quando o prolongamento do intervalo QTc se resolver para < 480 ms ou para os valores no início do tratamento.

Os distúrbios eletrolíticos, tais como a hipocaliemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, aumentam o risco de prolongamento de QT, portanto, as anomalias eletrolíticas devem ser monitorizadas e corrigidas em todos os doentes antes de iniciarem o tratamento. Deve considerar-se a monitorização periódica do ECG e dos eletrólitos (magnésio, potássio e cálcio) durante o tratamento. Os níveis de cálcio no sangue devem ser monitorizados pelo menos uma vez por mês e o cálcio deve ser repostado, conforme seja necessário, durante o tratamento com lenvatinib. A dose de lenvatinib deve ser interrompida ou ajustada, conforme seja necessário, dependendo da gravidade, presença de alterações do ECG e persistência de hipocalcemia.

#### Compromisso da supressão da hormona de estimulação da tiroide / distúrbio da tiroide

Foi notificado hipotireoidismo em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas). A função da tiroide deve ser monitorizada antes de se iniciar o tratamento com lenvatinib e periodicamente durante o mesmo. O hipotireoidismo deve ser tratado de acordo com a prática médica padrão de modo a manter o estado eutiroideo.



O lenvatinib compromete a supressão exógena da tiroide (ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas). Os níveis da hormona de estimulação da tiroide (TSH) devem ser monitorizados numa base regular e a administração de hormona tiroideia deve ser ajustada de modo a atingirem-se níveis apropriados de TSH, de acordo com o alvo terapêutico do doente.

#### Diarreia

Foi notificada diarreia com frequência em doentes tratados com lenvatinib, ocorrendo em geral precocemente no decorrer do tratamento (ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas). Deve instituir-se tratamento médico imediato da diarreia de modo a prevenir-se a desidratação. O lenvatinib deve ser descontinuado em caso de persistência de diarreia de grau 4, apesar do tratamento médico.

#### Complicações na cicatrização de feridas

Não foram realizados estudos formais sobre o efeito de lenvatinib na cicatrização de feridas. Foi notificada dificuldade de cicatrização de feridas em doentes a receber lenvatinib. A interrupção temporária de lenvatinib deverá ser considerada nos doentes submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos. Existe uma experiência clínica limitada relativamente à temporização da reiniciação da terapêutica com lenvatinib após um grande procedimento cirúrgico. Por este motivo, a decisão de retomar lenvatinib após um grande procedimento cirúrgico deve ser baseada na avaliação clínica de uma cicatrização de feridas adequada.

#### Populações especiais

Os dados existentes em doentes de origens étnicas que não a Caucasiana ou a Asiática e em doentes com  $\geq 75$  anos de idade são limitados. O lenvatinib deve ser utilizado com cuidado nestes doentes dada a tolerabilidade reduzida ao lenvatinib nos doentes Asiáticos e idosos (ver secção 4.8, Outras populações especiais).

Não existem dados sobre a utilização de lenvatinib imediatamente após o tratamento com sorafenib ou outros agentes anticancerígenos, e pode haver um risco potencial de toxicidades aditivas, a menos que haja um período de eliminação adequado entre os tratamentos. O período de eliminação mínimo nos ensaios clínicos foi de 4 semanas.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeito de outros medicamentos em lenvatinib

##### Agentes quimioterapêuticos

A administração concomitante de lenvatinib, carboplatina e paclitaxel não tem um impacto significativo na farmacocinética de qualquer uma destas 3 substâncias.

#### Efeito do lenvatinib noutros medicamentos

##### Substratos do CYP3A4

Um estudo clínico sobre a interação fármaco-fármaco (DDI, *drug-drug interaction*) em doentes com cancro demonstrou que as concentrações plasmáticas de midazolam (um substrato sensível do CYP3A4 e gp-P) não foram alterados na presença de lenvatinib. Consequentemente, não se antecipa qualquer interação fármaco-fármaco significativa entre lenvatinib e outros substratos do CYP3A4/gp-P.

##### Contraceptivos orais

Desconhece-se atualmente se o lenvatinib poderá reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais e, por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais orais deverão adicionar um método de barreira (ver secção 4.6)

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar e devem utilizar contraceção altamente eficaz enquanto estiverem a fazer tratamento com lenvatinib e durante pelo menos um mês após o fim do tratamento. Desconhece-se atualmente se o lenvatinib poderá reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais e, por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de lenvatinib em mulheres grávidas é inexistente. O lenvatinib foi embriotóxico e teratogénico quando administrado a ratos e coelhos (ver secção 5.3).

O lenvatinib não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e após uma consideração cuidadosa das necessidades da mãe e do risco para o feto.

### Amamentação

Desconhece-se se o lenvatinib é excretado no leite humano. O lenvatinib e os seus metabolitos são excretados no leite de rato (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos ou lactentes e, portanto, o lenvatinib é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

### Fertilidade

Desconhecem-se os efeitos nos seres humanos. Contudo, observou-se toxicidade dos testículos e ovários em ratos, cães e macacos (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O lenvatinib tem uma influência mínima na capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido a efeitos indesejáveis tais como fadiga e tonturas. Os doentes que tenham estes sintomas devem ter cuidado ao conduzir e utilizar máquinas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do lenvatinib em associação com o everolímus baseia-se em dados de 62 indivíduos, os quais permitem a caracterização apenas de reações adversas medicamentosas frequentes em doentes com CCR. As reações adversas apresentadas nesta secção baseiam-se nos dados de segurança combinados de 62 doentes com CCR (ver secção 5.1) e de 458 doentes com CDT (ver o RCM de Lenvima).

As reações adversas mais frequentemente notificadas nas populações de doentes com CCR e com CDT (que ocorreram em  $\geq 30\%$  dos doentes) foram diarreia (80,6%), hipertensão (70,1%)\*, fadiga (59,7%), perda de apetite (53,7%), perda de peso (52,6%)\*, vómitos (48,4%), náuseas (45,2%), proteinúria (38,9%)\*, estomatite (36,9%)\*, cefaleias (35,8%)\*, disfonia (35,6%)\*, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (PPE) (34,1%)\*, edema periférico (33,9%) e hipercolesterolemia (30,6%). A hipertensão e a proteinúria tendem a ocorrer no início do tratamento com lenvatinib (ver secção 4.4 e 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas; as frequências com asterisco correspondem à população de doentes com CDT).

As reações adversas graves mais importantes foram insuficiência e compromisso renal (11,3%), tromboembolismos arteriais (3,9%)\*, insuficiência cardíaca (1,6%), hemorragia cerebral (1,6%), hemorragia de tumor intracraniano (0,7%)\*, PRES / RPLS (0,2%)\* e insuficiência hepática (0,2%)\* (as frequências com asterisco correspondem à população de doentes com CDT).

No estudo com CCR (ver secção 5.1), as reações adversas levaram a reduções da dose em 67,7% dos doentes e 18 (29,0%) doentes descontinuaram o tratamento. As reações adversas mais frequentes ( $\geq 5\%$ ) que resultaram em reduções da dose no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus foram diarreia (21,0%), trombocitopenia (6,5%) e vômitos (6,5%).

#### Lista tabelada de reações adversas para os estudos do CCR e do CDT

Foram observadas reações adversas semelhantes em ensaios clínicos no CCR e no CDT. As reações adversas que ocorrem com maior frequência com a terapêutica de associação em comparação com o lenvatinib em monoterapia são hipotireoidismo (incluindo aumento da hormona de estimulação da tiróide no sangue), hipercolesterolemia e diarreia grave.

As reações adversas observadas em ensaios clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização de lenvatinib são indicadas na Tabela 4.

