

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisplyx 4 mg cápsulas
Kisplyx 10 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kisplyx 4 mg cápsulas

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

Kisplyx 10 mg cápsulas

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Kisplyx 4 mg cápsulas

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

Kisplyx 10 mg cápsulas

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kisplyx é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma das células renais (CCR) avançado:

- em associação com pembrolizumab, como tratamento de primeira linha (ver secção 5.1)
- em associação com everolímus após uma terapêutica dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) anterior (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Kisplyx em combinação com pembrolizumab como tratamento de primeira linha

A dose recomendada de lenvatinib é de 20 mg (duas cápsulas de 10 mg) por via oral, uma vez por dia, em associação com pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos. A dose diária de lenvatinib deverá ser modificada conforme necessário, de acordo com o plano de monitorização da dose/toxicidade. O

tratamento com lenvatinib deverá continuar até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável. O tratamento com pembrolizumab deverá continuar até à progressão da doença, até ocorrer toxicidade inaceitável, ou até à duração máxima do tratamento, conforme especificado para o pembrolizumab.

Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para o pembrolizumab para obter as informações completas da dose do pembrolizumab.

Kisplyr em combinação com everolimus como tratamento de segunda linha

A dose diária recomendada de lenvatinib é de 18 mg (uma cápsula de 10 mg e duas cápsulas de 4 mg), por via oral, uma vez por dia em associação com 5 mg de everolimus uma vez por dia. A dose diária de lenvatinib e, se necessário, de everolimus deverá ser modificada conforme necessário, de acordo com o plano de monitorização da dose/toxicidade.

Consulte o RCM para o everolimus para obter as informações completas de dose do everolimus.

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

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

Ajuste da dose e descontinuação para lenvatinib

A gestão das reações adversas poderá exigir a interrupção, ajuste ou descontinuação da terapêutica de 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 haver uma melhoria da reação para grau 0 a 1 ou para os valores no início do tratamento.

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

No caso de toxicidades que se pensa estarem relacionadas com o lenvatinib (ver tabela 2), ao haver 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^a

| | Dose de lenvatinib em associação com pembrolizumab | Dose de lenvatinib em associação com everolimus |
|--------------------------|---|---|
| Dose diária recomendada | 20 mg por via oral uma vez por dia (duas cápsulas de 10 mg) | 18 mg por via oral uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg + duas cápsulas de 4 mg) |
| Primeira redução da dose | 14 mg por via oral uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg + uma cápsula de 4 mg) | 14 mg por via oral uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg + uma cápsula de 4 mg) |
| Segunda redução da dose | 10 mg por via oral uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg) | 10 mg por via oral uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg) |
| Terceira redução da dose | 8 mg por via oral uma vez por dia (duas cápsulas de 4 mg) | 8 mg por via oral uma vez por dia (duas cápsulas de 4 mg) |

^a Estão disponíveis dados limitados para doses abaixo de 8 mg

Quando utilizados em combinação com pembrolizumab, um ou ambos os medicamentos devem ser interrompidos conforme apropriado. Lenvatinib deve ser interrompido, a dose reduzida ou descontinuado, conforme apropriado. Interromper ou descontinuar o pembrolizumab de acordo com as instruções no RCM para o pembrolizumab. Não são recomendadas reduções de dose para pembrolizumab.

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

No caso de toxicidades que se pensa estarem relacionadas tanto com o lenvatinib como com o everolimus, deve reduzir-se o lenvatinib (ver tabela 1) antes de se reduzir o everolimus.

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

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

Tabela 2 Reações adversas que exigem modificação da dose de lenvatinib

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

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

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

Populações especiais

Para informações sobre experiência clínica com o tratamento de associação de lenvatinib e pembrolizumab, ver secção 4.8.

Os doentes com idade > 65 anos, com hipertensão no início do estudo ou com compromisso renal parecem ter tolerabilidade reduzida ao lenvatinib (ver secção 4.8).

