

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

LENVIMA 4 mg cápsulas
LENVIMA 10 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LENVIMA 4 mg cápsulas

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

LENVIMA 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.

LENVIMA 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.

LENVIMA 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

Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT)

LENVIMA em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma diferenciado (papilar/folicular/células de Hürthle) da tireoide (CDT), progressivo, localmente avançado ou metastático, refratário ao iodo radioativo.

Carcinoma Hepatocelular (HCC)

LENVIMA em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (HCC) avançado ou não ressecável, que não tenham recebido qualquer terapêutica sistémica anterior (ver secção 5.1).

Carcinoma do Endométrio (CE)

LENVIMA em associação com pembrolizumab é indicado para o tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Deve iniciar-se um controlo (i.e. tratamento ou terapêutica) médico ótimo das náuseas, vômitos e diarreia antes de qualquer interrupção ou redução da terapêutica com lenvatinib; a toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente tratada de modo a reduzir o risco de desenvolvimento de compromisso ou insuficiência renal (ver secção 4.4).

Posologia

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 se observe um benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Cancro da tiroide diferenciado (CDT)

A dose diária recomendada de lenvatinib é de 24 mg (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg) uma vez por dia. A dose diária deverá ser modificada conforme necessário, de acordo com o plano de monitorização da dose/toxicidade.

Ajuste da dose e descontinuações para CDT

A gestão das reações adversas poderá exigir a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose da terapêutica com lenvatinib (ver secção 4.4). As reações adversas ligeiras a moderadas (p. ex., grau 1 ou 2) geralmente não exigem a interrupção de lenvatinib, 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 de lenvatinib até à melhoria da reação para grau 0 a 1 ou para os valores no início do tratamento.

No caso de toxicidades relacionadas com o lenvatinib (ver tabela 4), após a resolução/melhoria de uma reação adversa para grau 0 a 1 ou para os valores no início do tratamento, o tratamento deve ser retomado com uma dose reduzida de lenvatinib, conforme sugerido na tabela 1.

Tabela 1 Modificações da dose a partir da dose diária recomendada de lenvatinib em doentes com CDT^a		
Nível de dose	Dose diária	Número de cápsulas
Dose diária recomendada	24 mg por via oral uma vez por dia	Duas cápsulas de 10 mg mais uma cápsula de 4 mg
Primeira redução da dose	20 mg por via oral uma vez por dia	Duas cápsulas de 10 mg
Segunda redução da dose	14 mg por via oral uma vez por dia	Uma cápsula de 10 mg mais uma cápsula de 4 mg
Terceira redução da dose	10 mg por via oral uma vez por dia ^a	Uma cápsula de 10 mg
^a : Reduções adicionais da dose devem ser ponderadas numa base individual para cada doente uma vez que os dados existentes são limitados para doses inferiores a 10 mg.		

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).

Carcinoma hepatocelular

A dose diária recomendada de lenvatinib é de 8 mg (duas cápsulas de 4 mg) uma vez por dia para doentes com peso corporal < 60 kg e 12 mg (três cápsulas de 4 mg) uma vez por dia para doentes com peso corporal ≥ 60 kg. O ajuste da dose é baseado apenas nas toxicidades observadas e não nas alterações do peso corporal durante o tratamento. A dose diária deverá ser modificada conforme necessário, de acordo com o plano de monitorização da dose/toxicidade.

Ajuste da dose e descontinuações para HCC

A gestão de algumas reações adversas poderá exigir a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose da terapêutica com lenvatinib. As reações adversas ligeiras a moderadas (p. ex., grau 1 ou 2) geralmente não exigem a interrupção de lenvatinib, a menos que sejam intoleráveis para o doente apesar da otimização da sua monitorização. Para toxicidades relacionadas com lenvatinib, consulte a Tabela 4. São fornecidas informações detalhadas relativamente à monitorização, ajuste e descontinuação da dose na Tabela 2.

Tabela 2 Modificações da dose a partir da dose diária recomendada de lenvatinib em doentes com HCC			
Dose inicial		≥60 kg PC 12 mg (três cápsulas de 4 mg por via oral, uma vez por dia)	<60 kg PC 8 mg (duas cápsulas de 4 mg por via oral, uma vez por dia)
Toxicidades persistentes e intoleráveis de grau 2 ou grau 3^a			
Reação adversa	Modificação	Dose ajustada^b (≥60 kg PC)	Dose ajustada^b (<60 kg PC)
Primeira ocorrência ^c	Interromper até à resolução para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento ^d	8 mg (duas cápsulas de 4 mg) por via oral, uma vez por dia	4 mg (uma cápsula de 4 mg) por via oral, uma vez por dia
Segunda ocorrência (a mesma reação ou nova reação)	Interromper até à resolução para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento ^d	4 mg (uma cápsula de 4 mg) por via oral, uma vez por dia	4 mg (uma cápsula de 4 mg) por via oral, dia sim/dia não
Terceira ocorrência (a mesma reação ou nova reação)	Interromper até à resolução para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento ^d	4 mg (uma cápsula de 4 mg) por via oral, dia sim/dia não	Descontinuar
Toxicidades potencialmente fatais (grau 4): Descontinuar^e			
a.	Iniciar a gestão clínica para náuseas, vômitos ou diarreia antes de interromper ou reduzir a dose.		
b.	Reduzir a dose sucessivamente com base no nível de dose anterior (12 mg, 8 mg, 4 mg ou 4 mg dia sim/dia não).		
c.	Toxicidade hematológica ou proteinúria – não é necessário ajustar a dose na primeira ocorrência.		
d.	Para a toxicidade hematológica, é possível retomar a dose ao obter a resolução para grau 2; para a proteinúria, retomar a dose ao obter a resolução para menos de 2 g/24 horas		
e.	Excluindo anomalias laboratoriais que não constituam perigo para a vida, as quais devem ser geridas como 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).

Carcinoma do Endométrio (CE)

A dose recomendada de LENVIMA é de 20 mg por via oral uma vez por dia, em associação com pembrolizumab 200 mg de 3 em 3 semanas, ou 400 mg de 6 em 6 semanas, administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos, até toxicidade inaceitável ou progressão da doença (ver secção 5.1).

Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para o pembrolizumab para obter informações adicionais sobre a dose.

Ajustes da dose e descontinuação para CE

Para toxicidades relacionadas com lenvatinib, consulte a Tabela 4. Ao administrar LENVIMA em associação com pembrolizumab, interrompa, reduza a dose ou descontinue LENVIMA conforme apropriado (ver Tabela 3). Interrompa ou descontinue o pembrolizumab de acordo com as instruções no RCM para pembrolizumab. Não são recomendadas reduções de dose para pembrolizumab.

Tabela 3 Modificações da dose a partir da dose diária recomendada de lenvatinib em doentes com CE^a		
Dose inicial em associação com pembrolizumab		20 mg por via oral, uma vez por dia (duas cápsulas de 10 mg)
Toxicidades persistentes e intoleráveis de grau 2 ou grau 3		
Reação adversa	Modificação	Dose ajustada
Primeira ocorrência	Interromper até à resolução para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento	14 mg por via oral, uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg + uma cápsula de 4 mg)
Segunda ocorrência (mesma reação ou nova reação)	Interromper até à resolução para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento	10 mg por via oral, uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg)
Terceira ocorrência (mesma reação ou nova reação)	Interromper até à resolução para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento	8 mg por via oral, uma vez por dia (duas cápsulas de 4 mg)
Toxicidades potencialmente fatais (grau 4): Descontinuar^b		
a. Estão disponíveis dados limitados para doses abaixo de 8 mg.		
b. 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).		

Tabela 4 Reações adversas que requerem a modificação da dose de lenvatinib			
Reação adversa	Gravidade	Ação	Reduzir a dose e retomar o lenvatinib
Hipertensão	Grau 3 (apesar da terapêutica anti-hipertensiva ótima)	Interromper	Resolve para grau 0, 1 ou 2. Ver orientação detalhada na tabela 5 na secção n 4.4.
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar

Tabela 4 Reações adversas que requerem a modificação da dose de lenvatinib			
Reação adversa	Gravidade	Ação	Reduzir a dose e retomar o lenvatinib
Proteinúria	≥ 2 g / 24 horas	Interromper	Resolve para menos de 2 g / 24 horas.
Síndrome nefrótica	-----	Descontinuar	Não retomar
Compromisso ou insuficiência renal	Grau 3	Interromper	Resolve para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4*	Descontinuar	Não retomar
Disfunção cardíaca	Grau 3	Interromper	Resolve para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)/ Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS)	Qualquer grau	Interromper	Considerar retomar com uma dose reduzida se resolver para grau 0-1.
Hepatotoxicidade	Grau 3	Interromper	Resolve 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	Resolve para grau 0-1.
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Perfuração ou fistula gastrointestinal	Grau 3	Interromper	Resolve para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Perfuração ou fistula não gastrointestinal	Grau 4	Descontinuar	Não retomar
Prolongamento do intervalo QT	>500 ms	Interromper	Resolve para <480 ms ou para os valores no início do tratamento.
Diarreia	Grau 3	Interromper	Resolve para grau 0-1 ou para os valores no início do tratamento.
	Grau 4 (apesar do tratamento médico)	Descontinuar	Não retomar
* As alterações laboratoriais de grau 4 que se considera não constituírem risco de morte podem ser tratadas como reações graves (p. ex. grau 3).			

Populações especiais

CDT

Os doentes com ≥ 75 anos de idade, raça Asiática, com comorbilidades (tais como, hipertensão e compromisso hepático ou renal) ou com um peso corporal abaixo dos 60 kg parecem ter uma tolerabilidade reduzida ao lenvatinib (ver secção 4.8). Todos os doentes, com exceção daqueles com compromisso hepático ou renal grave (ver abaixo), devem iniciar o tratamento com a dose

recomendada de 24 mg, após a qual a dose deverá ser novamente ajustada com base na tolerabilidade individual.

HCC

Os doentes com ≥ 75 anos de idade, caucasianos ou do sexo feminino ou os doentes com piores níveis de compromisso hepático no início do tratamento (classificação 6, em vez de 5, na escala de Child-Pugh A) aparentam ter uma tolerabilidade reduzida ao lenvatinib.

Os doentes com HCC, excluindo os doentes com compromisso hepático moderado ou grave ou com compromisso renal grave, devem iniciar o tratamento na dose inicial recomendada de 8 mg (duas cápsulas de 4 mg) para pesos corporais < 60 kg e 12 mg (três cápsulas de 4 mg) para pesos corporais ≥ 60 kg. Subsequentemente, a dose deve ser 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 secções 4.4 e 4.8).

Doentes com compromisso hepático

CDT

Não é necessário um ajuste da dose inicial 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 é de 14 mg tomados uma vez por dia. Podem ser necessários ajustes adicionais da dose com base na tolerabilidade individual. Consultar também a secção 4.8.

HCC

Nas populações de doentes que participaram no estudo de HCC, não foi necessário qualquer ajuste da dose com base na função hepática dos doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Os dados disponíveis são muito limitados e insuficientes para estabelecer uma recomendação posológica para os doentes com HCC e compromisso hepático moderado (Child-Pugh B). Recomenda-se uma monitorização atenta da segurança global nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2). Lenvatinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) e a sua utilização não é recomendada nestes doentes.

CE

Estão disponíveis dados limitados para a associação de lenvatinib com pembrolizumab 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. Consulte o RCM para pembrolizumab para a dose em doentes com compromisso hepático. Podem ser necessários ajustes adicionais da dose com base na tolerabilidade individual.

Doentes com compromisso renal

CDT

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 14 mg 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 (ver secção 4.8).

HCC

Não é necessário um ajuste da dose com base na função renal nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados disponíveis não permitem estabelecer uma recomendação posológica para os doentes com HCC e compromisso renal grave.

CE

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 tomados uma vez por dia. Consulte o RCM para pembrolizumab para a dose inicial recomendada em doentes com compromisso renal. 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.

População idosa

Não é necessário um ajuste da dose inicial com base na idade. Os dados existentes sobre a utilização em doentes com ≥ 75 anos de idade são limitados (ver secção 4.8).

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 secção 4.8).

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

As cápsulas de lenvatinib podem ser engolidas inteiras com água ou administradas como uma suspensão preparada através da dispersão da(s) cápsula(s) inteira(s) em água, sumo de maçã ou leite. A suspensão pode ser administrada oralmente ou por meio de um tubo de alimentação. Se for administrada por meio de um tubo de alimentação, a suspensão deve, nesse caso, ser preparada com água (ver secção 6.6 para preparação e administração da suspensão).

Se não for usada no momento da preparação, a suspensão de lenvatinib pode ser conservada num recipiente com tampa e deve ser refrigerada entre 2 °C e 8 °C durante 24 horas, no máximo. Depois de retirada do frigorífico, a suspensão deve ser agitada durante, aproximadamente, 30 segundos antes da utilização. Se não for administrada no prazo de 24 horas, a suspensão deve ser eliminada.

Para utilização em associação com pembrolizumab, ver o RCM para pembrolizumab.

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). 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 dissecação 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 tensão arterial. Nos doentes que já estejam a tomar um medicamento anti-hipertensor, 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 5.