As frequências são definidas como:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Em cada categoria de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 4 Reações adversas notificadas em doentes tratados com lenvatinib**

<b>Classes de sistemas de órgãos (Terminologia MedDRA *)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Desconhecido</b>
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário		Abcesso do períneo	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Linfopenia <sup>a</sup>	Enfarte esplênico	
Doenças endócrinas	Hipotireoidismo <sup>**</sup> Aumento da hormona de estimulação da tiróide no sangue <sup>†**</sup>			
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia <sup>‡</sup> Hipercolesterolemia <sup>b**</sup>  Hipocaliemia Perda de apetite Perda de peso	Desidratação Hipomagnesemia <sup>b</sup>		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónias			
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias Disgeusia	Acidente vascular cerebral	Síndrome de encefalopatia posterior reversível Monoparesse Ataque isquémico transitório	
Cardiopatias		Enfarte do miocárdio <sup>c,†</sup> Insuficiência cardíaca QT prolongado no eletrocardiograma Diminuição da fração de ejeção		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b> (Terminologia MedDRA*)	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Desconhecido</b>
Vasculopatias	Hemorragia <sup>d,†,‡</sup> Hipertensão <sup>e,‡</sup> Hipotensão		Dissecção da aorta <sup>***</sup>	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Disfonia	Embolia pulmonar <sup>†</sup>	Pneumotórax	
Doenças gastrointestinais	Diarreia <sup>***</sup> Dores gastrointestinais e abdominais <sup>f</sup> Vômitos Náuseas Inflamação oral <sup>g</sup> Dor bucal <sup>h</sup> Obstipação Dispepsia Boca seca	Fístula anal Flatulência Aumento da lipase Aumento da amilase	Pancreatite	
Afeções hepatobiliares		Aumento da aspartato aminotransferase <sup>‡</sup> Hipoalbuminemia <sup>‡</sup> Aumento da alanina aminotransferase <sup>‡</sup> Aumento da fosfatase alcalina no sangue Função hepática anormal Aumento da gama-glutamil transferase <sup>k</sup> Aumento da bilirrubina no sangue <sup>‡</sup> Colecistite	Lesão hepatocelular/hepatite <sup>i</sup>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Eritema palmar Erupção cutânea Alopecia	Hiperqueratose		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor de costas Artralgia Mialgia Dor nas extremidades Dor musculoesquelética			

<b>Classes de sistemas de órgãos (Terminologia MedDRA*)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Desconhecido</b>
Doenças renais e urinárias	Proteinúria <sup>†</sup>	Casos de insuficiência renal <sup>†, ‡, ††</sup> Compromisso renal <sup>‡</sup> Aumento da creatinina no sangue Aumento da ureia no sangue	Síndrome nefrótica	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Astenia Edema periférico	Mal-estar	Dificuldade de cicatrização <sup>***</sup>	Fístula não gastrointestinal <sup>k</sup>

\*: Dicionário médico para atividades regulamentares (*Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*) versão 17.1. Os termos preferidos foram reatribuídos às classes de sistemas de órgãos mais relevantes ao órgão alvo.

\*\* : Estas reações adversas ocorrem com maior frequência com a terapêutica de associação em comparação com o lenvatinib em monoterapia.

\*\*\*: Identificadas na utilização pós-comercialização de lenvatinib.

†: Inclui casos com um desfecho fatal.

‡: Ver secção 4.8 Descrição de reações adversas selecionadas para caracterização adicional.

Os seguintes termos foram conjugados:

- a: A trombocitopenia inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas. A linfopenia inclui linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.
- b: A hipomagnesemia inclui hipomagnesemia e diminuição do magnésio no sangue. A hipercolesterolemia inclui hipercolesterolemia e aumento do colesterol no sangue.
- c: O enfarte do miocárdio inclui enfarte do miocárdio e enfarte agudo do miocárdio.
- d: A hemorragia inclui: epistaxe, hemoptise, hematúria, contusão, hematoquezia, hemorragia gengival, petéquias, hemorragia pulmonar, hemorragia retal, presença de sangue na urina, hematoma, hemorragia vaginal, hemorragia conjuntival, hemorragia hemorroidal, hemorragia tumoral intracraniana, hemorragia da laringe, equimose, aumento da tendência para formar hematomas, hemorragia pós-procedimento, púrpura, hemorragia na pele, rutura de aneurisma, hemorragia arterial, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastroduodenite hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hematemese, hemorragia, acidente vascular cerebral hemorrágico, melenas, metrorragia, hemorragia no leito ungueal, hemotórax, hemorragia pós-menopausa, proctite hemorrágica, hematoma renal, hemorragia esplênica, hemorragia subungueal, hemorragia subaracnoideia, hemorragia traqueal, hemorragia tumoral.
- e: A hipertensão inclui: hipertensão, crise hipertensiva, aumento da tensão arterial diastólica, e aumento da tensão arterial.
- f: A dor gastrointestinal e abdominal inclui: desconforto abdominal, dor abdominal, dor na parte inferior do abdómen, dor na parte superior do abdómen, dor abdominal à palpação, desconforto epigástrico e dor gastrointestinal.
- g: A inflamação oral inclui: úlcera aftosa, estomatite, glossite, ulceração na boca e inflamação das mucosas.
- h: A dor oral inclui: dor oral, glossodinia e dor orofaríngea.
- i: A lesão hepatocelular e hepatite incluem: lesão hepática induzida por fármacos, esteatose hepática, e lesão hepática colestatia.
- j: Insuficiência renal inclui: insuficiência aguda pré-renal, insuficiência renal, lesão renal aguda e necrose renal tubular.
- k: Fístula não gastrointestinal inclui casos de fistulas que ocorrem fora do estômago e intestinos, tais como fistulas da traqueia, traqueo-esofágicas, esofágicas, do trato genital feminino e fistulas cutâneas.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Hipertensão (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1) foi notificada hipertensão em 41,9% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus (a incidência de hipertensão de grau 3 ou grau 4 foi de 12,9%) e em 10,0% dos doentes no grupo tratado com everolímus (a incidência de hipertensão de grau 3 ou de grau 4 foi de 2,0%). O tempo mediano até ao aparecimento foi de 4,9 semanas (qualquer grau) e de 6,9 semanas (grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foi notificada hipertensão (incluindo hipertensão, crise hipertensa, aumento da tensão arterial diastólica e aumento da tensão arterial) em 72,8% dos doentes tratados com lenvatinib e em 16,0% dos doentes no grupo tratado com placebo. O tempo mediano até ao aparecimento nos doentes tratados com lenvatinib foi de 16 dias. Ocorreram reações de grau 3 ou superior (incluindo 1 reação de grau 4) em 44,4% dos doentes tratados com lenvatinib em comparação com 3,8% dos doentes tratados com placebo. A maior parte dos casos recuperaram ou resolveram-se após a interrupção ou redução da dose, que ocorreu em 13,0% e 13,4% dos doentes, respetivamente. Em 1,1% dos doentes, a hipertensão levou à descontinuação permanente do tratamento.

#### Proteinúria (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1) foi notificada proteinúria em 30,6% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus (8,1% foram de grau  $\geq 3$ ) e em 14,0% dos doentes no grupo tratado com everolímus (2,0% foram de grau  $\geq 3$ ). O tempo mediano até ao aparecimento da proteinúria foi de 6,1 semanas (qualquer grau) e de 20,1 semanas (grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus. A proteinúria levou a descontinuação permanente do tratamento em 4,8% dos doentes.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foi notificada proteinúria em 33,7% dos doentes tratados com lenvatinib e em 3,1% dos doentes no grupo tratado com placebo. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 6,7 semanas. Ocorreram reações de grau 3 em 10,7% dos doentes tratados com lenvatinib e nenhuma nos doentes tratados com placebo. A maior parte dos casos teve um desfecho de recuperação ou resolução após a interrupção ou redução da dose, o que ocorreu em 16,9% e em 10,7% dos doentes, respetivamente. A proteinúria levou à descontinuação permanente do tratamento em 0,8% dos doentes.

#### Insuficiência e compromisso renal (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), 8,1% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus desenvolveram insuficiência renal e 3,2% desenvolveram compromisso renal (9,7% dos doentes tiveram um acontecimento de grau 3 de insuficiência ou compromisso renal). No grupo do everolímus em monoterapia 2,0% dos doentes desenvolveram insuficiência renal (2,0% foram de grau 3).

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), 5,0% dos doentes desenvolveram insuficiência renal e 1,9% desenvolveram compromisso renal (3,1% dos doentes tiveram um acontecimento de insuficiência ou compromisso renal de grau  $\geq 3$ ). No grupo do placebo, 0,8% dos doentes desenvolveram insuficiência ou compromisso renal (0,8% foram de grau  $\geq 3$ ).

#### Disfunção cardíaca (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), foi notificada diminuição da fração de ejeção/insuficiência cardíaca em 4,8% dos doentes (3,2% foram de grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus e em 4,0% no grupo tratado com everolímus (2,0% foram de grau  $\geq 3$ ). O tempo mediano até ao aparecimento da diminuição da fração de ejeção e insuficiência cardíaca foi de 15,7 semanas (qualquer grau) e de 32,8 semanas (grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foi notificada diminuição da fração de ejeção/insuficiência cardíaca em 6,5% dos doentes (1,5% foram de grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib e 2,3% no grupo do placebo (não houve nenhum de grau  $\geq 3$ ).

#### Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) / Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS) (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), houve um acontecimento de PRES (grau 3) no grupo tratado com lenvatinib, que ocorreu após 18,4 semanas de tratamento. Não houve notificações nos grupos do lenvatinib mais everolímus ou no grupo do everolímus em monoterapia.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), houve 1 acontecimento de PRES (grau 2) no grupo tratado com lenvatinib e nenhuma notificação no grupo do placebo.

De entre 1.166 doentes tratados com lenvatinib, houve 4 casos (0,3%) de PRES (0,3% foram de grau 3 ou 4), sendo que todos se resolveram após o tratamento e/ou interrupção da dose, ou descontinuação permanente.