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

Todos os doentes, com exceção daqueles com compromisso hepático ou renal grave (ver abaixo), devem iniciar o tratamento com a dose diária recomendada de 20 mg de lenvatinib com pembrolizumab ou 18 mg de lenvatinib com 5 mg de everolímus tomados uma vez por dia, conforme indicado, após a qual a dose deverá ser novamente ajustada com base na tolerabilidade individual.

Doentes com hipertensão

A tensão arterial deverá ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinib, e deverá ser regularmente monitorizada durante o tratamento (ver secções 4.4 e 4.8).

Doentes com compromisso hepático

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 tomada 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. A associação só deve ser utilizada em doentes com compromisso hepático grave se os benefícios esperados superarem os riscos (ver secção 4.8).

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

Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose inicial com base na função renal em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Nos doentes com compromisso renal grave, a dose inicial recomendada é de 10 mg de lenvatinib tomados uma vez por dia. Consulte o RCM para pembrolizumab ou everolímus para a dose em doentes com compromisso hepático. 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).

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

A segurança e eficácia de lenvatinib em crianças com 2 a <18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. 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).

Origem étnica

Não é necessário um ajuste da dose inicial com base na raça (ver secção 5.2). Os dados existentes atualmente são descritos na secção 4.8.

Peso corporal inferior a 60 kg

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial com base no peso corporal. Estão disponíveis dados limitados sobre o tratamento com lenvatinib em associação com everolímus em doentes com um peso corporal inferior a 60 kg com CCR (ver secção 4.8).

Índice de desempenho

Os doentes com um índice de desempenho do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 2 ou superior foram excluídos do Estudo do CCR (ver secção 5.1). Os doentes com um KPS (Índice de Karnofsky) <70 foram excluídos do Estudo 307 (CLEAR). O benefício-risco nestes doentes não foi avaliado.

Modo de administração

Lenvatinib destina-se à via oral. As cápsulas devem ser tomadas por volta da mesma hora todos os dias, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). 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.

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 dissecção da aorta. A deteção precoce e a monitorização eficaz da hipertensão são importantes para minimizar a necessidade de interrupções e reduções da dose de lenvatinib. Os agentes anti-hipertensores devem ser iniciados assim que se confirmar uma elevação da TA. A TA deve ser monitorizada após 1 semana de tratamento com lenvatinib, depois de 2 em 2 semanas durante os primeiros 2 meses, e mensalmente daí em diante. A escolha do tratamento anti-hipertensor deve ser individualizada às circunstâncias clínicas do doente e deve seguir a prática médica padrão. Nos doentes anteriormente normotensos, deve iniciar-se monoterapia com uma das classes de anti-hipertensores quando se observar elevação da TA. Nos doentes que já estejam a tomar medicamentos anti-hipertensores, a dose do agente atual pode ser aumentada, se apropriado, ou então deve adicionar-se um ou mais agentes de uma classe diferente de anti-hipertensores. Quando necessário, controlar a hipertensão conforme recomendado na tabela 3.

Tabela 3 Gestão recomendada da hipertensão

| Nível de tensão arterial (TA) | Ação recomendada |
|---|---|
| TA sistólica ≥ 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.

Mulheres com potencial para engravidar

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

Proteinúria

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

Insuficiência e compromisso renal

Foram notificados compromisso renal e insuficiência renal em doentes tratados com lenvatinib (ver secção 4.8). O principal fator de risco identificado foi a desidratação e/ou hipovolemia devido a toxicidade gastrointestinal. A toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente controlada por forma a reduzir o risco de se desenvolver compromisso renal ou insuficiência renal. Deve tomar-se precaução em doentes a receberem agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona dado haver um risco potencialmente superior de insuficiência renal aguda com o tratamento de associação. Pode ser necessário proceder-se a interrupção, ajuste ou descontinuação da dose (ver secção 4.2).