Nível de tensão arterial (TA)	Ação recomendada
TA sistólica ≥ 140 mmHg até < 160 mmHg ou TA diastólica ≥ 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 ≥ 160 mmHg ou TA diastólica ≥ 100 mmHg apesar da terapêutica anti-hipertensora ótima	1. Suspender lenvatinib 2. Quando a TA sistólica ≤ 150 mmHg, a TA diastólica ≤ 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.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com lenvatinib.

Proteinúria

Foi comunicada proteinúria em doentes tratados com lenvatinib, ocorrendo geralmente no início do tratamento (ver secção 4.8). As proteínas na urina devem ser regularmente monitorizadas. Se se detetar uma proteinúria $\geq 2+$ pelo teste do 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.

Hepatotoxicidade

Em caso de CDT, as reações adversas relacionadas com o fígado mais frequentemente notificadas em doentes tratados com lenvatinib incluíram aumentos da alanina aminotransferase (ALT), da aspartato aminotransferase (AST) e da bilirrubina no sangue. Foram notificadas insuficiência hepática e hepatite aguda (<1%; ver secção 4.8) em doentes com CDT tratados com lenvatinib. Os casos de insuficiência hepática foram geralmente notificados em doentes com doença hepática metastática progressiva.

Nos doentes com HCC tratados com lenvatinib no ensaio REFLECT, foram notificadas reações adversas relacionadas com o fígado, incluindo encefalopatia hepática e insuficiência hepática (incluindo reações fatais), com uma maior frequência (ver secção 4.8) do que os doentes tratados com sorafenib. Os doentes com compromisso hepático mais grave e/ou maior impacto do tumor hepático no início do tratamento apresentaram um maior risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática e insuficiência hepática. A encefalopatia hepática também ocorreu mais frequentemente nos doentes com 75 anos ou mais de idade. Cerca de metade dos acontecimentos de insuficiência hepática e um terço dos acontecimentos de encefalopatia hepática foram notificados em doentes com progressão da doença.

Os dados relativamente a doentes com HCC e compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) são muito limitados e não existem dados disponíveis atualmente acerca de doentes com HCC e compromisso hepático grave (Child-Pugh C). Uma vez que lenvatinib é eliminado principalmente pelo metabolismo hepático, é prevista uma maior exposição nos doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Em doentes com CE, as reações adversas relacionadas com o fígado mais frequentemente notificadas em doentes tratados com lenvatinib e pembrolizumab incluíram aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e aumentos da aspartato aminotransferase (AST). Foram notificadas insuficiência hepática e hepatite (<1%; ver secção 4.8) em doentes com CE tratados com lenvatinib e pembrolizumab.

Recomenda-se uma monitorização atenta da segurança global nos doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver as secções 4.2 e 5.2). 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. Os doentes com HCC devem ser monitorizados relativamente ao agravamento da função hepática, incluindo encefalopatia hepática. Em caso de hepatotoxicidade, pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

Insuficiência e compromisso renal

Foram notificados compromisso renal e insuficiência renal em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8). 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. 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).

Diarreia

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

Disfunção cardíaca

Foram notificadas insuficiência cardíaca (<1%) e diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8). 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). 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). Em doentes com sinais ou sintomas de PRES, pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

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). 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.

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.

Hemorragia

Várias hemorragias relacionadas com tumores, incluindo acontecimentos hemorrágicos fatais em ocorreram ensaios clínicos e foram notificadas na experiência pós-comercialização (ver secção 4.8). 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 ao encolhimento/necrose tumoral após a terapêutica com lenvatinib. Alguns casos de hemorragia ocorreram secundariamente ao encolhimento 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). Foi notificado um caso fatal de hemorragia tumoral hepática num doente com HCC.

O rastreio e tratamento subsequente de varizes esofágicas em doentes com cirrose hepática devem ser realizados de acordo com o padrão de cuidados de saúde, antes de iniciar o tratamento com lenvatinib.

Em caso de hemorragia, pode ser necessário interromper, ajustar ou descontinuar a dose (ver secção 4.2, tabela 3).

Perfuração gastrointestinal e formação de fistula

Foram notificadas perfuração gastrointestinal ou fistulas em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8). 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 fistulas quando tratados com lenvatinib. Foram observados casos de formação ou de aumento de fistulas que envolvem 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 broncopleural. Algumas notificações de fistula e pneumotórax ocorreram associadas a necrose ou regressão tumoral. Uma cirurgia anterior ou 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 fistulas para evitar o agravamento e o lenvatinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com envolvimento do trato esofágico ou traqueobrônquico e com qualquer fistula 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). Os eletrocardiogramas devem ser monitorizados no início do tratamento e periodicamente durante o tratamento em todos os doentes, com particular atenção para aqueles com síndrome congénita de QT longo, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, 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 no caso de desenvolvimento de um prolongamento do intervalo QT > 500 ms. O lenvatinib deve ser retomado com uma dose reduzida quando o prolongamento de QTc for resolvido para < 480 ms ou para os valores no início do tratamento.

Os distúrbios eletrolíticos, tais como a hipocalcemia, 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. Os eletrólitos (magnésio, potássio e cálcio) devem ser monitorizados periodicamente durante o tratamento. Os níveis de cálcio no sangue devem ser monitorizados pelo menos mensalmente e o cálcio deve ser repostado conforme seja necessário durante o tratamento com lenvatinib. A dose de lenvatinib deve ser interrompida ou ajustada conforme necessário dependendo da gravidade, presença de alterações do ECG e persistência de hipocalcemia.

Compromisso da supressão da hormona de estimulação da tiroide/disfunção da tiroide

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

O lenvatinib compromete a supressão exógena da tiroide (ver secção 4.8). 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.

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.

Osteonecrose dos maxilares (ONM)

Foram notificados casos de ONM em doentes tratados com lenvatinib. Alguns casos foram notificados em doentes que receberam tratamento anterior ou concomitante com uma terapêutica antirreabsortiva do osso e/ou outros inibidores da angiogénese, p. ex. bevacizumab, TKI e inibidores da mTOR. Por conseguinte, é necessário ter cuidado quando se usa lenvatinib de forma simultânea ou sequencial com uma terapêutica antirreabsortiva e/ou outros inibidores da angiogénese.

Os procedimentos odontológicos invasivos são um fator de risco identificado. Antes do tratamento com lenvatinib, um exame dentário e uma odontologia preventiva adequada devem ser considerados. Em doentes que receberam anteriormente ou que se encontram a receber bisfosfonatos intravenosos, os procedimentos odontológicos invasivos devem ser evitados, se possível (ver secção 4.8).

Populações especiais

Os dados existentes em doentes de origens étnicas que não a Caucasiana ou a Asiática e em doentes com ≥ 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).

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.

Doentes com Estado de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 foram excluídos de estudos clínicos (exceto para carcinomas da tiroide)

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

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 CYP3A 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

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 orais deverão 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

CDT

As reações adversas mais frequentemente notificadas (que ocorreram em $\geq 30\%$ dos doentes) são hipertensão (68,6%), diarreia (62,8%), perda de apetite (51,5%), perda de peso (49,1%), fadiga (45,8%), náuseas (44,5%), proteinúria (36,9%), estomatite (35,8%), vômitos (34,5%), disfonia (34,1%), cefaleias (34,1%) e síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (PPE) (37,2%). A hipertensão e a proteinúria tendem a ocorrer no início do tratamento com lenvatinib (ver secções 4.4 e 4.8). A maioria das reações adversas de grau 3 a 4 ocorreram durante os primeiros 6 meses de tratamento com exceção da diarreia, que ocorreu durante todo o tratamento, e a perda de peso que teve tendência a ser cumulativa ao longo do tempo.

As reações adversas graves mais importantes foram insuficiência e compromisso renal (2,4%), tromboembolismos arteriais (3,9%), insuficiência cardíaca (0,7%), hemorragia de tumor intracraniano (0,7%), PRES / RPLS (0,2%), insuficiência hepática (0,2%) e tromboembolismos arteriais [acidente vascular cerebral (1,1%), ataque isquêmico transitório (0,7%) e enfarte do miocárdio (0,9%)].

Em 452 doentes com CDT refratário ao iodo radioativo, a redução e a descontinuação da dose foram as ações tomadas para uma reação adversa em 63,1% e 19,5% dos doentes, respetivamente. As reações adversas que levaram mais frequentemente a reduções da dose (em $\geq 5\%$ dos doentes) foram hipertensão, proteinúria, diarreia, fadiga, PPE, perda de peso e perda de apetite. As reações adversas que levaram mais frequentemente à descontinuação do lenvatinib foram proteinúria, astenia, hipertensão, acidente vascular cerebral, diarreia e embolia pulmonar.

HCC

As reações adversas mais frequentemente notificadas (que ocorreram em $\geq 30\%$ dos doentes) são hipertensão (44,0%), diarreia (38,1%), perda de apetite (34,9%), fadiga (30,6%) e perda de peso (30,4%).

As reações adversas graves mais importantes foram insuficiência hepática (2,8%), encefalopatia hepática (4,6%), hemorragia de varizes esofágicas (1,4%), hemorragia cerebral (0,6%), acontecimentos tromboembólicos arteriais (2,0%) incluindo enfarte do miocárdio (0,8%), enfarte cerebral (0,4%) e acidente vascular cerebral (0,4%) e acontecimentos de insuficiência/compromisso renal (1,4%). Observou-se uma maior incidência de número de neutrófilos diminuído nos doentes com HCC (8,7% com lenvatinib, em comparação com outros tipos de tumor não HCC (1,4%)), a qual não esteve associada a infeção, sepsia ou peritonite bacteriana.

Nos 496 doentes com HCC, a modificação da dose (interrupção ou redução) e a descontinuação foram as ações tomadas para uma reação adversa em 62,3% e 20,2% dos doentes, respetivamente. As reações adversas que levaram mais frequentemente a modificações da dose (em $\geq 5\%$ dos doentes) foram perda de apetite, diarreia, proteinúria, hipertensão, fadiga, PPE e número de plaquetas diminuído. As reações adversas que levaram mais frequentemente à descontinuação de lenvatinib foram encefalopatia hepática, fadiga, bilirrubina no sangue aumentada, proteinúria e insuficiência hepática.

CE

A segurança de lenvatinib em associação com pembrolizumab foi avaliada em 530 doentes com CE avançada a receberem 20 mg de lenvatinib uma vez por dia e 200 mg de pembrolizumab de 3 em 3 semanas. As reações adversas mais frequentes (que ocorreram em $\geq 20\%$ dos doentes) foram hipertensão (63%), diarreia (57%), hipotireoidismo (56%), náuseas (51%), falta de apetite (47%), vômitos (39%), fadiga (38%), perda de peso (35%), artralgia (33%), proteinúria (29%), obstipação (27%), dores de cabeça (27%), infeção do trato urinário (27%), disfonia (25%), dor abdominal (23%),

astenia (23%), síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (23%), estomatite (23%), anemia (22%), e hipomagnesemia (20%).

As reações adversas graves (grau ≥ 3) mais frequentes (que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes) foram hipertensão (37,2%), perda de peso (9,1%), diarreia (8,1%), aumento da lipase (7,7%), falta de apetite (6,4%), astenia (6%), fadiga (6%), hipocalemia (5,7%), anemia (5,3%), e proteinúria (5,1%).

A descontinuação de lenvatinib ocorreu em 30,6% dos doentes e a descontinuação de lenvatinib e pembrolizumab ocorreu em 15,3% dos doentes devido a uma reação adversa. As reações adversas mais frequentes (que ocorreram em $\geq 1\%$ dos doentes) que levaram à descontinuação de lenvatinib foram hipertensão (1,9%), diarreia (1,3%), astenia (1,3%), falta de apetite (1,3%), proteinúria (1,3%) e perda de peso (1,1%).

A interrupção da dose de lenvatinib devido a uma reação adversa ocorreu em 63,2% dos doentes. A interrupção da dose de lenvatinib e pembrolizumab devido a uma reação adversa ocorreu em 34,3% dos doentes. As reações adversas mais frequentes (que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes) que levaram à interrupção de lenvatinib foram hipertensão (12,6%), diarreia (11,5%), proteinúria (7,2%), vômitos (7%), fadiga (5,7%) e perda de apetite (5,7%).

A redução da dose de lenvatinib devido a reações adversas ocorreu em 67% dos doentes. As reações adversas mais frequentes (que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes) que resultaram na redução da dose de lenvatinib foram hipertensão (16,2%), diarreia (12,5%), síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (9,1%), fadiga (8,7%), proteinúria (7,7%), perda de apetite (6,6%), náuseas (5,5%), astenia (5,1%) e perda de peso (5,1%).

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança de lenvatinib em monoterapia baseia-se em dados de 452 doentes com CDT e 496 doentes com HCC, permitindo a caracterização de reações medicamentosas adversas frequentes apenas em doentes com CDT e doentes com HCC. As reações adversas apresentadas nesta secção baseiam-se em dados de segurança de doentes com CDT e doentes com HCC (ver secção 5.1).

O perfil de segurança de lenvatinib como terapêutica de associação baseia-se em dados de 530 doentes com CE tratados com lenvatinib em combinação com pembrolizumab (ver secção 5.1).