#### Hepatotoxicidade (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), as reações adversas relacionadas com o fígado mais frequentemente notificadas no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus foram elevações dos níveis das enzimas hepáticas, incluindo aumentos da alanina aminotransferase (9,7%), da aspartato aminotransferase (4,8%), da fosfatase alcalina (4,8%) e da bilirrubina no sangue (3,2%). O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos hepáticos foi de 6,7 semanas (qualquer grau) e de 14,2 semanas (grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus. Ocorreram reações de grau 3 relacionadas com o fígado em 3,2% dos doentes tratados com lenvatinib mais everolímus. As reações relacionadas com o fígado levaram a interrupções e reduções da dose em 1,6% e 1,6% dos doentes, respetivamente, e a descontinuação permanente em 3,2% dos doentes.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), as reações adversas mais frequentemente notificadas relacionadas com o fígado foram hipoalbuminemia (9,6% lenvatinib vs. 1,5% placebo) e elevações dos níveis das enzimas hepáticas, incluindo aumentos da alanina aminotransferase (7,7% lenvatinib vs. 0 placebo), da aspartato aminotransferase (6,9% lenvatinib vs. 1,5% placebo) e da bilirrubina no sangue (1,9% lenvatinib vs. 0 placebo). O tempo mediano até ao aparecimento das reações hepáticas nos doentes tratados com lenvatinib foi de 12,1 semanas. As reações de grau 3 ou superior relacionadas com o fígado (incluindo 1 caso de insuficiência hepática de grau 5) ocorreram em 5,4% dos doentes tratados com lenvatinib em comparação com 0,8% nos doentes tratados com placebo. As reações relacionadas com o fígado levaram a interrupções e reduções da dose em 4,6% e 2,7% dos doentes, respetivamente, e a descontinuação permanente em 0,4%.

De entre 1.166 doentes tratados com lenvatinib, houve 3 casos (0,3%) de insuficiência hepática, todos com um desfecho fatal. Um ocorreu num doente sem metástases hepáticas. Houve também um caso de hepatite aguda num doente sem metástases hepáticas.

#### Tromboembolismos arteriais (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), 1,6% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus comunicaram acontecimentos tromboembólicos arteriais. O tempo até ao aparecimento foi de 69,6 semanas. No grupo do everolímus, 6,0% dos doentes notificaram um tromboembolismo arterial (4,0% foram de grau  $\geq 3$ ). No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais em 5,4% dos doentes tratados com lenvatinib e em 2,3% dos doentes no grupo do placebo.

De entre 1.166 doentes tratados com lenvatinib, houve 5 casos (0,4%) de tromboembolismos arteriais (3 casos de enfarte do miocárdio e 2 casos de acidente vascular-cerebral) com um desfecho fatal.

#### Hemorragia (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1) foram notificadas hemorragias em 38,7% (8,1% foram de grau  $\geq 3$ ) dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus. As reações que ocorreram com uma incidência  $\geq 2,0\%$  foram: epistaxe (22,6%), hematúria (4,8%), hematoma (3,2%) e hemorragia gástrica (3,2%). O tempo mediano até ao aparecimento pela primeira vez foi de 10,2 semanas (qualquer grau) e de 7,6 semanas (grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus. A incidência de hemorragias graves foi de 4,8% (hemorragia cerebral, hemorragia gástrica e hemartrose). Ocorreu descontinuação devido a acontecimentos hemorrágicos em 3,2% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus. Houve um caso de hemorragia cerebral fatal no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus e um caso de hemorragia intracraniana fatal no grupo tratado com lenvatinib.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foi notificada hemorragia em 34,9% (1,9% foram de grau  $\geq 3$ ) dos doentes tratados com lenvatinib *versus* 18,3% (3,1% foram de grau  $\geq 3$ ) dos doentes tratados com placebo. As reações que ocorreram com uma incidência  $\geq 0,75\%$  em relação ao placebo foram: epistaxe (11,9%), hematúria (6,5%), contusão (4,6%), sangramento gengival (2,3%), hematoquezia (2,3%), hemorragia retal (1,5%), hematoma (1,1%), hemorragia hemorroidal (1,1%), hemorragia laríngea (1,1%), petéquias (1,1%) e hemorragia tumoral intracraniana (0,8%). Neste ensaio, houve 1 caso de hemorragia intracraniana fatal entre 16 doentes que receberam lenvatinib e que tinham metástases do SNC no início do tratamento.

O tempo mediano até ao primeiro aparecimento nos doentes tratados com lenvatinib foi de 10,1 semanas. Não se observaram diferenças entre os doentes tratados com lenvatinib e placebo nas incidências de reações graves (3,4% *vs.* 3,8%), sendo que as reações levaram à descontinuação prematura (1,1% *vs.* 1,5%) ou as reações levaram à interrupção (3,4% *vs.* 3,8%) ou à redução (0,4% *vs.* 0) da dose.

De entre 1.166 doentes tratados com lenvatinib, foi notificada hemorragia de grau 3 ou superior em 2% dos doentes, 3 doentes (0,3%) tiveram uma hemorragia de grau 4 e 5 doentes (0,4%) tiveram uma reação de grau 5, incluindo hemorragia arterial, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia tumoral intracraniana, hemoptise e hemorragia tumoral.

#### Hipocalcemia (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT)

No estudo do CCR (ver secção 5.1) foi notificada hipocalcemia em 8,1% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus (3,2% foram de grau  $\geq 3$ ) e em 4,0% dos doentes no grupo tratado com everolímus (nenhum de grau  $\geq 3$ ). O tempo mediano até ao aparecimento de hipocalcemia foi de 28,3 semanas (qualquer grau) e de 45,9 semanas (grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus. Houve um acontecimento adverso emergente com o tratamento (TEAE – *treatment emergent adverse event*) de grau 4. Nenhum acontecimento de hipocalcemia exigiu a redução ou interrupção da dose e nenhum doente descontinuou o tratamento devido a hipocalcemia.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foi notificada hipocalcemia em 12,6% dos doentes tratados com lenvatinib *vs.* nenhum caso no braço do placebo. O tempo mediano até ao primeiro aparecimento nos doentes tratados com lenvatinib foi de 11,1 semanas. Ocorreram reações com uma gravidade de grau 3 ou 4 em 5,0% dos doentes tratados com lenvatinib *vs.* 0 doentes tratados com placebo. A maior parte das reações resolveram-se após tratamento de suporte, sem interrupção ou redução da dose, o que ocorreu em 1,5% e 1,1% dos doentes, respetivamente; 1 doente com hipocalcemia de grau 4 descontinuou o tratamento permanentemente.

#### Perfuração gastrointestinal e formação de fistula (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), ocorreram 1,6% de casos de apendicite perfurada (de grau 3) no grupo tratado com lenvatinib mais everolímus; não houve notificações nos grupos do lenvatinib ou do everolímus.

No estudo do CDT, foram notificados casos de perfuração gastrointestinal ou fistulas em 1,9% dos doentes tratados com lenvatinib e em 0,8% dos doentes no grupo do placebo.

#### Fístulas não gastrointestinais (ver secção 4.4)

A utilização de lenvatinib foi associada a casos de fístulas incluindo reações que resultaram em morte. Foram observadas notificações de fístulas que envolvem zonas do corpo que não o estômago ou os intestinos em várias indicações. As reações foram notificadas em vários pontos temporais que variaram entre duas semanas a mais de 1 ano desde o início do lenvatinib, com uma latência mediana de cerca de 3 meses.



#### Prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), foram notificados aumentos do intervalo QTc superiores a 60 ms em 11% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus. A incidência de um intervalo QTc superior a 500 ms foi de 6% no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus. Não ocorreram notificações de prolongamento do intervalo QTc superior a 500 ms ou de aumentos superiores a 60 ms no grupo tratado com everolimus.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foi notificado prolongamento do intervalo QT/QTc em 8,8% dos doentes tratados com lenvatinib e em 1,5% dos doentes no grupo tratado com placebo. A incidência de prolongamento do intervalo QT superior a 500 ms foi de 2% nos doentes tratados com lenvatinib em comparação com nenhuma notificação no grupo do placebo.

#### Aumento da hormona de estimulação da tiroide no sangue (ver secção 4.4 Compromisso da supressão da hormona de estimulação da tiroide / distúrbio da tiroide) (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), ocorreu hipotireoidismo em 24% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus e em 2% dos doentes no grupo tratado com everolimus. Todos os acontecimentos de hipotireoidismo no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus foram de grau 1 ou 2. Nos doentes com uma TSH normal no início do estudo, observou-se uma elevação do nível da TSH após o início do estudo em 60,5% dos doentes tratados com lenvatinib mais everolimus em comparação com nenhum dos doentes a receber everolimus isoladamente.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), 88% de todos os doentes tinham um nível de TSH no início do tratamento menor ou igual a 0,5 mU/l. Nos doentes com uma TSH normal no início do tratamento, observou-se uma elevação do nível da TSH acima de 0,5 mU/l após o início do tratamento em 57% dos doentes tratados com lenvatinib em comparação com 14% dos doentes tratados com placebo.