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

Disfunção cardíaca

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

Hepatotoxicidade

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

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

Tromboembolismos arteriais

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

Hemorragia

Ocorreram hemorragias graves relacionadas com tumores, incluindo acontecimentos hemorrágicos fatais em ensaios clínicos e as mesmas foram notificadas na experiência pós-comercialização (ver secção 4.8). Na vigilância pós-comercialização, observaram-se com maior frequência hemorragias graves e fatais da artéria carótida em doentes com carcinoma anaplásico da tiroide (CAT) do que no CDT ou noutros tipos de tumores. O grau de invasão/infiltração tumoral dos vasos sanguíneos importantes (p. ex. artéria carótida) deve ser tido em consideração dado o potencial risco de hemorragia grave associado à redução/necrose tumoral após a terapêutica com lenvatinib. Alguns casos de hemorragia ocorreram secundariamente à redução do tumor e à formação de fístulas, p. ex. fístulas traqueo-esofágicas. Foram notificados casos de hemorragias intracranianas fatais em alguns doentes com ou sem metástases cerebrais. Também foram notificadas hemorragias em sítios que não o cérebro (p. ex. traqueia, intra-abdominal, pulmão).

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

Perfuração gastrointestinal e formação de fistula

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

Fístula não gastrointestinal

Os doentes podem apresentar um risco aumentado de desenvolverem fístulas quando tratados com lenvatinib. Foram observados casos de formação ou de aumento de fístulas que envolvem outras áreas do corpo para além do estômago ou os intestinos, tanto em ensaios clínicos como na experiência pós-comercialização (p. ex. fístulas da traqueia, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutâneas, do trato genital feminino). Adicionalmente, foi notificado pneumotórax com e sem evidência clara de fístula broncopulmonar. Algumas notificações de fístula e pneumotórax ocorreram associadas a necrose ou

regressão tumoral. Uma cirurgia anterior e radioterapia podem ser fatores que contribuem para o risco. As metástases pulmonares podem também aumentar o risco de pneumotórax. O lenvatinib não deve ser iniciado em doentes com fístulas para evitar o agravamento e o lenvatinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com envolvimento do trato esofágico ou traqueobrônquico e com qualquer fístula de grau 4 (ver secção 4.2); a informação existente sobre a interrupção ou redução da dose no tratamento de outros acontecimentos é limitada, mas foi observado agravamento em alguns casos e deve tomar-se precaução. O lenvatinib poderá afetar de forma adversa o processo de cicatrização de feridas tal como acontece com outros agentes da mesma classe.

Prolongamento do intervalo QT

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

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

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

Foi notificado 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 o estado eutiroideo.

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.

Diarreia

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

Complicações na cicatrização de feridas

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

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 muito 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).

Síndrome de lise tumoral (SLT)

O lenvatinib pode causar SLT, que pode ser fatal. Os fatores de risco para SLT incluem, mas não se limitam a carga tumoral elevada, compromisso renal preexistente e desidratação. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados conforme clinicamente indicado, devendo considerar-se a hidratação profilática.

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.

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. Adicionalmente, em doentes com CCR, a farmacocinética do lenvatinib não foi afetada, de forma significativa, pela administração concomitante de everolimus.

Efeito do lenvatinib noutros medicamentos

Substratos do CYP3A4

Um estudo clínico sobre a interação fármaco-fármaco (DDI, *drug-drug interaction*) em doentes com cancro demonstrou que as concentrações plasmáticas de midazolam (um substrato sensível do CYP3A e gp-P) não foram alterados na presença de lenvatinib. Adicionalmente, em doentes com CCR, a farmacocinética do everolimus não foi afetada, de forma significativa, pela administração concomitante de lenvatinib. Consequentemente, não se antecipa qualquer interação fármaco-fármaco significativa entre lenvatinib e outros substratos do CYP3A4/gp-P.

Contraceptivos orais

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do lenvatinib baseia-se em dados combinados de 497 doentes com CCR tratados com lenvatinib em associação com o pembrolizumab, incluindo o Estudo 307 (CLEAR); dados combinados de 623 doentes com CCR tratados com lenvatinib em associação com o everolimus; 458 doentes com CDT e 496 doentes com CHC tratados com lenvatinib em monoterapia.