As reações adversas observadas nos ensaios clínicos com CDT, HCC e CE, e notificadas na utilização pós-comercialização de lenvatinib são indicadas na Tabela 6. A categoria de frequência da reação adversa representa a estimativa mais conservadora da frequência nas populações individuais. As reações adversas conhecidas com lenvatinib ou com os componentes da terapêutica de associação administrados isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em associação, mesmo que estas reações não tenham sido notificadas em estudos clínicos com terapêutica de associação.

Para obter informações de segurança adicionais sobre a administração de lenvatinib em associação, consulte o RCM para cada componente da terapêutica de associação (pembrolizumab).

As frequências foram definidas como:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$)
- Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muito raros ($< 1/10.000$)
- 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 6 Reações adversas notificadas em doentes tratados com lenvatinib[§]		
Classes de sistemas de órgãos	Monoterapia com lenvatinib	Associação com pembrolizumab
(Terminologia MedDRA*)		
Infeções e infestações		
Muito frequentes	Infeção do trato urinário	Infeção do trato urinário
Pouco frequentes	Abcesso do períneo	Abcesso do períneo
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	Trombocitopenia ^{a,‡} Linfopenia ^{a,‡} Leucopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡}	Trombocitopenia ^{a,‡} Linfopenia ^{a,‡} Leucopenia ^{a,‡} Neutropenia ^{a,‡} Anemia
Pouco frequentes	Enfarte esplênico	
Doenças endócrinas		
Muito frequentes	Hipotiroidismo Hormona de estimulação da tiroide no sangue aumentada ^{*,‡}	Hipotiroidismo Hormona de estimulação da tiroide no sangue aumentada* Hipertiroidismo
Frequentes		Insuficiência suprarrenal
Pouco frequentes	Insuficiência suprarrenal	
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes	Hipocalcemia ^{*,‡} Hipocaliemia [‡] Hipercolesterolemia ^{b,‡} Hipomagnesemia ^{b,‡} Perda de peso Perda de apetite	Hipocalcemia ^{*,‡} Hipocaliemia [‡] Hipercolesterolemia ^{b,‡} Hipomagnesemia ^{b,‡} Perda de peso Perda de apetite
Frequentes	Desidratação	Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico		
Muito frequentes	Insónias	
Frequentes		Insónias
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	Tonturas Cefaleias Disgeusia	Tonturas Cefaleias Disgeusia
Frequentes	Acidente vascular cerebral [†]	
Pouco frequentes	Síndrome de encefalopatia posterior reversível Monoparesse Ataque isquémico transitório	Síndrome de encefalopatia posterior reversível Acidente vascular cerebral [†] Monoparesse Ataque isquémico transitório

Tabela 6 Reações adversas notificadas em doentes tratados com lenvatinib[§]		
Classes de sistemas de órgãos	Monoterapia com lenvatinib	Associação com pembrolizumab
(Terminologia MedDRA*)		
Cardiopatias		
Frequentes	Enfarte do miocárdio ^{c, †} Insuficiência cardíaca QT prolongado no eletrocardiograma Fração de ejeção diminuída	QT prolongado no eletrocardiograma
Pouco frequentes		Enfarte do miocárdio ^{c, †} Insuficiência cardíaca Fração de ejeção diminuída
Vasculopatias		
Muito frequentes	Hemorragia ^{d, *, †} Hipertensão ^{e, *} Hipotensão	Hemorragia ^{d, *, †} Hipertensão ^{e, *}
Frequentes		Hipotensão
Desconhecido	Aneurismas e dissecções das artérias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes	Disfonia	Disfonia
Frequentes	Embolia pulmonar [†]	Embolia pulmonar [†]
Pouco frequentes	Pneumotórax	Pneumotórax
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Diarreia Dores gastrointestinais e abdominais ^f Vômitos Náuseas Inflamação oral ^g Dor na boca ^h Obstipação Dispepsia Boca seca Lipase aumentada [‡] Amilase aumentada	Diarreia Dores gastrointestinais e abdominais ^f Vômitos Náuseas Inflamação oral ^g Dor na boca ^h Obstipação Boca seca Lipase aumentada Amilase aumentada [‡]
Frequentes	Fístula anal Flatulência	Pancreatite ⁱ Flatulência Dispepsia Colite
Pouco frequentes	Pancreatite ⁱ Colite	Fístula anal

Tabela 6 Reações adversas notificadas em doentes tratados com lenvatinib[§]		
Classes de sistemas de órgãos	Monoterapia com lenvatinib	Associação com pembrolizumab
(Terminologia MedDRA*)		
Afeções hepatobiliares		
Muito frequentes	Bilirrubina no sangue aumentada ^{l,*‡} Hipoalbuminemia ^{l,*‡} Alanina aminotransferase aumentada ^{*‡} Aspartato aminotransferase aumentada ^{*‡} Fosfatase alcalina no sangue aumentada [‡] Gama glutamil transferase aumentada [‡]	Bilirrubina no sangue aumentada ^{l,*‡} Hipoalbuminemia ^{l,*‡} Alanina aminotransferase aumentada ^{*‡} Aspartato aminotransferase aumentada ^{*‡} Fosfatase alcalina no sangue aumentada [‡]
Frequentes	Insuficiência hepática ^{k,*†} Encefalopatia hepática ^{l,*†} Função hepática anormal Colecistite	Colecistite Função hepática anormal Gama-glutamil transferase aumentada
Pouco frequentes	Lesão hepatocelular/hepatite ^m	Insuficiência hepática ^{k,*†} Encefalopatia hepática ^{l,†} Lesão hepatocelular/hepatite ^m
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneo		
Muito frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Erupção cutânea Alopecia	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Erupção cutânea
Frequentes	Hiperqueratose	Alopecia
Pouco frequentes		Hiperqueratose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Muito frequentes	Dor de costas Artralgia Mialgia Dor nas extremidades Dor musculoesquelética	Dor de costas Artralgia Mialgia Dor nas extremidades
Frequentes		Dor musculoesquelética
Pouco frequentes	Osteonecrose dos maxilares	
Doenças renais e urinárias		
Muito frequentes	Proteinúria* Creatinina no sangue aumentada [‡]	Proteinúria * Creatinina no sangue aumentada [‡]
Frequentes	Insuficiência renal ^{n,†,‡} Compromisso renal [‡] Ureia no sangue aumentada	Insuficiência renal ^{n,*†}
Pouco frequentes	Síndrome nefrótica	Compromisso renal* Ureia no sangue aumentada

Tabela 6 Reações adversas notificadas em doentes tratados com lenvatinib[§]		
Classes de sistemas de órgãos	Monoterapia com lenvatinib	Associação com pembrolizumab
(Terminologia MedDRA*)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	Fadiga Astenia Edema periférico	Fadiga Astenia Edema periférico
Frequentes	Mal-estar	Mal-estar
Pouco frequentes	Dificuldade de cicatrização	Dificuldade de cicatrização
Desconhecido	Fístula não gastrointestinal ^o	

[§]: As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 6 poderão não ser totalmente atribuíveis apenas ao lenvatinib, mas poderão conter contributos de doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados numa associação.

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

†: Inclui casos com um desfecho fatal.

‡: Frequência com base em dados de laboratório.

Os seguintes termos foram conjugados:

a: A trombocitopenia inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas. A neutropenia inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos. A leucopenia inclui leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos. 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: Inclui todos os termos de hemorragia:

Os termos de hemorragia que ocorreram em 5 ou mais indivíduos com CDT foram: epistaxe, hemoptise, hematuria, contusão, hematoquezia, hemorragia gengival, petéquias, hemorragia pulmonar, hemorragia retal, urina presente no sangue, hematoma e hemorragia vaginal.

Os termos de hemorragia que ocorreram em 5 ou mais indivíduos com HCC foram: epistaxe, hematuria, hemorragia gengival, hemoptise, hemorragia das varizes esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia da boca, hemorragia retal e hemorragia gastrointestinal superior.

Os termos de hemorragia que ocorreram em 5 ou mais indivíduos com CE foram: hemorragia vaginal.

e: A hipertensão inclui: hipertensão, crise hipertensiva, aumento da tensão arterial diastólica, hipertensão ortostática 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: estomatite aftosa, úlcera aftosa, erosão gengival, ulceração gengival, formação de bolhas nas mucosas orais, estomatite, glossite, ulceração na boca e inflamação das mucosas.

h: A dor oral inclui: dor oral, glossodinia, dor gengival, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngeo e desconforto na língua.

i: Pancreatite inclui: pancreatite e pancreatite aguda.

j: Aumento da bilirrubina no sangue inclui: hiperbilirrubinemia, aumento da bilirrubina no sangue, icterícia e aumento de bilirrubina conjugada. Hipoalbuminemia inclui hipoalbuminemia e diminuição da albumina no sangue.

k: Insuficiência hepática inclui: insuficiência hepática, insuficiência hepática aguda e insuficiência hepática crónica.

l: Encefalopatia hepática inclui: encefalopatia hepática, coma hepático, encefalopatia metabólica e encefalopatia.

m: A lesão hepatocelular e hepatite incluem: lesão hepática induzida por fármacos, esteatose hepática, e lesão hepática colestática.

n: Insuficiência renal inclui: insuficiência aguda pré-renal, insuficiência renal, lesão renal aguda e necrose renal tubular.

o: 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)

CDT

No estudo de referência SELECT de fase 3 (secção 5.1), foi notificada hipertensão (incluindo hipertensão, crise hipertensiva, tensão arterial diastólica aumentada e tensão arterial aumentada) 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. Na maior parte dos casos houve recuperação ou resolução após a interrupção ou redução da dose, o que ocorreu em 13,0% e 13,4% dos doentes, respetivamente. Em 1,1% dos doentes, a hipertensão levou a descontinuação permanente do tratamento.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada hipertensão (incluindo hipertensão, tensão arterial aumentada, tensão arterial diastólica aumentada e hipertensão ortostática) em 44,5% dos doentes tratados com lenvatinib, tendo ocorrido hipertensão de grau 3 em 23,5%. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 26 dias. Na maior parte dos casos houve recuperação após a interrupção ou redução da dose, o que ocorreu em 3,6% e 3,4% dos doentes, respetivamente. Lenvatinib foi descontinuado em um indivíduo (0,2%) devido a hipertensão.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada hipertensão em 65% dos doentes no grupo lenvatinib mais pembrolizumab. Ocorreram reações de grau 3 ou superior em 38,4% dos doentes no grupo lenvatinib mais pembrolizumab. O tempo mediano até ao aparecimento no grupo lenvatinib mais pembrolizumab foi de 15 dias. Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 11,6%, 17,7% e 2% dos doentes, respetivamente.

Proteinúria (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência SELECT de fase 3 (ver secção 5.1) 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 nenhum nos doentes tratados com placebo. Na maior parte dos casos houve recuperação ou resolução após a interrupção ou redução da dose, o que ocorreu em 16,9% e 10,7% dos doentes, respetivamente. A proteinúria levou a descontinuação permanente do tratamento em 0,8% dos doentes.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada proteinúria em 26,3% dos doentes tratados com lenvatinib, tendo ocorrido reações de grau 3 em 5,9%. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 6,1 semanas. Na maior parte dos casos houve recuperação após a interrupção ou redução da dose, o que ocorreu em 6,9% e 2,5% dos doentes, respetivamente. A proteinúria levou a descontinuação permanente do tratamento em 0,6% dos doentes.

EC

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada proteinúria em 29,6% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 5,4% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 34,5 dias. Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 6,2%, 7,9% e 1,2% dos doentes, respetivamente.

Insuficiência e compromisso renal (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência de fase 3 SELECT (ver secção 5.1), 5,0% dos doentes desenvolveram insuficiência renal e 1,9% desenvolveram compromisso renal (3,1% dos doentes tiveram um

compromisso de insuficiência ou compromisso renal de grau ≥ 3). No grupo do placebo 0,8% dos doentes desenvolveram insuficiência ou compromisso renal (0,8% foram de grau ≥ 3).

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), 7,1% dos doentes tratados com lenvatinib desenvolveram um acontecimento de insuficiência/compromisso renal. Ocorreram reações de grau 3 ou superior em 1,9% dos doentes tratados com lenvatinib.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), 18,2% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab desenvolveram um acontecimento de insuficiência/compromisso renal. Ocorreram reações de grau ≥ 3 em 4,2% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 86,0 dias. Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 3%, 1,7% e 1,2% dos doentes, respetivamente.

Disfunção cardíaca (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência de fase 3 SELECT (ver secção 5.1), foi notificada uma diminuição da fração de ejeção/insuficiência cardíaca em 6,5% dos doentes (1,5% foram de grau ≥ 3) no grupo tratado com lenvatinib e 2,3% no grupo do placebo (não houve nenhum de grau ≥ 3).

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada disfunção cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogénico e insuficiência cardiopulmonar) em 0,6% dos doentes (0,4% foram de grau ≥ 3) no grupo tratado com lenvatinib.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada uma disfunção cardíaca em 1% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 0,5% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 112,0 dias. Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 0,2% dos doentes.