#### Diarreia (ver secção 4.4)

No estudo do CCR (ver secção 5.1), foi notificada diarreia em 80,6% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus (21,0% foram de grau  $\geq 3$ ) e em 34,0% dos doentes no grupo tratado com everolimus (2,0% foram de grau  $\geq 3$ ). O tempo mediano até ao aparecimento foi de 4,1 semanas (qualquer grau) e de 8,1 semanas (grau  $\geq 3$ ) no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus. A diarreia foi a causa mais frequente de interrupção/redução da dose e foi recorrente apesar da redução da dose. A diarreia resultou em descontinuação num doente.

No estudo do CDT (ver RCM de Lenvima), foi notificada diarreia em 67,4% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib (9,2% foram de grau  $\geq 3$ ) e em 16,8% dos doentes no grupo do placebo (não houve nenhum de grau  $\geq 3$ ).

#### População pediátrica

Ver secção 4.2 para obter informação sobre utilização em pediatria.

#### Outras populações especiais

##### Idosos

Existem dados limitados nos doentes com  $\geq 75$  anos de idade com CCR. Contudo, no CDT, os doentes com  $\geq 75$  anos de idade tinham uma maior probabilidade de sofrerem hipertensão de grau 3 ou 4, proteinúria, perda de apetite e desidratação.

### Sexo

Nos doentes com CDT, as mulheres tiveram uma maior incidência de hipertensão (incluindo hipertensão de grau 3 ou 4), proteinúria e PPE, enquanto que os homens tiveram uma maior incidência de redução da fração de ejeção e perfuração gastrointestinal e formação de fístulas.

### Origem étnica

Existem dados limitados nos doentes asiáticos com CCR. Contudo, no CDT, os doentes asiáticos tiveram uma maior incidência de edema periférico, hipertensão, fadiga, PPE, proteinúria, trombocitopenia e aumento da hormona de estimulação da tiroide no sangue do que os doentes caucasianos.

### Hipertensão no início do estudo

No CDT, os doentes com hipertensão no início do estudo tiveram uma maior incidência de hipertensão, proteinúria, diarreia e desidratação, todos de grau 3 ou 4, e tiveram casos mais graves de desidratação, hipotensão, embolia pulmonar, derrame maligno da pleura, fibrilhação auricular e sintomas GI (dor abdominal, diarreia, vômitos). No CCR, os doentes com hipertensão no início do estudo tiveram uma maior incidência de desidratação, fadiga e hipertensão de grau 3 ou 4.

### Diabetes no início do estudo

No CCR, os doentes com diabetes no início do estudo tiveram uma maior incidência de hipertensão, hipertrigliceridemia e insuficiência renal aguda de grau 3 ou 4.

### Compromisso hepático

Existem dados limitados nos doentes com compromisso hepático com CCR. Contudo, no CDT, os doentes com compromisso hepático no início do estudo tiveram uma maior incidência de hipertensão e PPE, e uma maior incidência de hipertensão de grau 3 ou 4, astenia, fadiga e hipocalcemia em comparação com os doentes com função hepática normal.

### Compromisso renal

No CDT, os doentes com compromisso renal no início do estudo tiveram uma maior incidência de hipertensão de grau 3 ou 4, proteinúria, fadiga, estomatite, edema periférico, trombocitopenia, desidratação, QT prolongado no eletrocardiograma, hipotiroidismo, hiponatremia, aumento da hormona de estimulação da tiroide no sangue, pneumonia em comparação com os indivíduos com função renal normal. Estes doentes tiveram também uma maior incidência de reações renais e uma tendência para uma maior incidência de reações hepáticas. No CCR, os doentes com compromisso renal no início do estudo tiveram uma maior incidência de fadiga de grau 3.

### Doentes com um peso corporal <60 kg

Existem dados limitados nos doentes com um peso corporal <60 kg com CCR. Contudo, no CDT os doentes com baixo peso corporal (<60 kg) tiveram uma maior incidência de PPE, proteinúria, hipocalcemia e hiponatremia de grau 3 ou 4, e uma tendência para uma maior incidência de perda de apetite de grau 3 ou 4.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## 4.9 Sobredosagem

As doses mais elevadas de lenvatinib estudadas clinicamente foram 32 mg e 40 mg por dia. Em ensaios clínicos ocorreram também erros de medicação acidentais que resultaram em doses únicas de 40 a 48 mg. As reações adversas medicamentosas mais frequentemente observadas com estas doses foram hipertensão, náuseas, diarreia, fadiga, estomatite, proteinúria, cefaleias e agravamento da PPE. Tem havido também notificações de sobredosagem com lenvatinib envolvendo administrações únicas de 6 a 10 vezes a dose diária recomendada. Estes casos foram associados a reações adversas consistentes com o perfil de segurança conhecido do lenvatinib (i.e., insuficiência renal e cardíaca) ou não tiveram reações adversas.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com lenvatinib. Em caso de suspeita de sobredosagem, o lenvatinib deve ser suspenso e deve administrar-se cuidados de suporte apropriados, conforme seja necessário.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01XE29

#### Mecanismo de ação

O lenvatinib é um inibidor do recetor da tirosina cinase (RTK) que inibe seletivamente as atividades de cinase dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e VEGFR3 (FLT4), para além de outros RTKs relacionados com as vias proangiogénica e oncogénica incluindo os recetores do fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) FGFR1, 2, 3, e 4, o recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) PDGFR $\alpha$ , KIT e RET. A associação de lenvatinib e everolímus demonstrou ter uma atividade antiangiogénica e antitumoral aumentada, superior a qualquer um dos fármacos isoladamente, conforme demonstrado por uma diminuição da proliferação das células endoteliais humanas, formação do tubo e sinalização do VEGF *in vitro* e do volume tumoral em modelos de xenoinxertos de carcinoma das células renais humano no rato.

Embora não tenha sido diretamente estudado com o lenvatinib, foi postulado que o mecanismo de ação (MA) para a hipertensão é mediado por inibição do VEGFR2 nas células vasculares endoteliais. Analogamente, embora não tenha sido diretamente estudado, foi postulado que o MA para a proteinúria é mediado por regulação a jusante do VEGFR1 e do VEGFR2 nos podócitos dos glomérulos.

O mecanismo de ação para o hipotireoidismo não está completamente elucidado.

O mecanismo de ação para o agravamento da hipercolesterolemia com a associação não foi estudado diretamente e não está completamente elucidado.

Apesar de não ter sido estudado diretamente, foi postulado que o MA para o agravamento da diarreia com a associação seja mediado pelo compromisso da função intestinal relacionado com os MA dos agentes individuais – inibição do VEGF/VEGFR e do c-KIT pelo lenvatinib acoplada à inibição do mTOR/NHE3 pelo everolímus.

#### Eficácia e segurança clínicas

Foi conduzido um ensaio multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, para determinar a segurança e eficácia do lenvatinib administrado isoladamente ou em associação com o everolímus em indivíduos com CCR avançado não ressecionável ou metastático. O estudo consistiu num segmento de Fase 1b para determinação da dose e num segmento de Fase 2. O segmento de Fase 1b incluiu 11 doentes que receberam a associação de 18 mg de lenvatinib mais 5 mg de everolímus. O segmento de Fase 2

incluiu um total de 153 doentes com CCR avançado não resseccionável ou metastático após 1 tratamento anterior dirigido ao VEGF. Um total de 62 doentes receberam a associação de lenvatinib e everolimus na dose recomendada. Os doentes tinham de, entre outras coisas, ter confirmação histológica de CCR predominantemente de células claras, evidência radiográfica de progressão da doença de acordo com os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos - versão 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 - RECIST 1.1*), uma terapêutica anterior dirigida ao VEGF e um índice de desempenho (*Performance Status - PS*) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1.

Os doentes foram aleatoriamente alocados a um de 3 braços: 18 mg de lenvatinib mais 5 mg de everolimus, 24 mg de lenvatinib ou 10 mg de everolimus utilizando uma razão de 1:1:1. Os doentes foram estratificados por nível de hemoglobina ( $\leq 13$  g/dl vs.  $> 13$  g/dl para os homens e  $\leq 11,5$  g/dl vs.  $> 11,5$  g/dl para as mulheres) e cálcio sérico corrigido ( $\geq 10$  mg/dl vs.  $< 10$  mg/dl). A mediana da dose diária média no braço da associação por indivíduo foi de 13,5 mg de lenvatinib (75,0% da dose pretendida de 18 mg) e 4,7 mg de everolimus (93,6% da dose pretendida de 5 mg). O nível de dose final no braço de associação foi de 18 mg para 29% dos doentes, 14 mg para 31% dos doentes, 10 mg para 23% dos doentes, 8 mg para 16% dos doentes e 4 mg para 2% dos doentes.