Lenvatinib em associação com pembrolizumab no CCR

O perfil de segurança do lenvatinib em associação com pembrolizumab baseia-se em dados de 497 doentes com CCR. As reações adversas mais frequentemente notificadas (que ocorreram em $\geq 30\%$ dos doentes) foram diarreia (61,8%), hipertensão (51,5%), fadiga (47,1%), hipotireoidismo (45,1%), perda de apetite (42,1%), náuseas (39,6%), estomatite (36,6%), proteinúria (33,0%), disfonia (32,8%) e artralgia (32,4%).

As reações adversas graves (grau ≥ 3) mais frequentes ($\geq 5\%$) foram hipertensão (26,2%), aumento da lipase (12,9%), diarreia (9,5%), proteinúria (8,0%), aumento da amilase (7,6%), perda de peso (7,2%) e fadiga (5,2%).

A descontinuação de lenvatinib, pembrolizumab, ou ambos, devido a uma reação adversa ocorreu em 33,4% dos doentes; 23,7% do lenvatinib e 12,9% de ambos os medicamentos. As reações adversas mais frequentes ($\geq 1\%$) que levaram à descontinuação de lenvatinib, pembrolizumab, ou ambos, foram enfarte do miocárdio (2,4%), diarreia (2,0%), proteinúria (1,8%) e erupção cutânea (1,4%). As reações adversas que mais frequentemente levaram à descontinuação de lenvatinib ($\geq 1\%$) foram enfarte do miocárdio (2,2%), proteinúria (1,8%) e diarreia (1,0%).

As interrupções de dose de lenvatinib, pembrolizumab, ou ambos, devido a uma reação adversa ocorreram em 80,1% dos doentes; o lenvatinib foi interrompido em 75,3% e ambos os medicamentos em 38,6% dos doentes. A dose do lenvatinib foi reduzida em 68,4% dos doentes. As reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$) resultantes da redução da dose ou interrupção do lenvatinib foram diarreia (25,6%), hipertensão (16,1%), proteinúria (13,7%), fadiga (13,1%), perda de apetite (10,9%), síndrome de eritrodismetria palmo-plantar (PPE) (10,7%), náuseas (9,7%), astenia (6,6%), estomatite (6,2%), aumento da lipase (5,6%) e vômitos (5,6%).

Lenvatinib em associação com everolimus no CCR

O perfil de segurança do lenvatinib em associação com o everolimus baseia-se em dados de 623 doentes.

As reações adversas mais frequentemente notificadas (que ocorreram em $\geq 30\%$ dos doentes) foram diarreia (69,0%), fadiga (41,9%), hipertensão (41,7%), perda de apetite (41,6%), estomatite (40,6%), náuseas (38,8%), proteinúria (34,2%), vômitos (32,7%) e perda de peso (31,3%).

As reações adversas graves (grau ≥ 3) mais frequentes ($\geq 5\%$) foram hipertensão (19,3%), diarreia (13,8%), proteinúria (8,8%), fadiga (7,1%), perda de apetite (6,3%) e perda de peso (5,8%).

A descontinuação de lenvatinib, everolimus, ou ambos, devido a uma reação adversa ocorreu em 27,0% dos doentes; 21,7% do lenvatinib e 18,7% de ambos os medicamentos. As reações adversas mais frequentes ($\geq 1\%$) que levaram à descontinuação de lenvatinib, everolimus, ou ambos, foram proteinúria (2,7%), diarreia (1,0%) e perda de apetite (1,0%). A reação adversa que mais frequentemente levou à descontinuação de lenvatinib ($\geq 1\%$) foi proteinúria (2,1%).

As interrupções de dose de lenvatinib, everolimus, ou ambos, devido a uma reação adversa ocorreram em 82,2% dos doentes; nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, o lenvatinib foi interrompido em 74,3% e ambos os medicamentos em 71,9% dos doentes. As reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$) resultantes da redução da dose ou interrupção do lenvatinib foram diarreia (30,4%), fadiga (15,3%), proteinúria (14,7%), perda de apetite (13,4%), estomatite (13,2%), náuseas (10,9%), vômitos (10,2%), hipertensão (9,2%), astenia (7,9%), diminuição da contagem de plaquetas (5,7%) e perda de peso (5,1%).