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

CDT

No ensaio de referência de fase 3 SELECT (ver secção 5.1), houve 1 acontecimento de PRES (grau 2) no grupo tratado com lenvatinib e nenhuma notificação no grupo do placebo.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), houve 1 acontecimento de PRES (grau 2) no grupo tratado com lenvatinib.

De entre 1.823 doentes tratados com lenvatinib em monoterapia nos ensaios clínicos, houve 5 casos (0,3%) de PRES (0,2% foram de grau 3 ou 4), todos os quais se resolveram após o tratamento e/ou interrupção da dose ou descontinuação permanente.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), houve um acontecimento de PRES (grau 1) no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab para o qual lenvatinib foi interrompido.

Hepatotoxicidade (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência SELECT de fase 3 (ver secção 5.1), as reações adversas relacionadas com o fígado mais frequentemente notificadas foram hipoalbuminemia (9,6% lenvatinib versus 1,5% placebo) e elevações dos níveis das enzimas hepáticas, incluindo aumentos da alanina aminotransferase (7,7% lenvatinib versus 0 placebo), da aspartato aminotransferase (6,9% lenvatinib versus 1,5% placebo) e da bilirrubina no sangue (1,9% lenvatinib versus 0 placebo). O tempo mediano até ao aparecimento de reações hepáticas nos doentes tratados com lenvatinib foi de 12,1 semanas. As reações de grau 3 ou superior (incluindo 1 caso de insuficiência hepática de grau 5) relacionadas com o fígado 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 interrupção e descontinuação 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.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), as reações adversas de hepatotoxicidade mais frequentemente notificadas foram bilirrubina no sangue aumentada (14,9%), aspartato aminotransferase aumentada (13,7%), alanina aminotransferase aumentada (11,1%), hipoalbuminemia (9,2%), encefalopatia hepática (8,0%), gama-glutamil transferase aumentada (7,8%) e fosfatase alcalina no sangue aumentada (6,7%). O tempo mediano até ao aparecimento de reações adversas de hepatotoxicidade foi de 6,4 semanas. As reações de hepatotoxicidade de grau ≥ 3 ocorreram em 26,1% dos doentes tratados com lenvatinib. A insuficiência hepática (incluindo acontecimentos fatais em 12 doentes) ocorreram em 3,6% dos doentes (todos de grau ≥ 3). A encefalopatia hepática (incluindo acontecimentos fatais em 4 doentes) ocorreram em 8,4% dos doentes (5,5% foram de grau ≥ 3). Ocorreram 17 (3,6%) mortes devido a acontecimentos de hepatotoxicidade no braço de lenvatinib e 4 (0,8%) mortes no braço de sorafenib. As reações adversas de hepatotoxicidade levaram a interrupção e redução da dose em 12,2% e 7,4% dos doentes tratados com lenvatinib, respetivamente, e a descontinuação permanente em 5,5%.

Entre os ensaios clínicos em que 1327 doentes receberam lenvatinib em monoterapia para indicações além de HCC, foi notificada insuficiência hepática (incluindo acontecimentos fatais) em 4 doentes (0,3%), lesão hepática em 2 doentes (0,2%), hepatite aguda em 2 doentes (0,2%) e lesão hepatocelular em 1 doente (0,1%).

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada hepatotoxicidade em 33,7% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 12,1% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 56,0 dias. Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 5,2%, 3,0% e 1,2% dos doentes, respetivamente.

Tromboembolismos arteriais (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência de fase 3 SELECT (ver secção 5.1), foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais em 5,4% dos doentes tratados com lenvatinib e em 2,3% dos doentes no grupo do placebo.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais em 2,3% dos doentes tratados com lenvatinib.

De entre 1.823 doentes tratados com lenvatinib em monoterapia nos ensaios clínicos, houve 10 casos (0,5%) de tromboembolismos arteriais (5 casos de enfarte do miocárdio e 5 casos de acidente vascular-cerebral) com um desfecho fatal.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foram notificados tromboembolismos arteriais em 3,7% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 2,2% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 59,0 dias. Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 0,2% e 2% dos doentes, respetivamente.

Hemorragia (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência SELECT de fase 3 (ver secção 5.1) foram notificadas hemorragias em 34,9% (1,9% foram de grau ≥ 3) dos doentes tratados com lenvatinib versus 18,3% (3,1% foram de grau ≥ 3) dos doentes tratados com placebo. As reações que ocorreram com uma incidência $\geq 0,75\%$ acima do placebo foram: epistaxe (11,9%), hematúria (6,5%), contusão (4,6%), hemorragia gengival (2,3%), hematoquezia (2,3%), hemorragia retal (1,5%), hematoma (1,1%), hemorragia hemorroidal (1,1%), hemorragia da laringe (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 quaisquer diferenças na incidência de reações graves (3,4% versus 3,8%), reações que levaram a descontinuação prematura (1,1% versus 1,5%) ou reações que levaram a interrupção (3,4% versus 3,8%) ou a redução (0,4% versus 0) da dose entre os doentes tratados com lenvatinib e placebo.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foram notificadas hemorragias em 24,6% dos doentes e 5,0% foram de grau ≥ 3 . Ocorreram reações de grau 3 em 3,4% dos doentes, reações de grau 4 em 0,2% dos doentes e 7 doentes (1,5%) apresentaram uma reação de grau 5, incluindo hemorragia cerebral, hemorragia do trato gastrointestinal superior, hemorragia intestinal e hemorragia tumoral. O tempo mediano até ao primeiro aparecimento foi de 11,9 semanas. Um acontecimento de hemorragia levou a interrupção ou redução da dose em 3,2% e 0,8% dos doentes, respetivamente, e a descontinuação permanente em 1,7% dos doentes.

Entre os ensaios clínicos em que 1.327 doentes receberam lenvatinib em monoterapia para indicações além de HCC, foi notificada hemorragia de grau ≥ 3 ou superior em 2% dos doentes, 3 doentes (0,2%) tiveram uma hemorragia de grau 4 e 8 doentes (0,6%) tiveram uma reação de grau 5, incluindo

hemorragia arterial, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia intracraniana, hemorragia tumoral intracraniana, hematémese, melena, hemoptise e hemorragia tumoral.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada hemorragia em 24,4% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 3% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 65,0 dias. Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 1,7%, 1,2% e 1,7% dos doentes, respetivamente.

Hipocalcemia (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência SELECT de fase 3 (ver secção 5.1) foi notificada hipocalcemia em 12,6% dos doentes tratados com lenvatinib versus ausência de casos no braço do placebo. O tempo mediano até ao primeiro aparecimento nos doentes tratados com lenvatinib foi de 11,1 semanas. As reações com uma gravidade de grau 3 ou 4 ocorreram em 5,0% dos doentes tratados com lenvatinib versus 0 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.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada hipocalcemia em 1,1% dos doentes, com reações de grau 3 em 0,4%. A dose de lenvatinib foi interrompida devido a hipocalcemia em um indivíduo (0,2%) e não ocorreram reduções ou descontinuações da dose.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada hipocalcemia em 3,9% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 1% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 148,0 dias. Não foram notificadas modificações da dose de lenvatinib.

Perfuração e formação de fistula gastrointestinal (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência de fase 3 SELECT (ver secção 5.1), foram notificados acontecimentos de perfuração ou fistula gastrointestinal em 1,9% dos doentes tratados com lenvatinib e em 0,8% dos doentes no grupo do placebo.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foram notificados acontecimentos de perfuração ou fistula gastrointestinal em 1,9% dos doentes tratados com lenvatinib.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foram notificados acontecimentos de formação de fistula em 2,5% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 2,5% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 117,0 dias. Ocorreu descontinuação de lenvatinib em 1,0% dos doentes. Foram notificados acontecimentos de perfuração de fistula gastrointestinal em 3,9% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 3% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 42 dias. Houve interrupção e a descontinuação da dose de lenvatinib em 0,5% e 3% dos doentes, respetivamente.

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)

CDT

No ensaio de referência de fase 3 SELECT (ver secção 5.1), foi notificado prolongamento do intervalo QT/QTc em 8,8% dos doentes tratados com lenvatinib e em 1,5% dos doentes no grupo do placebo. A incidência do prolongamento do intervalo QT superior a 500 ms foi de 2% nos doentes tratados com lenvatinib em comparação com ausência de notificações no grupo do placebo.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificado prolongamento do intervalo QT/QTc em 6,9% dos doentes tratados com lenvatinib. A incidência do prolongamento do intervalo QTcF superior a 500 ms foi de 2,4%.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificado prolongamento do intervalo QT em 3,9% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 0,5% dos doentes.

O tempo mediano até ao aparecimento foi de 115,5 dias. Houve interrupção e descontinuação da dose de lenvatinib em 0,2% e 0,5% dos doentes, respetivamente.

Hormona de estimulação da tiroide no sangue aumentada (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência SELECT de fase 3 (ver secção 5.1), 88% de todos os doentes tinham um nível da TSH no início do estudo menor ou igual a 0,5 mU/l. Nos doentes com uma TSH normal no início do estudo, observou-se uma elevação do nível da TSH acima de 0,5 mU/l após o início do estudo em 57% dos doentes tratados com lenvatinib em comparação com 14% dos doentes tratados com placebo.

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), 89,6% dos doentes tinham um nível da TSH no início do estudo menor que o limite superior do normal. Foi observada elevação da TSH acima do limite superior do normal após o início do estudo em 69,6% dos doentes tratados com lenvatinib.

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificado hipotireoidismo em 68,2% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab e ocorreram reações de grau ≥ 3 em 1,2% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento foi de 62,0 dias. Houve interrupção e descontinuação da dose de lenvatinib em 2,2% e 0,7% dos doentes, respetivamente.

Foi notificada elevação da TSH no sangue em 12,8% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab, e nenhum doente comunicou reações de grau ≥ 3 . Houve interrupção da dose em 0,2% dos doentes.

Diarreia (ver secção 4.4)

CDT

No ensaio de referência de fase 3 SELECT (ver secção 5.1), foi notificada diarreia em 67,4% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib (9,2% foram de grau ≥ 3) e em 16,8% dos doentes no grupo do placebo (não houve nenhum de grau ≥ 3).

HCC

No ensaio REFLECT de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada diarreia em 38,7% dos doentes tratados com lenvatinib (4,2% foram de grau ≥ 3).

CE

No Estudo 309 de fase 3 (ver secção 5.1), foi notificada diarreia em 54,2% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab (7,6% foram de grau ≥ 3). Houve interrupção, redução e descontinuação da dose de lenvatinib em 10,6%, 11,1% e 1,2% dos doentes, respetivamente.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados clínicos nesta população (ver secção 4.2).

Outras populações especiais

Idosos

CDT

Os doentes com ≥ 75 anos de idade tinham maior probabilidade de sofrerem hipertensão de grau 3 ou 4, proteinúria, perda de apetite e desidratação.

HCC

Os doentes com ≥ 75 anos de idade tinham maior probabilidade de sofrerem hipertensão, proteinúria, perda de apetite, astenia, desidratação, tonturas, edema periférico, prurido e encefalopatia hepática. A encefalopatia hepática ocorreu com mais de que o dobro da incidência nos doentes com ≥ 75 anos de idade (17,2%) em comparação com os doentes < 75 anos de idade (7,1%). A encefalopatia hepática esteve tendencialmente associada a características adversas da doença no início do estudo ou à utilização de medicamentos concomitantes. Os acontecimentos tromboembólicos arteriais também ocorreram com maior incidência neste grupo etário.

CE

Os doentes com ≥ 75 anos de idade tinham maior probabilidade de sofrerem infeções do trato urinário e hipertensão de grau ≥ 3 ($\geq 10\%$ de aumento em comparação com doentes com < 65 anos de idade).

Sexo

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.

HCC

As mulheres tiveram uma maior incidência de hipertensão, fadiga, prolongamento QT no ECG e alopecia. Os homens tiveram uma maior incidência (26,5%) de disfonia do que as mulheres (12,3%), perda de peso e número de plaquetas diminuído. Apenas foram observados acontecimentos de insuficiência hepática nos doentes do sexo masculino.

Origem étnica

CDT

Os doentes Asiáticos tiveram uma maior (diferença $\geq 10\%$) incidência de edema periférico, hipertensão, fadiga, PPE, proteinúria, estomatite, trombocitopenia e mialgia do que os doentes Caucásianos; enquanto os doentes Caucásianos tiveram uma maior incidência de diarreia, diminuição do peso, náuseas, vômitos, obstipação, astenia, dor abdominal, dor nas extremidades e boca seca. Uma proporção mais alargada de doentes Asiáticos teve uma redução da dose de lenvatinib em comparação com os doentes Caucásianos. O tempo mediano até à primeira redução da dose e a toma da dose diária média foi inferior para os doentes Asiáticos em relação aos doentes Caucásianos.

HCC

Os doentes Asiáticos tiveram uma maior incidência de proteinúria, número de neutrófilos diminuído, número de plaquetas diminuído, número de leucócitos diminuído e PPE do que os doentes Caucásianos, enquanto que os doentes Caucásianos tiveram uma maior incidência de fadiga, encefalopatia hepática, lesão renal aguda, ansiedade, astenia, náuseas, trombocitopenia e vômitos.