Dos 153 doentes aleatoriamente alocados, 73% eram do sexo masculino, a idade mediana era 61 anos, 37% tinham 65 anos de idade ou mais, 7% tinham 75 anos de idade ou mais e 97% eram caucasianos. Havia presença de metástases em 95% dos doentes e presença de doença avançada não resseccionável em 5%. Todos os doentes tinham um PS, de acordo com o ECOG, no início do estudo de 0 (55%) ou de 1 (45%) com uma distribuição semelhante nos 3 braços de tratamento. A classificação de risco segundo o *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) era pobre em 39% dos doentes no braço do lenvatinib mais everolimus, 44% no braço do lenvatinib e 38% no braço do everolimus. Observou-se um risco fraco segundo a *International mRCC Database Consortium* (IMDC) em 20% dos doentes no braço do lenvatinib mais everolimus, em 23% no braço do lenvatinib e em 24% no braço do everolimus. O tempo mediano desde o diagnóstico até à primeira dose foi de 32 meses no braço de tratamento do lenvatinib mais everolimus, 33 meses no braço do lenvatinib e 26 meses no braço do everolimus. Todos os doentes tinham sido tratados anteriormente com 1 inibidor do VEGF; 65% com sunitinib, 23% com pazopanib, 4% com tivozanib, 3% com bevacizumab e 2% com sorafenib ou axitinib cada.

A medida dos resultados primários da eficácia, com base na resposta tumoral avaliada pelo investigador, foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival - PFS*) no braço do lenvatinib mais everolimus vs o braço do everolimus e no braço do lenvatinib vs o braço do everolimus. Outras medidas dos resultados da eficácia incluíram a sobrevida global (*overall survival - OS*) e a taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador (*objective response rate - ORR*). As avaliações tumorais foram efetuadas de acordo com os RECIST 1.1.

O braço do lenvatinib mais everolimus demonstrou ter uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente significativa da PFS em comparação com o braço do everolimus (ver tabela 5 e figura 1). Com base nos resultados de uma análise exploratória *pós hoc* num número limitado de doentes por subgrupo, observou-se um efeito positivo na PFS independentemente da terapêutica dirigida ao VEGF anteriormente utilizada: sunitinib (razão do risco [RR] = 0,356 [IC 95%: 0,188; 0,674] ou outras terapêuticas (RR = 0,350 [IC 95%: 0,148; 0,828])). O braço do lenvatinib também demonstrou ter uma melhoria da PFS em comparação com o braço do everolimus. A sobrevida global foi mais longa no braço do lenvatinib mais everolimus (ver tabela 5 e figura 2). O estudo não foi dotado de potência para a análise da OS.

O efeito do tratamento da associação da PFS e da ORR foi também suportado por uma revisão retrospectiva independente com ocultação *pós hoc* dos exames. O braço do lenvatinib mais everolimus mostrou uma melhoria estatisticamente significativa e com significado clínico da PFS em comparação com o braço do everolimus. Os resultados para a ORR foram consistentes com as avaliações pelos investigadores, 35,3% no braço do lenvatinib mais everolimus, com uma resposta completa e 17 respostas parciais; nenhum indivíduo apresentou uma resposta objetiva no braço do everolimus ( $p < 0,0001$ ) a favor do braço do lenvatinib mais everolimus.

**Tabela 5 Resultados de eficácia no carcinoma das células renais**

	<b>Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)</b>	<b>Lenvatinib 24 mg (N=52)</b>	<b>Everolimus 10 mg (N=50)</b>
<b>Sobrevida sem progressão (PFS)<sup>a</sup> por avaliação pelo investigador</b>			
PFS mediana em meses (IC de 95%)	14,6 (5,9; 20,1)	7,4 (5,6; 10,2)	5,5 (3,5; 7,1)
Razão de risco (IC de 95%) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,40 (0,24; 0,67)	-	-
Valor de <i>p</i> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,0005	-	-
<b>Sobrevida sem progressão (PFS)<sup>a</sup> por revisão retrospectiva independente <i>pós hoc</i></b>			
PFS mediana em meses (IC de 95%)	12,8 (7,4; 17,5)	9,0 (5,6; 10,2)	5,6 (3,6; 9,3)
Razão de risco (IC de 95%) <sup>b</sup> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,45 (0,26; 0,79)	-	-
Valor de <i>p</i> lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,003	-	-
<b>Sobrevida global<sup>c</sup></b>			
Número de mortes, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
OS mediana em meses (IC de 95%)	25,5 (16,4; 32,1)	19,1 (13,6; 26,2)	15,4 (11,8; 20,6)-
Razão de risco (IC de 95%) <sup>b</sup> Lenvatinib + everolimus vs everolimus	0,59 (0,36; 0,97)	-	-
<b>Taxa de resposta objetiva n (%) por avaliação pelo investigador</b>			
Respostas completas	1 (2)	0	0
Respostas parciais	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Taxa de resposta objetiva	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Doença estável	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Duração da resposta, meses, mediana (IC de 95%)	13,0 (3,7; NE)	7,5 (3,8; NE)	8,5 (7,5; 9,4)

A avaliação tumoral baseou-se nos critérios RECIST 1.1. Data de bloqueio dos dados = 13 de junho de 2014  
As percentagens baseiam-se no número total de indivíduos no conjunto de análise completa no grupo de tratamento relevante.

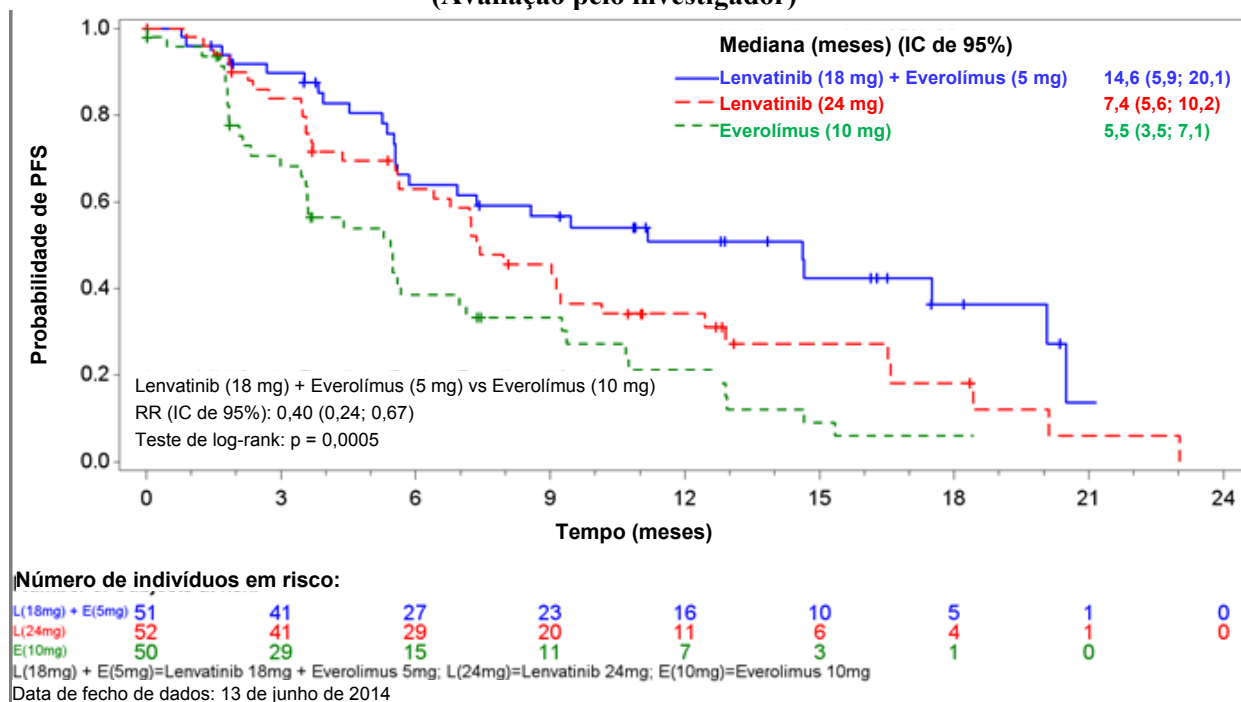
IC = intervalo de confiança, NE = não estimável

<sup>a</sup> As estimativas pontuais baseiam-se no método de Kaplan-Meier e os ICs de 95% baseiam-se na fórmula de Greenwood utilizando a transformação log-log.