Lista tabelada de reações adversas

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

As frequências são 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, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4 Reações adversas notificadas em doentes tratados com lenvatinib[§]

| Classes de sistemas de órgãos (Terminologia MedDRA) | Lenvatinib em monoterapia | Associação com everolímus | Associação com pembrolizumab |
|---|---|---|---|
| Infeções e infestações | | | |
| Muito frequentes | Infeção do trato urinário | | |
| Frequentes | | Infeção do trato urinário | Infeção do trato urinário |
| Pouco frequentes | Abcesso do períneo | Abcesso do períneo | Abcesso do períneo |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | |
| Muito frequentes | Trombocitopenia [‡] Linfopenia [‡] Leucopenia [‡] Neutropenia [‡] | Trombocitopenia [‡] Linfopenia [‡] Leucopenia [‡] Neutropenia [‡] | Trombocitopenia [‡] Linfopenia [‡] Leucopenia [‡] Neutropenia [‡] |
| Pouco frequentes | Enfarte esplênico | | |
| Doenças endócrinas | | | |
| Muito frequentes | Hipotireoidismo* Aumento da hormona de estimulação da tiroide no sangue* [‡] | Hipotireoidismo* Aumento da hormona de estimulação da tiroide no sangue* [‡] | Hipotireoidismo* Aumento da hormona de estimulação da tiroide no sangue* [‡] |
| Frequentes | | | Insuficiência suprarrenal |
| Pouco frequentes | Insuficiência suprarrenal | Insuficiência suprarrenal | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | | |
| Muito frequentes | Hipocalcemia* [‡] Hipocaliemia [‡] Hipomagnesemia [‡] Hipercolesterolemia [‡] Perda de peso Perda de apetite | Hipocalcemia [‡] Hipocaliemia [‡] Hipomagnesemia [‡] Hipercolesterolemia* [‡] Perda de peso Perda de apetite | Hipocalcemia [‡] Hipocaliemia [‡] Hipomagnesemia [‡] Hipercolesterolemia* [‡] Perda de peso Perda de apetite |
| Frequentes | Desidratação | Desidratação | Desidratação |
| Raros | Síndrome de lise tumoral [†] | Síndrome de lise tumoral [†] | Síndrome de lise tumoral [†] |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | |
| Muito frequentes | Insónias | Insónias | Insónias |
| Doenças do sistema nervoso | | | |
| Muito frequentes | Tonturas Cefaleias Disgeusia | Cefaleias Disgeusia | Tonturas Cefaleias Disgeusia |
| Frequentes | Acidente vascular cerebral [†] | Tonturas | |