EC

Os doentes asiáticos tiveram uma maior incidência ($\geq 10\%$ de diferença) do que os doentes caucásianos de anemia, mal-estar, redução da contagem de neutrófilos, estomatite, redução da contagem de plaquetas, proteinúria e PPE, enquanto os doentes caucásianos tiveram uma incidência maior de inflamação das mucosas, dor abdominal, diarreia, infeção do trato urinário, perda de peso, hipomagnesemia, tonturas, astenia e fadiga.

Hipertensão no início do estudo

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).

Compromisso hepático

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.

HCC

Os doentes com uma classificação de 6 na escala de Child-Pugh (CP) no início do estudo (cerca de 20% dos doentes no estudo REFLECT) tiveram uma maior incidência de perda de apetite, fadiga, proteinúria, encefalopatia hepática e insuficiência hepática em comparação com os doentes com uma classificação 5 CP no início do estudo. Os acontecimentos de hepatotoxicidade e de hemorragia também ocorreram com maior incidência nos doentes com classificação 6 CP em comparação com os doentes com classificação 5 CP.

Compromisso renal

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, hipotiroidismo, hiponatremia, hormona de estimulação da tiroide no sangue aumentada, 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.

HCC

Os doentes com compromisso renal no início do estudo tiveram uma maior incidência de fadiga, hipotiroidismo, desidratação, diarreia, perda de apetite, proteinúria e encefalopatia hepática. Estes doentes tiveram também uma maior incidência de reações renais e de acontecimentos tromboembólicos arteriais.

Doentes com um peso corporal <60 kg

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 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.

Sintomas e tratamento

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: L01EX08

O lenvatinib é um inibidor de multikinases que demonstrou ter principalmente propriedades antiangiogênicas *in vitro* e *in vivo*, e observou-se também uma inibição direta do crescimento tumoral em modelos *in vitro*.

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 α , KIT e RET.

Adicionalmente, lenvatinib apresentou atividade antiproliferativa direta e seletiva sobre as linhagens hepatocelulares dependentes da sinalização FGFR ativada, o que é atribuído à inibição da sinalização FGFR pelo lenvatinib.

Em modelos de tumores murinos singénicos, o lenvatinib diminuiu os macrófagos associados ao tumor, aumentou as células T citotóxicas ativadas, e demonstrou maior atividade antitumoral em associação com um anticorpo monoclonal anti-PD-1 em comparação com qualquer um dos tratamentos isolados.

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 hipotiroidismo não está completamente elucidado.

Eficácia clínica

Cancro diferenciado da tiroide refratário ao iodo radioativo

O estudo SELECT foi um ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo que foi conduzido em 392 doentes com cancro diferenciado da tiroide refratário ao iodo radioativo, com revisão central e independente da evidência radiográfica de progressão da doença no período de 12 meses (janela de +1 mês) antes do recrutamento. Refratário ao iodo radioativo foi definido como uma ou mais lesões mensuráveis, quer com falta de absorção de iodo quer com

progressão, apesar da terapêutica com iodo radioativo (*radioactive-iodine* - RAI) ou com atividade cumulativa de RAI >600 mCi ou 22 GBq, tendo a última dose sido administrada pelo menos 6 meses antes da entrada para o estudo. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Europa, América do Norte e Outras), terapêutica anterior dirigida ao VEGF/VEGFR (os doentes poderão ter recebido 0 ou 1 terapêutica anterior dirigida ao VEGF/VEGFR) e idade (≤ 65 anos ou > 65 anos). A principal medida do resultado da eficácia foi a sobrevida sem progressão (*progression-free survival* - PFS) conforme determinado pela revisão radiológica independente em ocultação, utilizando os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST) 1.1. As medidas secundárias do resultado de eficácia incluíram a taxa de resposta global e a sobrevida global. Os doentes no braço do placebo podiam optar por receber tratamento com lenvatinib na altura da confirmação de progressão da doença.

Os doentes elegíveis com doença mensurável de acordo com os RECIST 1.1 foram aleatorizados numa razão de 2:1 de modo a receberem 24 mg de lenvatinib uma vez por dia (n=261) ou placebo (n=131). Os dados demográficos no início do estudo e as características da doença foram bem equilibradas para ambos os grupos de tratamento. Dos 392 doentes aleatorizados, 76,3% não tinham tido exposição anterior a terapêuticas dirigidas ao VEGF/VEGFR, 49,0% eram do sexo feminino, 49,7% eram Europeus e a idade mediana era de 63 anos. Histologicamente, 66,1% tinham um diagnóstico confirmado de cancro da tiroide papilar e 33,9% tinham cancro da tiroide folicular, que incluía 14,8% célula de Hürthle e 3,8% célula translúcida. Havia metástases presentes em 99% dos doentes: nos pulmões em 89,3%, nos gânglios linfáticos em 51,5%, nos ossos em 38,8%, no fígado em 18,1%, na pleura em 16,3%, e no cérebro em 4,1%. A maioria dos doentes apresentava um índice de desempenho ECOG de 0; 42,1% apresentava um índice de 1; 3,9% apresentava um índice superior a 1. A atividade cumulativa mediana do RAI administrado antes da entrada para o estudo era de 350 mCi (12,95 GBq).

Foi demonstrado um prolongamento estatisticamente significativo da PFS em doentes tratados com lenvatinib em comparação com aqueles que receberam placebo ($p<0,0001$) (ver figura 1). O efeito positivo na PFS foi observado em todos os subgrupos de idade (com mais ou menos de 65 anos de idade), sexo, raça, subtipo histológico, região geográfica e naqueles que receberam 0 ou 1 terapêuticas anteriores dirigidas ao VEGF/VEGFR. Após revisão independente de confirmação de progressão da doença, 109 (83,2%) doentes aleatorizados para o placebo tinham passado para o lenvatinib sem ocultação na altura da análise primária da eficácia.

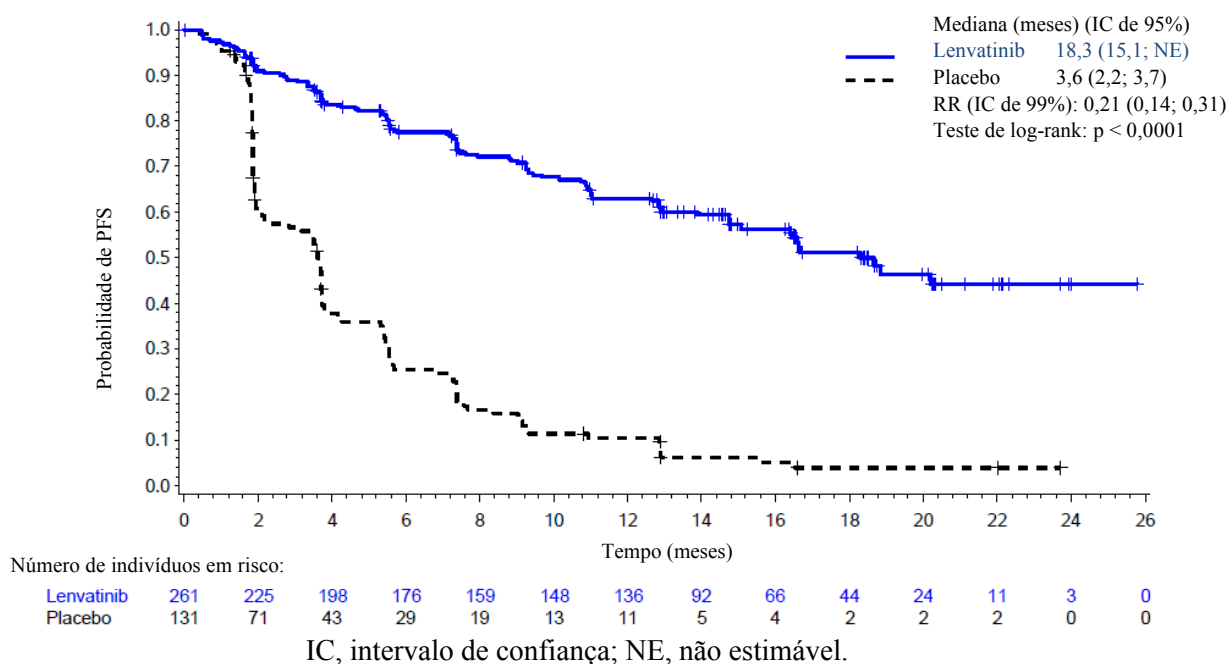
A taxa de resposta objetiva (resposta completa [CR] mais resposta parcial [PR]) por revisão radiológica independente foi significativamente ($p<0,0001$) superior no grupo tratado com lenvatinib (64,8%) do que no grupo tratado com placebo (1,5%). Quatro (1,5%) indivíduos tratados com lenvatinib atingiram uma CR e 165 indivíduos (63,2%) tiveram uma PR, enquanto que não houve indivíduos tratados com placebo com uma CR e 2 (1,5%) indivíduos tiveram uma PR.

O tempo mediano até à primeira redução da dose foi de 2,8 meses. O tempo mediano até à resposta objetiva foi de 2,0 (IC de 95%: 1,9; 3,5) meses; no entanto, entre os doentes que tiveram uma resposta completa ou parcial ao lenvatinib, observou-se que 70,4% desenvolveram a resposta ao fim de 30 dias de tratamento ou durante esse período de tempo, com uma dose 24 mg.

A análise da sobrevida global foi dificultada pelo facto de os indivíduos tratados com placebo, com confirmação de progressão da doença, terem a opção de passar para o lenvatinib sem ocultação. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre os grupos de tratamento na altura da análise primária da eficácia (RR=0,73; IC de 95%: 0,50; 1,07; $p=0,1032$). A sobrevida global (OS) mediana não tinha sido atingida no grupo do lenvatinib nem no grupo do placebo que cruzou.

Tabela 7 Resultados de eficácia nos doentes com CDT		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Sobrevida sem progressão (PFS)^a		
Número de progressões ou mortes (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
PFS mediana em meses (IC de 95%)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Razão de risco (IC de 99%) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
Valor de p^b	<0,0001	
Doentes que receberam 0 terapêuticas anteriores dirigidas ao VEGF/VEGFR (%)		
Número de progressões ou mortes	195 (74,7)	104 (79,4)
PFS mediana em meses (IC de 95%)	76	88
PFS mediana em meses (IC de 95%)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Razão de risco (IC de 95%) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Doentes que receberam 1 terapêutica anterior dirigida ao VEGF/VEGFR (%)		
Número de progressões ou mortes	66 (25,3)	27 (20,6)
PFS mediana em meses (IC de 95%)	31	25
PFS mediana em meses (IC de 95%)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Razão de risco (IC de 95%) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Taxa de resposta objetiva^a		
Número de respondedores objetivos (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC de 95%)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
Valor de p^b	<0,0001	
Número de respostas completas	4	0
Número de respostas parciais	165	2
Tempo mediano até à resposta objetiva, ^d meses (IC de 5%)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Duração da resposta, ^d meses, mediana (IC de 95%)	NE (16,8; NE)	NE (NE, NE)
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
OS mediana em meses (IC de 95%)	NE (22,0; NE)	NE (20,3; NE)
Razão de risco (IC de 95%) ^{b,c}	0,73 (0,50; 1,07)	
Valor de $p^{b,e}$	0,1032	
<p>IC, intervalo de confiança; NE, não estimável; OS, sobrevida global; PFS, sobrevida sem progressão; RPSFT (<i>rank-preserving structural failure time model</i>), modelo de falência estrutural do tempo com preservação de classes; VEGF/VEGFR, fator de crescimento endotelial vascular / recetor do fator de crescimento endotelial vascular.</p> <p>a: Revisão radiológica independente.</p> <p>b: Estratificado por região (Europa versus América do Norte versus Outras), grupo etário (≤ 65 anos de idade versus > 65 anos de idade), e terapêutica anterior dirigida ao VEGF/VEGFR (0 versus 1).</p> <p>c: Estimado através do modelo dos riscos proporcionais de Cox.</p> <p>d: Estimado utilizando o método de Kaplan-Meier; construiu-se um IC de 95% com um método generalizado de Brookmeyer e Crowley em doentes com uma melhor resposta global de resposta completa ou resposta parcial.</p> <p>e: Não ajustado para o efeito de cruzamento.</p>		

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida sem progressão – CDT



Carcinoma hepatocelular

A eficácia e segurança clínicas de lenvatinib foram avaliadas num estudo internacional, multicêntrico, sem ocultação e aleatorizado de fase 3 (REFLECT) em doentes com carcinoma hepatocelular não ressecável (HCC).

No total, foram aleatorizados 954 doentes numa razão de 1:1 para receber lenvatinib (12 mg [peso corporal no início do estudo ≥ 60 kg] ou 8 mg [peso corporal no início do estudo < 60 kg]) por via oral, uma vez por dia, ou sorafenib 400 mg por via oral, duas vezes por dia.

Os doentes foram elegíveis para participação no estudo se tivessem um estado da função hepática Child-Pugh de classe A e Estado de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ou 1. Foram excluídos os doentes que receberam previamente terapêutica sistémica anticancerígena para HCC avançado/não ressecável ou qualquer terapêutica anti-VEGF anterior. As lesões alvo tratadas previamente com radioterapia ou terapia locoregional tinham de apresentar evidências radiográficas de progressão da doença. Foram também excluídos os doentes com ocupação hepática $\geq 50\%$, invasão clara do canal biliar ou de um ramo principal da veia porta (Vp4) visível em imagiologia.