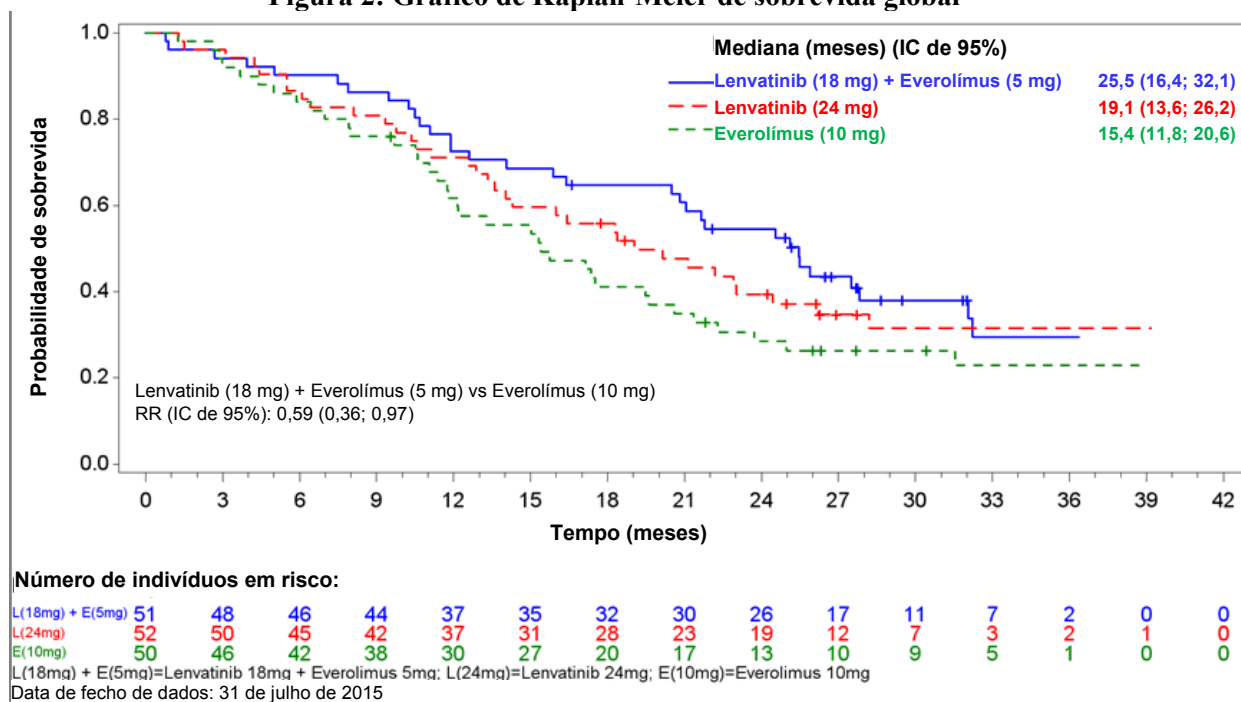
<sup>b</sup> A razão do risco estratificada baseia-se num modelo de regressão de Cox estratificado incluindo o tratamento com fator covariante e a hemoglobina e o cálcio sérico corrigido como estratificação. O método de Efron foi utilizado para correção dos acontecimentos empatados.

<sup>c</sup> Data de bloqueio dos dados = 31 de julho de 2015.

**Figura 1: Diagrama de Kaplan-Meier de sobrevida sem progressão (Avaliação pelo investigador)**



**Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global**



### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com lenvatinib em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma das células renais (CCR).

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do lenvatinib foram estudados em indivíduos adultos saudáveis, em indivíduos adultos com compromisso hepático, compromisso renal e tumores sólidos.

### Absorção

O lenvatinib é rapidamente absorvido após administração oral com uma  $t_{max}$  observada tipicamente entre 1 a 4 horas após a dose. Os alimentos não afetam a extensão de absorção, mas atrasam a taxa de absorção. Quando administrado com alimentos a indivíduos saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas sofrem um atraso de 2 horas. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada no ser humano; contudo, os dados de um estudo de equilíbrio de massa sugerem que a mesma se encontra na ordem dos 85%.

### Distribuição

A ligação do lenvatinib às proteínas do plasma humano *in vitro* é elevada e variou entre 98% a 99% (0,3 – 30 µg/ml, mesilato). Esta ligação deu-se principalmente com a albumina, tendo havido uma ligação menor à glicoproteína  $\alpha$ 1-ácida e à  $\gamma$ -globulina.

A razão da concentração sangue-plasma do lenvatinib *in vitro* variou entre 0,589 a 0,608 (0,1 – 10 µg/ml, mesilato).

Estudos *in vitro* indicam que o lenvatinib é um substrato da gp-P e da BCRP. O lenvatinib apresenta atividades inibitórias mínimas ou ausência das mesmas em relação a atividades de transporte mediadas pela gp-P e mediadas pela BCRP. De forma semelhante, não se observou indução da expressão do ARNm da gp-P. O lenvatinib não é um substrato do OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou da BSEP. No citosol hepático humano, o lenvatinib não inibiu a atividade da aldeído oxidase.

Em doentes, o volume de distribuição aparente mediano (Vz/F) da primeira dose variou entre 50,5 l a 92 l e foi geralmente consistente nos grupos de dose de 3,2 mg a 32 mg. O volume de distribuição aparente mediano análogo no estado de equilíbrio (Vz/Fss) foi também geralmente consistente e variou entre 43,2 l a 121 l.

### Biotransformação

Demonstrou-se *in vitro* que o citocromo P450 3A4 é a isoforma predominante (>80%) envolvida no metabolismo do lenvatinib mediado pelo P450. Contudo, os dados *in vivo* indicam que as vias não mediadas pelo P450 contribuíram para uma porção significativa do metabolismo global do lenvatinib. Consequentemente, *in vivo*, os indutores e inibidores do CYP 3A4 tiveram um efeito mínimo na exposição do lenvatinib (ver secção 4.5).

Em microsomas hepáticos humanos, a forma desmetilada do lenvatinib (M2) foi identificada como sendo o metabolito principal. O M2' e o M3', os principais metabolitos nas fezes humanas, formaram-se a partir do M2 e do lenvatinib, respetivamente, através da aldeído oxidase.

Em amostras de plasma recolhidas até 24 horas após a administração, o lenvatinib constituiu 97% da radioatividade em radiocromatogramas do plasma enquanto que o metabolito M2 foi responsável por 2,5% adicionais. Com base na  $AUC_{(0-inf)}$ , o lenvatinib foi responsável por 60% e 64% da radioatividade total no plasma e no sangue, respetivamente.

Os dados de um estudo de equilíbrio de massa/eliminação em humanos indicam que o lenvatinib é extensivamente metabolizado no ser humano. As principais vias metabólicas no ser humano foram identificadas como sendo a oxidação pela aldeído oxidase, a desmetilação através do CYP3A4, a conjugação com glutatona com eliminação do grupo O-arilo (fração clorofenil), e combinações destas vias seguidas de biotransformações adicionais (p. ex., glucuronidação, hidrólise da fração glutatona, degradação da fração cisteína e rearranjo intramolecular dos conjugados da cisteínilglicina e da cisteína com subsequente dimerização). Estas vias metabólicas *in vivo* estão em concordância com os dados fornecidos pelos estudos *in vitro* que utilizaram biomateriais humanos.

### Estudos com transportadores in vitro

Queira ver a secção sobre distribuição.

### Eliminação

As concentrações plasmáticas declinam biexponencialmente após a  $C_{max}$ . A semivida exponencial terminal média do lenvatinib é de aproximadamente 28 horas.

Após a administração de lenvatinib radiomarcado a 6 doentes com tumores sólidos, aproximadamente dois terços e um quarto do material radiomarcado foi eliminado nas fezes e na urina, respetivamente. O metabolito M3 foi o analito predominante no material excretado (~17% da dose), seguido pelo M2' (~11% da dose) e pelo M2 (~4,4% da dose).

### Linearidade/não linearidade

#### Proporcionalidade e acumulação da dose

Em doentes com tumores sólidos aos quais foram administradas doses únicas e múltiplas de lenvatinib uma vez por dia, a exposição ao lenvatinib ( $C_{max}$  e AUC) aumentou em proporção direta à dose administrada no intervalo de dose de 3,2 a 32 mg uma vez por dia.

O lenvatinib apresenta uma acumulação mínima no estado de equilíbrio. Neste intervalo, o índice de acumulação mediana (Rac) variou entre 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).

### Populações especiais

#### Compromisso hepático

Avaliou-se a farmacocinética do lenvatinib após uma dose única de 10 mg em 6 indivíduos, cada um com compromisso ligeiro e moderado (Child-Pugh A e Child-Pugh B, respetivamente). Avaliou-se uma dose de 5 mg em 6 indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Oito indivíduos saudáveis, com correspondência demográfica, serviram como controlos e receberam uma dose de 10 mg. A semivida mediana foi comparável em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, assim como naqueles com função hepática normal e variou entre 26 horas a 31 horas. A percentagem da dose de lenvatinib excretada na urina foi baixa em todas as coortes (<2,16% em todas as coortes de tratamento).