| Classes de sistemas de órgãos (Terminologia MedDRA) | Lenvatinib em monoterapia | Associação com everolímus | Associação com pembrolizumab |
|---|---|--|---|
| Pouco frequentes | Síndrome de encefalopatia posterior reversível Monoparesse Ataque isquêmico transitório | Acidente vascular cerebral† Ataque isquêmico transitório | Acidente vascular cerebral Síndrome de encefalopatia posterior reversível Ataque isquêmico transitório |
| Cardiopatias | | | |
| Frequentes | Enfarte do miocárdio ^{a,†} Insuficiência cardíaca QT prolongado no eletrocardiograma Diminuição da fração de ejeção | Enfarte do miocárdio ^{a,†} Insuficiência cardíaca† QT prolongado no eletrocardiograma | Enfarte do miocárdio ^a QT prolongado no eletrocardiograma |
| Pouco frequentes | | Diminuição da fração de ejeção | Insuficiência cardíaca † Diminuição da fração de ejeção |
| Vasculopatias | | | |
| Muito frequentes | Hemorragia ^{b, *, †} Hipertensão ^{c,*} Hipotensão | Hemorragia ^{b, *, †} Hipertensão ^{c,*} | Hemorragia ^{b, *, †} Hipertensão ^{c,*} |
| Frequentes | | Hipotensão | Hipotensão |
| Desconhecido | Aneurismas e dissecções das artérias | Aneurismas e dissecções das artérias | Aneurismas e dissecções das artérias |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | |
| Muito frequentes | Disfonia | Disfonia | Disfonia |
| Frequentes | Embolia pulmonar† | Embolia pulmonar Pneumotórax | Embolia pulmonar |
| Pouco frequentes | Pneumotórax | | Pneumotórax |
| Doenças gastrointestinais | | | |
| Muito frequentes | Diarreia* Dores gastrointestinais e abdominais ^d Vômitos Náuseas Inflamação oral ^c Dor na boca ^f Obstipação Dispepsia Boca seca Aumento da lipase [‡] Aumento da amilase [‡] | Diarreia* Dores gastrointestinais e abdominais ^d Vômitos Náuseas Inflamação oral ^c Dor na boca ^f Obstipação Dispepsia Aumento da lipase [‡] Aumento da amilase [‡] | Diarreia* Dores gastrointestinais e abdominais ^d Vômitos Náuseas Inflamação oral ^c Dor na boca ^f Obstipação Dispepsia Boca seca Aumento da lipase [‡] Aumento da amilase [‡] |
| Frequentes | Fístula anal Flatulência Perfuração gastrointestinal | Boca seca Flatulência Perfuração gastrointestinal | Pancreatite [§] Colite Flatulência Perfuração gastrointestinal |
| Pouco frequentes | Pancreatite [§] Colite | Pancreatite [§] Fístula anal Colite | Fístula anal |

| Classes de sistemas de órgãos (Terminologia MedDRA) | Lenvatinib em monoterapia | Associação com everolimus | Associação com pembrolizumab |
|---|--|---|---|
| Afeções hepatobiliares | | | |
| Muito frequentes | Aumento da bilirrubina no sangue ^{*, ‡} Hipoalbuminemia ^{*, ‡} Aumento da alanina aminotransferase ^{*, ‡} Aumento da aspartato aminotransferase ^{*, ‡} Aumento da fosfatase alcalina no sangue [‡] Aumento da gama-glutamil transferase [‡] | Hipoalbuminemia ^{*, ‡} Aumento da alanina aminotransferase [‡] Aumento da aspartato aminotransferase [‡] Aumento da fosfatase alcalina no sangue [‡] | Aumento da bilirrubina no sangue [‡] Hipoalbuminemia [‡] Aumento da alanina aminotransferase [‡] Aumento da aspartato aminotransferase [‡] Aumento da fosfatase alcalina no sangue [‡] |
| Frequentes | Insuficiência hepática ^{h, †} Encefalopatia hepática ^{h, †} Colecistite Função hepática anormal | Colecistite Função hepática anormal Aumento da gama-glutamil transferase Aumento da bilirrubina no sangue ^{*, ‡} | Colecistite Função hepática anormal Aumento da gama-glutamil transferase |
| Pouco frequentes | Lesão hepatocelular/hepatite ^l | Insuficiência hepática ^{h, †} Encefalopatia hepática ⁱ | Insuficiência hepática ^{h, †} Encefalopatia hepática ⁱ Lesão hepatocelular/hepatite ^l |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | |
| Muito frequentes | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Erupção cutânea Alopecia | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Erupção cutânea | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Erupção cutânea |
| Frequentes | Hiperqueratose | Alopecia | 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 | Dor de costas Artralgia Mialgia Dor nas extremidades Dor musculoesquelética |
| Frequentes | | Mialgia Dor nas extremidades Dor musculoesquelética | |
| Pouco frequentes | Osteonecrose dos maxilares | Osteonecrose dos maxilares | |
| Doenças renais e urinárias | | | |
| Muito frequentes | Proteinúria* Aumento da creatinina no sangue [‡] | Proteinúria* Aumento da creatinina no sangue [‡] | Proteinúria* Aumento da creatinina no sangue [‡] |
| Frequentes | Insuficiência renal ^{k, *, †} Compromisso renal* Aumento da ureia no sangue | Insuficiência renal ^{k, *, †} Compromisso renal* Aumento da ureia no sangue | Insuficiência renal ^{k, *} Aumento da ureia no sangue |
| Pouco frequentes | Síndrome nefrótica | | Síndrome nefrótica Compromisso renal* |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | | |
| Muito frequentes | Fadiga Astenia Edema periférico | Fadiga Astenia Edema periférico | Fadiga Astenia Edema periférico |