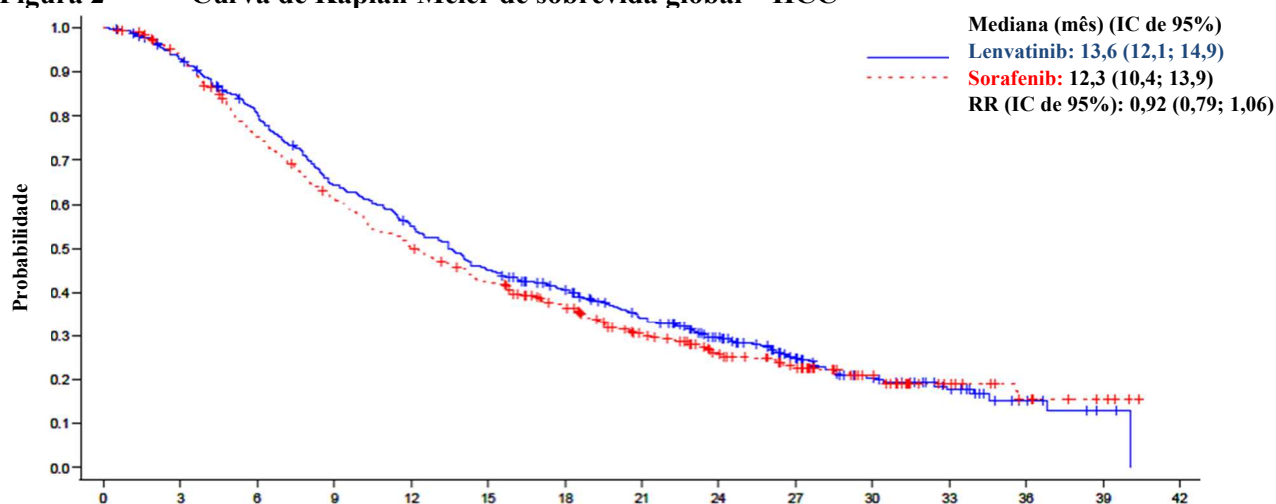
- A demografia e as características da doença no início do estudo foram semelhantes entre os grupos de lenvatinib e de sorafenib e são apresentadas em seguida para todos os 954 doentes aleatorizados:
- Idade mediana: 62 anos
- Sexo masculino: 84%
- Caucasianos: 29%, Asiáticos: 69%, Africanos ou Afro-americanos: 1,4%
- Peso corporal: < 60 kg – 31%, 60-80 kg – 50%, > 80 kg – 19%
- Estado do Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0: 63%, ECOG PS de 1: 37%
- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%
- Etiologia: Hepatite B (50%), Hepatite C (23%), álcool (6%)
- Ausência de invasão macroscópica da veia porta (MPVI): 79%
- Ausência de MPVI, disseminação tumoral extra-hepática (EHS) ou ambas: 30%

- Cirrose subjacente (confirmada por exame imagiológico independente): 75%
- Cancro Hepático Barcelona Clinic (BCLC) de estágio B: 20%; BCLC de estágio C: 80%
- Tratamentos anteriores: hepatectomia (28%), radioterapia (11%), terapêuticas locorregionais incluindo (químio)embolização transarterial (52%), ablação por radiofrequência (21%) e injeção percutânea de etanol (4%)

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a Sobrevida Global (OS). Lenvatinib demonstrou uma OS não inferior ao sorafenib, com RR = 0,92 [IC de 95% de (0,79; 1,06)] e uma OS mediana de 13,6 meses vs 12,3 meses (ver Tabela 8 e Figura 2). Os resultados para os parâmetros de avaliação secundários (PFS e ORR) são apresentados na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8 Resultados da eficácia do estudo REFLECT – HCC				
Parâmetro da eficácia	Razão de risco ^{a, b} (IC de 95%)	Valor de p ^d	Mediana (IC de 95%) ^e	
			Lenvatinib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
OS	0,92 (0,79; 1,06)	NA	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Percentagens (IC de 95%)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	NA	<0,00001	41% (36%; 45%)	12% (9%; 15%)
Data limite dos dados: 13 nov. 2016.				
a	A razão de risco (RR) refere-se a lenvatinib vs. sorafenib, com base num modelo de Cox que inclui o grupo de tratamento como fator.			
b	Estratificado por região (Região 1: Ásia-Pacífico; Região 2: Ocidental), invasão macroscópica da veia porta ou disseminação extra-hepática ou ambas (sim, não), ECOG PS (0, 1) e peso corporal (<60 kg, ≥60 kg).			
c	Os resultados baseiam-se em respostas confirmadas e não confirmadas.			
d	O valor de p refere-se ao teste da superioridade de lenvatinib vs. sorafenib.			
e	Os quartis são estimados pelo método de Kaplan-Meier e os ICs de 95% são estimados através de um método generalizado de Brookmeyer e Crowley			
f	Taxa de resposta (resposta completa ou parcial)			
g	De acordo com a revisão radiológica independente retrospectiva. A duração mediana da resposta objetiva foi de 7,3 (IC de 95% 5,6; 7,4) meses no braço de lenvatinib e de 6,2 (IC de 95% 3,7; 11,2) meses no braço de sorafenib.			

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global – HCC



	Número de indivíduos em risco:														
	Tempo (meses)														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Data limite dos dados = 13 nov. 2016.
2. Margem de não inferioridade para a razão de risco (RR: lenvatinib vs sorafenib = 1,08).
3. A mediana foi estimada através do método de Kaplan-Meier e o intervalo de confiança de 95% foi construído através de um método generalizado de Brookmeyer e Crowley.
4. A RR foi estimada através do modelo dos riscos proporcionais de Cox, utilizando o tratamento como variável independente e estratificado de acordo com fatores de estratificação IxRS. O método de Efron foi utilizado em caso de empate.
5. + = observações censuradas.

Nas análises de subgrupos de acordo com os fatores de estratificação (presença ou ausência de MPVI ou EHS ou ambas, ECOG PS 0 ou 1, PC <60 kg ou ≥60 kg e região), a RR mostrou-se consistentemente favorável a lenvatinib em comparação com sorafenib, com exceção da região Ocidental [RR de 1,08 (IC de 95% 0,82; 1,42), doentes sem EHS [RR de 1,01 (IC de 95% 0,78; 1,30)] e doentes sem MPVI, EHS ou ambas [RR de 1,05 (0,79; 1,40)]. Os resultados das análises de subgrupos devem ser interpretados com cautela.

A duração mediana do tratamento foi de 5,7 meses (Q1: 2,9, Q3: 11,1) no braço de lenvatinib e de 3,7 meses (Q1: 1,8, Q3: 7,4) no braço de sorafenib.

Nos dois braços de tratamento do estudo REFLECT, a OS mediana foi aproximadamente 9 meses maior nos indivíduos que receberam terapêutica anticancerígena após o tratamento, em comparação com aqueles que não receberam esta terapêutica. No braço de lenvatinib, a OS mediana foi de 19,5 meses (IC de 95%: 15,7; 23,0) para indivíduos que receberam terapêutica anticancerígena após o tratamento (43%) e de 10,5 meses (IC de 95%: 8,6; 12,2) para os indivíduos que não receberam esta terapêutica. No braço de sorafenib, a OS mediana foi de 17,0 meses (IC de 95%: 14,2; 18,8) para indivíduos que receberam terapêutica anticancerígena após o tratamento (51%) e de 7,9 meses (IC de 95%: 6,6; 9,7) para os indivíduos que não receberam esta terapêutica. A OS mediana foi aproximadamente 2,5 meses maior no braço de lenvatinib, em comparação com o braço de sorafenib, nos dois subconjuntos de indivíduos (com ou sem terapêutica anticancerígena após o tratamento).

Carcinoma do Endométrio

A eficácia de lenvatinib em associação com pembrolizumab foi investigada no Estudo 309, um estudo multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação e controlado com comparador ativo que incluiu doentes com CE avançado que tinham sido tratados anteriormente com, pelo menos, um regime de quimioterapia à base de platina prévio em qualquer contexto, incluindo em contextos neoadjuvantes e adjuvantes. Os participantes poderão ter recebido até 2 terapias contendo platina no total, desde que uma tenha sido administrada do contexto neoadjuvante ou adjuvante. O estudo excluiu doentes com

sarcoma endometrial (incluindo carcinosarcoma), ou doentes que tinham doença autoimune ativa ou uma condição clínica que requeria imunossupressão. A aleatorização foi estratificada por estado de reparação de um desemparelhamento de bases (MMR) (dMMR ou pMMR [não dMMR]) utilizando um teste IHC validado. O estrato pMMR foi adicionalmente estratificado pelo índice de desempenho ECOG, região geográfica e histórico de radiação pélvica. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- lenvatinib 20 mg por via oral uma vez por dia em associação com pembrolizumab 200 mg intravenoso de 3 em 3 semanas.
- escolha do investigador consistindo em doxorubicina 60 mg/m² de 3 em 3 semanas, ou paclitaxel 80 mg/m² todas as semanas, 3 semanas seguidas/1 semana de interrupção.

O tratamento continuou com lenvatinib e pembrolizumab até à progressão da doença definida nos RECIST v1.1 conforme verificada pelo comité de revisão central independente em ocultação (BICR, *Blinded Independent Central Review*), toxicidade inaceitável, ou para o pembrolizumab, um máximo de 24 meses. A administração do tratamento do estudo foi permitida para além da progressão definida pelos RECIST quando o investigador do tratamento considerou que o doente estava a ter benefício clínico e o tratamento estava a ser tolerado. Um total de 121/411 (29%) dos doentes tratados com lenvatinib e pembrolizumab receberam terapia do estudo continuada além da progressão da doença definida nos RECIST. A duração mediana da terapia pós-progressão foi de 2,8 meses. Foi realizada uma avaliação do estado do tumor de 8 em 8 semanas.

Um total de 827 doentes foram inscritos e aleatorizados para lenvatinib em associação com pembrolizumab (n=411) ou para a escolha do investigador entre doxorubicina (n=306) ou paclitaxel (n=110). As características no início do tratamento destes doentes eram: idade mediana de 65 anos (dos 30 aos 86), 50% com idade igual ou superior a 65 anos; 61% brancos, 21% asiáticos e 4% negros; ECOG PS de 0 (59%) ou 1 (41%), e 84% com estado tumoral pMMR e 16% com estado tumoral dMMR. Os subtipos histológicos foram carcinoma endometriode (60%), seroso (26%), carcinoma de células claras (6%), misto (5%), e outro (3%). Todos os 827 doentes receberam terapia sistémica prévia para CE: 69% tinha recebido uma, 28% tinha recebido duas, e 3% tinha recebido três ou mais terapias sistémicas. Trinta e sete por cento dos doentes recebeu apenas terapia prévia neoadjuvante ou adjuvante.

A duração mediana do tratamento do estudo foi de 7,6 meses (intervalo de 1 dia a 26,8 meses). A duração mediana de exposição a lenvatinib foi de 6,9 meses (intervalo de 1 dia a 26,8 meses).

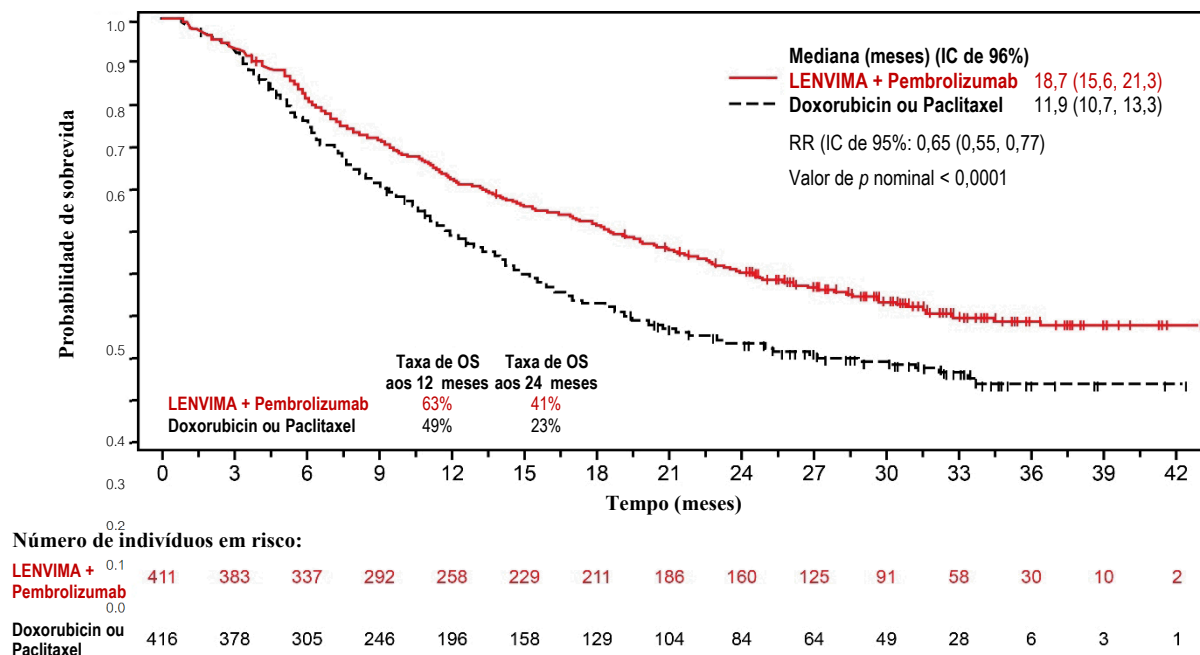
As medidas do resultado primário da eficácia foram OS e PFS (conforme aferidas pelo BICR utilizando os RECIST 1.1). As medidas do resultado secundário da eficácia incluíram ORR, conforme aferido pelo BICR utilizando os RECIST 1.1. Na análise intermédia pré-especificada, com um tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,3 a 26,9 meses), o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS e na PFS em toda a população elegível para o estudo.