A exposição do lenvatinib, com base nos dados da  $AUC_{0-t}$  e da  $AUC_{0-inf}$  foi 119%, 107% e 180% daquilo que seria o normal para indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente. Desconhece-se se existe uma alteração na ligação às proteínas do plasma nos indivíduos com compromisso hepático. Ver secção 4.2 para recomendação posológica.

#### Compromisso renal

Avaliou-se a farmacocinética do lenvatinib após uma dose única de 24 mg em 6 indivíduos, cada um com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, e comparou-se com 8 indivíduos saudáveis, com correspondência demográfica. Os indivíduos com doença renal em fase terminal não foram estudados.

A exposição do lenvatinib, com base nos dados da  $AUC_{0-inf}$  foi 101%, 90% e 122% daquilo que seria o normal para indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente. Desconhece-se se existe uma alteração na ligação às proteínas do plasma nos indivíduos com compromisso renal. Ver secção 4.2 para recomendação posológica.

#### Idade, sexo, peso, raça

Com base numa análise farmacocinética populacional de doentes a receberem até 24 mg de lenvatinib uma vez por dia, a idade, o sexo, o peso e a raça (Japonesa versus outras, Caucásiana versus outras) não tiveram efeitos significativos na depuração (ver secção 4.2).

#### População pediátrica

Não foram estudados doentes pediátricos.



### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade de dose repetida (até 39 semanas), o lenvatinib causou alterações toxicológicas em vários órgãos e tecidos relacionados com os efeitos farmacológicos esperados do lenvatinib, incluindo glomerulopatia, hipocelularidade testicular, atresia folicular ovariana, alterações gastrointestinais, alterações ósseas, alterações nas suprarrenais (rato e cão) e lesões arteriais (necrose fibrinoide arterial, degeneração medial ou hemorragia) no rato, cão e macaco cinomolgo. Também se observou uma elevação dos níveis das transaminases associada a sinais de hepatotoxicidade no rato, cão e macaco. Observou-se reversibilidade das alterações toxicológicas no final de um período de recuperação de 4 semanas em todas as espécies animais estudadas.

#### Genotoxicidade

O lenvatinib não foi genotóxico.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o lenvatinib.

#### Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Não foram conduzidos estudos específicos com o lenvatinib em animais para avaliar o efeito na fertilidade. Contudo, observaram-se alterações no testículo (hipocelularidade do epitélio seminífero) e no ovário (atresia folicular) em estudos de toxicidade de dose repetida em animais com exposições 11 a 15 vezes (rato) ou 0,6 a 7 vezes (macaco) superiores à exposição clínica prevista (com base na AUC), com a dose máxima tolerada no ser humano. Estas observações foram reversíveis ao fim de um período de recuperação de 4 semanas.

A administração de lenvatinib durante a organogénese resultou em embriofetividade e teratogenicidade no rato (anomalias externas fetais e esqueléticas) com exposições abaixo da exposição clínica (com base na AUC) com a dose máxima tolerada no ser humano, e no coelho (anomalias externas fetais, viscerais ou esqueléticas) com exposições inferiores à exposição clínica (com base na área de superfície corporal;  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), com a dose máxima tolerada no ser humano. Estas observações indicam que o lenvatinib tem um potencial teratogénico, provavelmente relacionado com a atividade farmacológica do lenvatinib como agente antiangiogénico.

O lenvatinib e os seu metabolitos são excretados no leite do rato.

#### Estudos de toxicidade em animais juvenis

A mortalidade foi a toxicidade limitante da dose em ratos juvenis nos quais a administração da dose foi iniciada no dia após o nascimento (PND) 7 ou no PND21 e foi observada com exposições, respetivamente, 125 ou 12 vezes inferiores em comparação com a exposição com a qual se observou mortalidade em ratos adultos, sugerindo haver uma sensibilidade crescente à toxicidade com a idade decrescente. Por conseguinte, a mortalidade pode ser atribuída a complicações relacionadas com lesões primárias do duodeno com a possível contribuição de toxicidades adicionais em órgãos alvo imaturos.

A toxicidade do lenvatinib foi mais notável em ratos mais jovens (administração da dose iniciada no PND7) em comparação com aqueles nos quais a administração da dose foi iniciada no PND21 e a mortalidade e algumas toxicidades tenham sido observadas mais cedo nos ratos juvenis com 10  $\text{mg}/\text{kg}$ , em comparação com os ratos adultos aos quais foi administrado o mesmo nível de dose. Também se observou atraso no crescimento, atraso secundário do desenvolvimento físico e lesões atribuíveis aos efeitos farmacológicos (incisores, fémur [placas de crescimento epifisárias], rins, suprarrenais e duodeno) nos ratos juvenis.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Carbonato de cálcio

Manitol

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição

Talco

#### Invólucro da cápsula

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Tinta de impressão

Goma laca

Óxido de ferro negro (E172)

Hidróxido de potássio

Propilenoglicol

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de poliamida/alumínio/PVC/alumínio contendo 10 cápsulas. Cada embalagem contém 30 cápsulas.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os prestadores de cuidados não devem abrir a cápsula para evitar a exposição repetida ao conteúdo da cápsula.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Alemanha  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de agosto de 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Eisai Manufacturing Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
AL10 9SN  
Reino Unido

Ou

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kisplyx 4 mg cápsulas  
lenvatinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 4 mg de lenvatinib (na forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Conservar no blister de origem para proteger da humidade.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1128/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kisplyx 4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kispplx 4 mg cápsulas  
lenvatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kisplyx 10 mg cápsulas  
lenvatinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 10 mg de lenvatinib (na forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1128/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kispilyx 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kisplyx 10 mg cápsulas  
lenvatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Kispplx 4 mg cápsulas Kispplx 10 mg cápsulas

lenvatinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Kispplx e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Kispplx
3. Como tomar Kispplx
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kispplx
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Kispplx e para que é utilizado**

##### **O que é Kispplx**

Kispplx é um medicamento que contém a substância ativa lenvatinib. É utilizado em associação com everolimus para tratar doentes com cancro do rim avançado (carcinoma das células renais avançado) quando outros tratamentos (chamados “terapêutica dirigida ao VEGF”) não ajudaram a travar a doença.

##### **Como atua Kispplx**

Kispplx bloqueia a ação de proteínas chamadas recetores das tirosina cinases (RTKs), as quais estão envolvidas no desenvolvimento de novos vasos de sangue que fornecem oxigénio e nutrientes às células ajudando-as a crescer. Estas proteínas podem apresentar-se em elevadas quantidades nas células cancerosas e, ao bloquear a sua ação, Kispplx pode atrasar a velocidade com que as células cancerosas se multiplicam e o crescimento do tumor e ajudar a cortar o fornecimento de sangue de que o cancro precisa.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Kispplx**

##### **Não tome Kispplx se:**

- tem alergia ao lenvatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver a amamentar (ver a secção abaixo sobre Contraceção, gravidez e amamentação).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Kisplyx se:

- tiver a tensão arterial alta
- for uma mulher com potencial para engravidar (ver a secção “Contraceção, gravidez e amamentação” abaixo)
- tiver antecedentes de problemas de coração ou de acidente vascular-cerebral
- tiver problemas de fígado ou de rins
- tiver sido submetido recentemente a uma cirurgia ou a radioterapia
- necessitar de ser submetido a um procedimento cirúrgico. O seu médico poderá considerar a interrupção de Kisplyx se tiver um grande procedimento cirúrgico agendado, uma vez que Kisplyx pode afetar a cicatrização de feridas. A administração de Kisplyx pode ser retomada depois de se observar uma cicatrização de feridas adequada.
- tiver mais de 75 anos de idade
- pertencer a um grupo étnico que não a raça branca ou asiática
- pesar menos de 60 kg
- tiver antecedentes de vias de passagem anormais (conhecidas por fistulas) entre órgãos diferentes no corpo ou de um órgão para a pele

Antes de tomar Kisplyx, o seu médico poderá efetuar algumas análises ao sangue, por exemplo, verificar a sua tensão arterial e a função do seu fígado e rins e ver se tem níveis baixos de sal ou níveis elevados de hormona de estimulação da tiróide no seu sangue. O seu médico falará consigo sobre os resultados destas análises e decidirá se lhe poderá dar Kisplyx. Pode precisar de receber tratamento adicional com outros medicamentos, tomar uma dose mais baixa de Kisplyx ou ter um cuidado adicional devido a um aumento do risco de efeitos secundários.

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de tomar Kisplyx.

### **Crianças e adolescentes**

Kisplyx não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes. Desconhecem-se os efeitos de Kisplyx em pessoas com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Kisplyx**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui preparações à base de ervas e medicamentos sem receita médica.

### **Contraceção, gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Utilize contraceção altamente eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento e durante pelo menos um mês após o fim do tratamento.
- Não tome Kisplyx se estiver a planejar engravidar durante o seu tratamento. Isto porque pode prejudicar gravemente o seu bebé.
- Se ficar grávida enquanto estiver a fazer o tratamento com Kisplyx, informe o seu médico imediatamente. O seu médico ajudá-la-á a decidir se o tratamento deve ser continuado.
- Não amamente se estiver a tomar Kisplyx. Isto porque o medicamento passa para o leite humano e pode prejudicar gravemente o seu bebé que está a ser amamentado.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Kisplyx pode causar efeitos secundários que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Evite conduzir ou utilizar máquinas se sentir tonturas ou cansaço.



### 3. Como tomar Kisplyx

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Quanto é que deve tomar

- A dose diária recomendada de Kisplyx é de 18 mg uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg e duas cápsulas de 4 mg) em associação com um comprimido de 5 mg de everolimus uma vez por dia.
- Se tiver problemas de fígado ou de rins graves a dose recomendada de Kisplyx é de 10 mg uma vez por dia (1 cápsula de 10 mg) em associação com um comprimido de 5 mg de everolimus uma vez por dia.
- O seu médico pode diminuir a sua dose se tiver efeitos secundários.

#### Tomar este medicamento

- Pode tomar as cápsulas com ou sem alimentos.
- Engula as cápsulas inteiras com água ou dissolvidas. Para as dissolver, deite uma colher de sopa de água ou de sumo de maçã num copo pequeno e coloque as cápsulas no líquido sem as partir ou esmagar. Deixe-as durante pelo menos 10 minutos e depois mexa durante pelo menos 3 minutos para dissolver os invólucros da cápsula. Beba a mistura. Depois de beber, adicione a mesma quantidade de água ou de sumo de maçã, agite e beba novamente.
- Tome as cápsulas mais ou menos à mesma hora todos os dias.
- Os prestadores de cuidados não devem abrir as cápsulas para evitar a exposição ao conteúdo da cápsula.

#### Durante quanto tempo deverá tomar Kisplyx

Em geral, continuará a tomar este medicamento enquanto tiver um benefício clínico.

#### Se tomar mais Kisplyx do que deveria

Se tomar mais Kisplyx do que deveria, fale com um médico ou farmacêutico imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

#### Caso se tenha esquecido de tomar Kisplyx

Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Aquilo que deverá fazer se se esquecer de tomar a sua dose dependerá da hora à qual deverá tomar a sua dose seguinte.

- Se faltarem 12 horas ou mais até à sua dose seguinte: tome a dose em falta assim que se lembrar. Depois tome a dose seguinte à hora normal.
- Se faltarem menos de 12 horas até à sua dose seguinte: não tome a dose em falta. Tome depois a dose seguinte à hora normal.

### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento.

#### Informe o seu médico imediatamente se detetar qualquer um dos efeitos secundários seguintes – poderá precisar de tratamento médico urgente:

- sensação de dormência ou fraqueza num dos lados do corpo, dores de cabeça intensas, convulsões, confusão, dificuldade em falar, alterações da visão ou sensação de tonturas – estes poderão ser sinais de um acidente vascular cerebral, hemorragia no cérebro, ou o efeito de um aumento acentuado da pressão sanguínea no seu cérebro.

- dor ou pressão no peito, dor nos braços, costas, pescoço ou maxilar, sentir falta de ar, um batimento cardíaco rápido ou irregular, tosse, cor azulada nos lábios ou nos dedos, sentir-se muito cansado – estes podem ser sinais de um problema no coração, de um coágulo de sangue nos seus pulmões, ou de uma fuga de ar dos seus pulmões para o seu peito que impede o enchimento dos pulmões.
- dor intensa na barriga (abdómen) – isto pode ser devido a um buraco na parede do seu intestino ou uma fistula (um buraco no seu intestino que liga uma passagem semelhante a um tubo a outra parte do seu corpo ou à pele).
- fezes escuras, com aspeto de alcatrão ou com sangue ou expetorar sangue ao tossir – estes podem ser sinais de uma hemorragia no interior do seu corpo.
- diarreia, enjoos e vômitos – estes são efeitos secundários muito frequentes que podem tornar-se graves se fizerem com que fique desidratado, o que poderá levar a insuficiência renal. O seu médico pode dar-lhe medicamentos para reduzir estes efeitos secundários.

Informe o seu médico imediatamente se detetar qualquer um dos efeitos secundários mencionados acima.

### **Outros efeitos secundários incluem:**

#### **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- tensão arterial alta ou baixa
- perda de apetite ou perda de peso
- enjoos e vômitos, prisão de ventre, diarreia, dor no abdómen, indigestão
- sentir-se muito cansado ou fraco
- rouquidão
- inchaço das pernas
- erupção na pele
- boca seca, dolorosa ou inflamada, sensação de sabor estranho
- dor nas articulações ou músculos
- sentir tonturas
- perda de cabelo
- sangrar (mais frequentemente sangrar do nariz, mas também outros tipos de sangramentos, tais como, sangue na urina, formação de nódos negros, sangrar das gengivas ou da parede dos intestinos)
- dificuldade em dormir
- níveis elevados de proteínas na urina e infeções urinárias (aumento da frequência urinária ou dor ao urinar)
- dor de cabeça e dor nas costas
- vermelhidão, dor e inchaço da pele nas mãos e pés (síndrome pé-mão)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para os níveis de potássio (baixos), níveis de cálcio (baixos), colesterol (elevado) e hormona de estimulação da tiróide (elevada)
- tiroide pouco ativa (cansaço, ganho de peso, prisão de ventre, sensação de frio, pele seca)
- nível baixo de plaquetas no sangue que pode levar à formação de nódos negros e dificuldade na cicatrização de feridas

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- perda de líquidos corporais (desidratação)
- palpitações do coração
- pele seca, espessamento e comichão na pele
- sensação de enfartamento ou gases nos intestinos
- problemas de coração ou coágulos de sangue nos pulmões (dificuldade em respirar, dor no peito) ou noutros órgãos
- indisposição
- acidente vascular cerebral
- inflamação da vesícula biliar

- fistula anal (um pequeno canal que se forma entre o ânus e a pele que o rodeia)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para as enzimas do fígado, glóbulos brancos (baixos), magnésio no sangue (baixo)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função dos rins e insuficiência renal
- aumento da lipase e da amilase (enzimas envolvidas na digestão)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infecção ou irritação dolorosa próximo do ânus
- pequeno acidente vascular cerebral
- lesão no fígado
- dor intensa na parte superior esquerda da barriga (abdómen) que pode estar associada a febre, arrepios, náuseas e vômitos
- inflamação do pâncreas
- problemas na cicatrização de feridas
- dor grave nas costas, peito ou abdómen, associada a lesões na parede da aorta e hemorragia interna

**Desconhecido** (os seguintes efeitos secundários foram comunicados desde a comercialização de lenvatinib mas a frequência com que ocorrem é desconhecida)

- outros tipos de fistulas (uma ligação anormal entre órgãos diferentes no corpo ou de um órgão para a pele e uma estrutura subjacente como a garganta e vias respiratórias). Os sintomas dependem da localização da fistula. Fale com o seu médico se tiver quaisquer sintomas novos ou invulgares tais como tosse ao engolir.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Kisplyx**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após 'EXP'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C. Conservar no blister de origem para proteger da humidade.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kisplyx**

- A substância ativa é o lenvatinib.
  - Kisplyx 4 mg cápsulas: - Cada cápsula contém 4 mg de lenvatinib (na forma de mesilato).
  - Kisplyx 10 mg cápsulas: - Cada cápsula contém 10 mg de lenvatinib (na forma de mesilato).
- Os outros componentes são carbonato de cálcio, manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, talco. O invólucro da cápsula contém hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172). A tinta de impressão contém goma laca, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio, propilenoglicol.

### **Qual o aspeto de Kisplyx e conteúdo da embalagem**

- Kisplyx 4 mg cápsula: corpo vermelho-amarelado e cabeça vermelho-amarelada, com aproximadamente 14,3 mm de comprimento, com a marcação “C” a tinta preta na cabeça, e “LENV 4 mg” no corpo.
- Kisplyx 10 mg cápsula: corpo amarelo e cabeça vermelho-amarelada, com aproximadamente 14,3 mm de comprimento, com a marcação “C” a tinta preta na cabeça, e “LENV 10 mg” no corpo.
- As cápsulas apresentam-se em blisters de poliamida/alumínio/PVC com uma tampa de pressão em folha de alumínio em embalagens de 30 cápsulas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Alemanha  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

### **Fabricante**

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Reino Unido.

Ou

Eisai GmbH  
Lyoner Straße 36  
60528 Frankfurt am Main  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**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**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.