Os resultados de eficácia por subgrupos MMR foram consistentes com os resultados do estudo global.

A análise final pré-especificada da OS com uma duração adicional do seguimento de cerca de 16 meses a partir da análise intermédia (total do tempo de seguimento mediano de 14,7 meses [intervalo: 0,3 a 43,0 meses]) foi realizada sem ajuste de multiplicidade. Os resultados de eficácia em toda a população elegível para o estudo estão resumidos na Tabela 9 e as curvas de Kaplan-Meier para as análises de OS final e PFS intermédia são demonstradas nas Figuras 3 e 4, respetivamente.

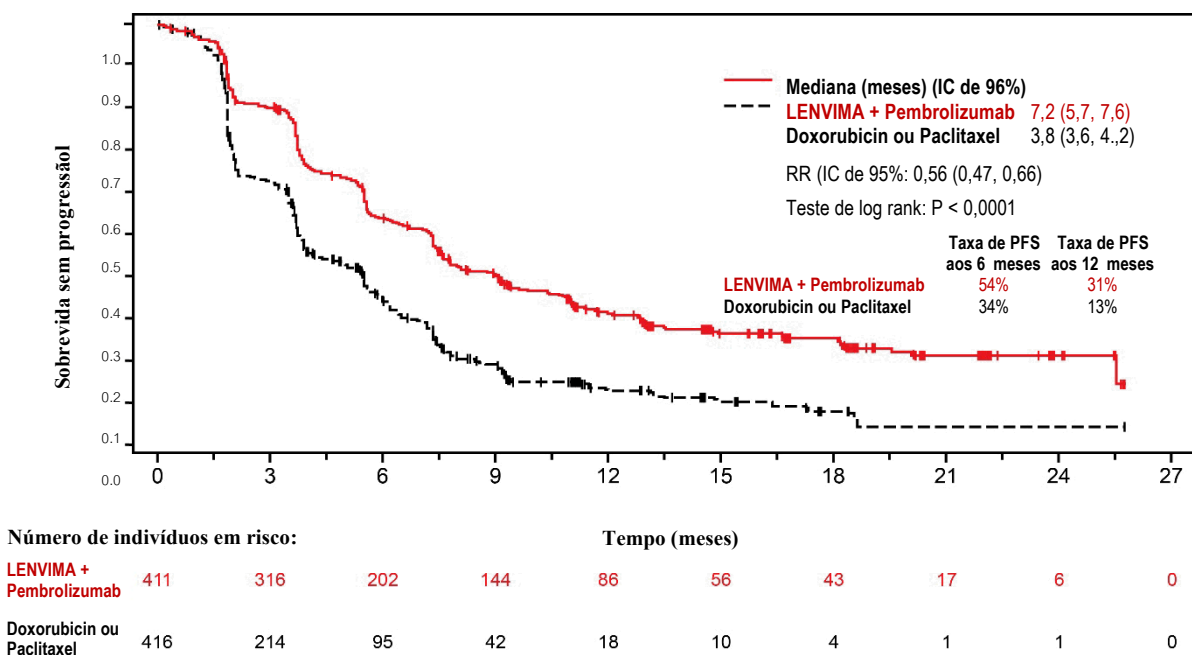
Tabela 9 Resultados de eficácia no carcinoma do endométrio no estudo 309		
Parâmetro de avaliação	LENVIMA com pembrolizumab N=411	Doxorubicina ou Paclitaxel N=416
OS		
Número (%) de doentes com acontecimento	276 (67%)	329 (79%)
Mediana em meses (IC de 95%)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Razão de risco ^a (IC de 95%)	0,65 (0,55; 0,77)	
Valor de p^b	<0,0001	
PFS^d		
Número (%) de doentes com acontecimento	281 (68%)	286 (69%)
Mediana em meses (IC de 95%)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Razão de risco ^a (IC de 95%)	0,56 (0,47; 0,66)	
Valor de p^c	<0,0001	
ORR^d		
ORR ^e (IC de 95%)	32% (27,37)	15% (11,18)
Resposta complete	7%	3%
Resposta parcial	25%	12%
Valor de p^f	<0,0001	
Duração da resposta^d		
Mediana em meses ^g (intervalo)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)
^a	Com base no modelo de regressão de Cox estratificado	
^b	Valor de p parcial nominal com base no teste de log-rank estratificado (análise final). Na análise intermédia pré-especificada da OS com um tempo de seguimento mediano de 11,4 meses (intervalo: 0,3 a 26,9 meses), foi alcançado um nível superior estatisticamente significativo para a OS, ao comparar a associação de lenvatinib e pembrolizumab com doxorubicina ou paclitaxel (RR: 0,62 [IC de 95%: 0,51, 0,75] valor de $p < 0,0001$).	
^c	Valor de p parcial com base no teste de log rank estratificado	
^d	Na análise intermédia pré-especificada	
^e	Resposta: melhor resposta objetiva conforme resposta completa ou resposta parcial confirmada	
^f	Com base no método Miettinen and Nurminen estratificado pelo índice de desempenho ECOG, região geográfica e histórico de radiação pélvica.	
^g	Com base na estimativa Kaplan-Meier	

Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global no estudo 309*



* Com base na análise final especificada no protocolo

Figura 4 Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida sem progressão no estudo 309



Prolongamento do intervalo QT

Uma dose única de 32 mg de lenvatinib não prolongou o intervalo QT/QTc com base em resultados de um estudo minucioso de QT em voluntários saudáveis, contudo, foi notificada uma maior incidência do prolongamento do intervalo QT/QTc em doentes tratados com lenvatinib do que em doentes tratados com placebo (ver secção 4.4 e secção 4.8).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com lenvatinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro

diferenciado da tireoide refratário ao iodo radioativo, carcinoma hepatocelular (HCC) e carcinoma do endométrio (CE).

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%. O lenvatinib exibiu uma boa biodisponibilidade oral no cão (70,4%) e no macaco (78,4%).

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 α 1-ácida e à γ -globulina.

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

O lenvatinib é um substrato da gp-P e da BCRP. O lenvatinib não é um substrato do OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ou da bomba de exportação de sais biliares BSEP.

Em doentes, o volume de distribuição aparente mediano (V_z/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 (V_z/F_{ss}) foi também geralmente consistente e variou entre 43,2 l a 121 l.

Biotransformação

Demonstrou-se *in vitro* que o citocromo P450 3A4 foi 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 microssomas 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 de transportadores *in vitro*

Para os seguintes transportadores, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 e BSEP, excluiu-se a inibição clinicamente relevante com base num limite de $IC_{50} > 50 \times C_{\max, \text{não ligado}}$.

O lenvatinib demonstrou atividades inibitórias mínimas ou ausência das mesmas em relação a atividades de transporte mediadas pela gp-P e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Analogamente, não se observou indução da expressão do ARNm da gp-P.

O lenvatinib demonstrou ter um efeito inibitório mínimo ou ausência do mesmo no OATP1B3 e MATE2-K. Lenvatinib apresenta uma inibição fraca do MATE1. O lenvatinib não inibiu a atividade da aldeído oxidase no citosol do fígado humano.

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). O Rac nos indivíduos com HCC e compromisso hepático ligeiro a moderado foi semelhante ao notificado para outros tumores sólidos.

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 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. Determinou-se que a ligação às proteínas do plasma observada no plasma de indivíduos com compromisso hepático é semelhante à observada nos indivíduos saudáveis correspondentes e não foi observada qualquer relação com a concentração. Ver secção 4.2 para recomendação posológica.

Não existem dados suficientes sobre doentes com HCC e Child-Pugh B (compromisso hepático moderado, 3 doentes tratados com lenvatinib no ensaio de referência) e não existem dados disponíveis

sobre doentes com HCC e Child-Pugh C (compromisso hepático grave). Lenvatinib é eliminado principalmente através do fígado e a exposição poderá ser maior nestas populações de doentes.

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).

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. Determinou-se que a ligação às proteínas do plasma observada no plasma de indivíduos com compromisso renal é semelhante à observada nos indivíduos saudáveis correspondentes e não foi observada qualquer relação com a concentração. 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, Caucasiana versus outras) não tiveram efeitos clinicamente relevantes 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; mg/m²), 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 seus 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 mg/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, 60 ou 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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.

Preparação e administração da suspensão:

- A suspensão deve ser preparada com água, sumo de maçã ou leite. Se for administrada por meio de um tubo de alimentação, a suspensão deve, nesse caso, ser preparada com água.
- Coloque a(s) cápsula(s) correspondentes à dose prescrita (até 5 cápsulas) num recipiente pequeno (com capacidade para, aproximadamente, 20 ml [4 colheres de chá]) ou numa seringa oral (20 ml); não parta nem esmague as cápsulas.
- Adicione 3 ml de líquido ao recipiente ou à seringa oral. Aguarde 10 minutos para que o invólucro da cápsula (superfície exterior) se desintegre e, em seguida, agite ou sacuda a mistura durante 3 minutos até que as cápsulas se desintegrem.
 - Se utilizar uma seringa oral, tape a seringa, retire o êmbolo e use uma segunda seringa ou um conta-gotas calibrado para adicionar o líquido à primeira seringa. Em seguida, reponha o êmbolo antes de proceder à mistura.
- Administre todo o conteúdo do recipiente ou da seringa oral. A suspensão pode ser administrada a partir do recipiente diretamente para a boca ou a partir da seringa oral diretamente para a boca ou por meio do tubo de alimentação.
- Em seguida, adicione 2 ml adicionais de líquido ao recipiente ou à seringa oral, usando uma segunda seringa ou um conta-gotas, mexa ou agite e administre. Repita este passo pelo menos duas vezes e até não haver resíduos visíveis, para garantir que toda a medicação é tomada.

Nota: a compatibilidade foi confirmada para as seringas de polipropileno e para os tubos de alimentação com um diâmetro de, pelo menos, 5 French (tubo de policloreto de vinilo ou de poliuretano), com um diâmetro de, pelo menos, 6 French (tubo de silicone) e com um diâmetro até 16 French para tubos de policloreto de vinilo, poliuretano ou silicone.

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

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

Lenvima 4 mg cápsulas

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/003

EU/1/15/1002/004

Lenvima 10 mg cápsulas

EU/1/15/1002/002

EU/1/15/1002/005

EU/1/15/1002/006

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

Data da primeira autorização: 28 de maio de 2015

Data da última renovação: 20 de maio de 2020

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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemanha

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

LENVIMA 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
60 cápsulas
90 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemanha

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

EU/1/15/1002/001 (Embalagem de 30 cápsulas)
EU/1/15/1002/003 (Embalagem de 60 cápsulas)
EU/1/15/1002/004 (Embalagem de 90 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LENVIMA 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

LENVIMA 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**

LENVIMA 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
60 cápsulas
90 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemanha

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

EU/1/15/1002/002 (Embalagem de 30 cápsulas)
EU/1/15/1002/005 (Embalagem de 60 cápsulas)
EU/1/15/1002/006 (Embalagem de 90 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

LENVIMA 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

LENVIMA 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

LENVIMA 4 mg cápsulas
LENVIMA 10 mg cápsulas
lenvatinib

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é LENVIMA e para que é utilizado

O que é LENVIMA

LENVIMA é um medicamento que contém a substância ativa lenvatinib. É utilizado sem outros medicamentos para tratar o cancro da tiroide progressivo ou avançado em adultos quando o tratamento com iodo radioativo não ajudou a travar a doença.

LENVIMA também pode ser utilizado sem outros medicamentos para tratar o cancro do fígado (*carcinoma hepatocelular*) em adultos que não foram tratados anteriormente com outro medicamento anticancerígeno que viaje pela circulação sanguínea. LENVIMA é administrado aos doentes quando o cancro do fígado alastrou ou não pode ser extraído por cirurgia.

LENVIMA também pode ser utilizado em conjunto com outro medicamento anticancerígeno denominado pembrolizumab para tratar cancro avançado do revestimento do útero (*carcinoma do endométrio*) em adultos cujo cancro se tenha disseminado, depois de ter sido tratado anteriormente com outro medicamento anticancerígeno, que percorra a circulação sanguínea e não possa ser extraído por cirurgia ou por radioterapia.

Como atua LENVIMA

LENVIMA 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 e as ajudam a crescer. Estas proteínas podem apresentar-se em elevadas quantidades nas células cancerosas e, ao bloquear a sua ação, LENVIMA pode atrasar a velocidade com que as células cancerosas se multiplicam e o tumor cresce, e ajudar a cortar o fornecimento de sangue de que o cancro precisa.

2. O que precisa de saber antes de tomar LENVIMA

Não tome LENVIMA

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar LENVIMA se:

- tiver a tensão arterial alta
- for uma mulher com potencial para engravidar (ver a secção abaixo sobre Contraceção, gravidez e amamentação)
- 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 LENVIMA se tiver um grande procedimento cirúrgico agendado, uma vez que LENVIMA pode afetar a cicatrização de feridas. A administração de LENVIMA 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 formação de canais anormais (conhecidas por fístulas) entre órgãos diferentes no corpo ou de um órgão para a pele
- tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.
- tiver ou tiver tido dores na boca, nos dentes e/ou maxilares, inchaço ou feridas dentro da boca, dormência ou uma sensação de peso no maxilar ou afrouxamento de um dente. Poderá ser aconselhado(a) a fazer um exame dentário completo antes de iniciar a toma de LENVIMA, pois foram relatados danos ósseos no maxilar (osteonecrose) em doentes tratados com LENVIMA. Se necessitar de fazer um tratamento dentário invasivo ou uma cirurgia dentária, avise o seu dentista de que está a ser tratado(a) com LENVIMA, nomeadamente se também estiver a receber, ou tiver recebido, injeções de bisfosfonatos (usados para tratar ou prevenir problemas ósseos).
- estiver a receber ou tiver recebido alguns medicamentos usados para tratar a osteoporose (medicamentos antirreabsortivos) ou medicamentos oncológicos que alteram a formação de vasos sanguíneos (os denominados inibidores da angiogénese), pois o risco de danos ósseos no maxilar pode aumentar.

Antes de tomar LENVIMA, o seu médico poderá efetuar alguns exames, por exemplo, verificar a sua tensão arterial e a função do seu fígado ou rins e ver se tem níveis baixos de sal e níveis elevados de hormona de estimulação da tiroide no seu sangue. O seu médico irá conversar consigo sobre os resultados destes exames e decidir se poderá receber LENVIMA. Poderá precisar de fazer tratamento adicional com outros medicamentos, tomar uma dose mais baixa de LENVIMA ou ter um cuidado adicional devido a um aumento do risco de efeitos indesejáveis.

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e LENVIMA

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 plantas 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.

- Se tiver potencial para engravidar, utilize contraceção altamente eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento e durante pelo menos um mês após o fim do tratamento. Uma vez que se desconhece se LENVIMA pode reduzir o efeito da pílula contracetiva oral, caso este seja o seu método de contraceção normal, deve assegurar-se que acrescenta também um método de barreira, tal como o diafragma ou preservativos, se tiver relações sexuais durante o tratamento com LENVIMA.
- Não tome LENVIMA se estiver a planear engravidar durante o seu tratamento. Isto porque pode prejudicar gravemente o seu bebé.
- Se ficar grávida enquanto estiver a fazer o tratamento com LENVIMA, 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 LENVIMA. Isto porque o medicamento passa para o leite humano e pode prejudicar gravemente o seu bebé a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

3. Como tomar LENVIMA

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

Quanto é que deve tomar

Cancro da tiroide

- A dose recomendada de LENVIMA é habitualmente de 24 mg uma vez por dia (2 cápsulas de 10 mg e 1 cápsula de 4 mg).
- Se tiver problemas de fígado ou de rins graves a dose recomendada é de 14 mg uma vez por dia (1 cápsula de 10 mg e 1 cápsula de 4 mg).
- O seu médico pode diminuir a sua dose se tiver problemas com efeitos indesejáveis

Cancro do fígado

- A dose recomendada de LENVIMA depende do seu peso corporal quando começa o tratamento. A dose é habitualmente de 12 mg uma vez por dia (3 cápsulas de 4 mg) se pesar 60 kg ou mais e de 8 mg uma vez por dia (2 cápsulas de 4 mg) se pesar menos de 60 kg
- O seu médico poderá reduzir a dose se tiver problemas com os efeitos indesejáveis.

Cancro do útero

- A dose recomendada de LENVIMA é de 20 mg uma vez por dia (2 cápsulas de 10 mg), em associação com pembrolizumab. O pembrolizumab é administrado pelo seu médico como uma injeção na sua veia, de 200 mg de 3 em 3 semanas, ou de 400 mg de 6 em 6 semanas.
- O seu médico poderá reduzir a sua dose se tiver problemas com efeitos indesejáveis.

Tomar este medicamento

- Pode tomar as cápsulas com ou sem alimentos.
- Não abra as cápsulas para evitar a exposição ao conteúdo da cápsula.
- Engula as cápsulas inteiras com água. Se não conseguir engolir as cápsulas inteiras, é possível preparar uma mistura líquida com água, sumo de maçã ou leite. A mistura líquida pode ser dada pela boca ou através de um tubo de alimentação. Se for dada através de um tubo de alimentação, a mistura líquida deve, nesse caso, ser preparada com água. Se não for usada no momento da preparação, a mistura líquida pode ser conservada num recipiente com tampa e deve ser refrigerada entre 2 °C e 8 °C durante 24 horas, no máximo. Agite a mistura líquida durante

30 segundos depois de a retirar do frigorífico. Se não for usada no prazo de 24 horas após a preparação, a mistura líquida deve ser eliminada.

Preparação e administração da mistura líquida:

- Coloque a(s) cápsula(s) correspondentes à dose prescrita (até 5 cápsulas) num recipiente pequeno (com capacidade para, aproximadamente, 20 ml [4 colheres de chá]) ou numa seringa oral (20 ml); não parta nem esmague as cápsulas.
 - Adicione 3 ml de líquido ao recipiente ou à seringa oral. Aguarde 10 minutos para que o invólucro da cápsula (superfície exterior) se desintegre e, em seguida, agite ou sacuda a mistura durante 3 minutos até que as cápsulas estejam completamente dissolvidas.
 - Se a mistura líquida for preparada numa seringa oral, tape a seringa, retire o êmbolo e use uma segunda seringa ou um conta-gotas de medicamento para adicionar o líquido à primeira seringa. Em seguida, reponha o êmbolo antes de proceder à mistura.
 - Beba a mistura líquida a partir do recipiente ou use uma seringa oral para colocar diretamente na boca ou através de um tubo de alimentação.
 - Em seguida, adicione 2 ml adicionais de líquido ao recipiente ou à seringa oral, usando uma segunda seringa ou um conta-gotas, mexa ou agite e tome a mistura líquida. Repita este passo pelo menos duas vezes e até não haver resíduos visíveis da mistura, para garantir que toda a medicação é tomada.
- Tome as cápsulas mais ou menos à mesma hora todos os dias.

Durante quanto tempo deverá tomar LENVIMA

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

Se tomar mais LENVIMA do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar LENVIMA

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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se detetar qualquer um dos efeitos indesejáveis 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.
- pele amarela ou cor amarelada na parte branca dos olhos (icterícia) ou sonolência, confusão, dificuldades de concentração – estes sintomas podem ser sinais de problemas no fígado.
- diarreia, enjoos e vômitos (náuseas e vômitos) – estes são efeitos indesejáveis 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 indesejáveis.
- dores na boca, nos dentes e/ou maxilares, inchaço ou feridas dentro da boca, dormência ou uma sensação de peso no maxilar ou afrouxamento de um dente – estes podem ser sinais de danos ósseos no maxilar (osteonecrose).

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

Os seguintes efeitos indesejáveis poderão ocorrer com este medicamento quando administrado isoladamente :

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

- tensão arterial alta ou baixa
- perda de apetite ou perda de peso
- enjoos (náuseas) 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 sangramento, tais como, sangue na urina, formação de nódos negros, sangrar das gengivas ou da parede dos intestinos)
- dificuldade em dormir
- alterações nas análises das proteínas na urina (elevadas) e infeções urinárias (aumento da frequência urinária ou dor ao urinar)
- dor de cabeça
- dor nas costas
- vermelhidão, dor e inchaço da pele nas mãos e pés (eritrodisestesia palmo-plantar)
- tiróide pouco ativa (cansaço, aumento de peso, obstipação, sentir frio, pele seca)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para os níveis de potássio (baixos) e níveis de cálcio (baixos)
- diminuição no número de glóbulos brancos
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função do fígado
- níveis baixos de plaquetas no sangue que podem levar à formação de nódos negros e dificuldade na cicatrização de feridas
- alterações nos resultados das análise ao sangue para magnésio no sangue (baixo), colesterol (alto) e hormona de estimulação da tiroide (elevada)
- alterações nos resultados das análises de sangue para a função dos rins e insuficiência renal
- aumento da lipase e da amilase (enzimas envolvidas na digestão)

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
- insuficiência no fígado
- sonolência, confusão, dificuldades de concentração, perda da consciência – estes podem ser sinais de insuficiência no fígado
- indisposição
- inflamação da vesícula biliar
- acidente vascular cerebral
- fistula anal (um pequeno canal que se forma entre o ânus e a pele que o rodeia)

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 (enfarte esplénico)
- inflamação do pâncreas
- problemas na cicatrização de feridas
- danos ósseos no maxilar (osteonecrose)
- inflamação do cólon (colite)
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais

Desconhecido (os seguintes efeitos indesejáveis têm sido notificados desde a comercialização de LENVIMA mas a frequência com que ocorrem é desconhecida)

- outros tipos de fistulas (uma ligação anormal entre órgãos diferentes no corpo ou entre 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
- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).

Os seguintes efeitos indesejáveis poderão ocorrer com este medicamento quando administrado em associação com pembrolizumab:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- alterações nos resultados das análises à urina para proteínas (elevados) e infeções urinárias (aumento da frequência urinária e dor ao urinar)
- níveis baixos de plaquetas no sangue que podem levar à formação de nódos negros e dificuldade na cicatrização de feridas
- diminuição no número de glóbulos brancos
- diminuição no número de glóbulos vermelhos
- tiroide pouco ativa (cansaço, aumento de peso, prisão de ventre, sentir frio, pele seca) e alterações nos resultados das análises ao sangue para a hormona de estimulação da tiroide (elevada)
- tiroide demasiado ativa (os sintomas podem incluir frequência cardíaca rápida, suores e perda de peso)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para níveis de cálcio (baixos)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para níveis de potássio (baixos)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para níveis de colesterol (elevados)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para níveis de magnésio (baixos)

- perda de apetite ou perda de peso
- tonturas
- dor de cabeça
- dor nas costas
- boca seca, dolorosa ou inflamada, sensação de sabor estranho
- hemorragia (mais frequentemente sangrar do nariz, mas também outros tipos de hemorragias, tais como, sangue na urina, formação de nódulos negros, sangrar das gengivas ou da parede dos intestinos)
- tensão arterial alta
- rouquidão
- enjoos (náuseas) e vômitos, prisão de ventre, diarreia, dor no abdômen
- aumento na amilase (enzima envolvida na digestão)
- aumento na lipase (enzima envolvida na digestão)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função do fígado
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função do rim
- vermelhidão, dor e inchaço da pele nas mãos e pés (eritrodisestesia palmo-plantar)
- erupção na pele
- dor nas articulações ou músculos
- sentir-se muito cansado ou fraco
- inchaço das pernas

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- perda de líquidos corporais (desidratação)
- dificuldade em dormir
- palpitações do coração
- tensão arterial baixa
- coágulos de sangue nos pulmões (dificuldade em respirar, dor no peito)
- inflamação do pâncreas sensação de enfiamento ou gases nos intestinos
- indigestão
- inflamação da vesícula biliar
- perda de cabelo
- insuficiência renal
- indisposição
- inflamação do cólon (colite)
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- dor de cabeça, confusão, convulsões e alterações da visão
- sinais de um acidente vascular cerebral, incluindo 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
- pequeno acidente vascular cerebral
- sinais de um problema no coração, incluindo 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
- dificuldade grave em respirar e dores no peito, provocadas por uma fuga de ar dos seus pulmões para o seu peito que impede o enchimento dos pulmões
- pequeno acidente vascular cerebral
- infeção ou irritação dolorosa próximo do ânus
- fístula anal (um pequeno canal que se forma entre o ânus e a pele que o rodeia)
- insuficiência hepática ou sinais de danos no fígado, incluindo pele amarela ou amarelecimento da parte branca dos olhos (icterícia) ou tontura, confusão, falta de concentração
- pele seca, espessamento e comichão na pele
- problemas na cicatrização de feridas

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar LENVIMA

- 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 em cada 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 LENVIMA

- A substância ativa é o lenvatinib.
 - LENVIMA 4 mg cápsulas: - Cada cápsula contém 4 mg de lenvatinib (na forma de mesilato).
 - LENVIMA 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 LENVIMA e conteúdo da embalagem

- A cápsula de 4 mg consiste num 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.
- A cápsula de 10 mg consiste num 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, 60 ou 90 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

България

Ewopharma AG
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel.: +372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel.: +370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel.: +40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel.:+371 67450497

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.