| Classes de sistemas de órgãos (Terminologia MedDRA) | Lenvatinib em monoterapia | Associação com everolímus | Associação com pembrolizumab |
|---|---|--|--|
| Frequentes | Mal-estar | Mal-estar | Mal-estar |
| Pouco frequentes | Dificuldade de cicatrização | Dificuldade de cicatrização Fístula não gastrointestinal ^l | Dificuldade de cicatrização Fístula não gastrointestinal ^l |
| Desconhecido | Fístula não gastrointestinal ^l | | |

§: As frequências das reações adversas apresentadas na Tabela 4 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: O enfarte do miocárdio inclui enfarte do miocárdio e enfarte agudo do miocárdio.

b: Inclui todos os termos de hemorragia:

Os termos de hemorragia que ocorreram em 5 ou mais doentes com CCR em lenvatinib mais pembrolizumab foram: epistaxe, hematúria, contusão, hemorragia gengival, hemorragia retal, hemoptise, equimose e hematoquezia.

c: A hipertensão inclui: hipertensão, crise hipertensiva, aumento da tensão arterial diastólica, hipertensão ortostática e aumento da tensão arterial.

d: 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.

e: 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.

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

g: Pancreatite inclui: pancreatite e pancreatite aguda.

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

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

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

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

l: Fístula não gastrointestinal inclui casos de fistulas que ocorrem fora do estômago e intestinos, tais como fistulas da traqueia, traqueo-esofágicas, esofágicas, do trato genital feminino e fistulas cutâneas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipertensão (ver secção 4.4)

No CLEAR (ver secção 5.1), foi notificada hipertensão em 56,3% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e 42,6% dos pacientes no grupo tratado com sunitinib. A frequência ajustada à exposição da hipertensão foi de 0,65 episódios por doente ano no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e 0,73 episódios por doente ano no grupo tratado com sunitinib. O tempo mediano até ao aparecimento nos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab foi de 0,7 meses. Ocorreram reações de grau 3 ou superior em 28,7% do grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab, em comparação com 19,4% do grupo tratado com sunitinib. 16,8% dos doentes com hipertensão sofreram modificações da dose de lenvatinib (9,1% interrupção da dose e 11,9% redução da dose). Em 0,9% dos doentes, a hipertensão levou à descontinuação permanente do tratamento de lenvatinib.

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, foi notificada hipertensão em 42,5% dos doentes (a incidência de hipertensão de grau 3 ou grau 4 foi de 19,7%). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 9,8% dos doentes com hipertensão sofreram modificações da dose de lenvatinib (5,3% redução da dose e 6,2% interrupção da dose), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 0,9% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de hipertensão em doentes tratados com lenvatinib mais everolímus foi de 0,5 meses.

Proteinúria (ver secção 4.4)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, foi notificada proteinúria em 34,8% dos doentes (9,0% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 15,1% dos doentes com proteinúria sofreram modificações da dose de lenvatinib (9,6% redução e 9,8% interrupção), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 2,1% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de proteinúria em doentes tratados com lenvatinib mais everolímus foi de 1,4 meses.

Insuficiência e compromisso renal (ver secção 4.4)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, 1,3% dos doentes desenvolveram insuficiência renal (0,6% foram de grau ≥ 3) e 5,3% desenvolveram lesão renal aguda (2,7% foram de grau ≥ 3). Foram notificados acontecimentos renais em 17,2% dos doentes (4,3% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 5,5% dos doentes com acontecimentos renais sofreram modificações da dose de lenvatinib (2,3% redução e 4,0% interrupção), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 1,9% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos renais em doentes tratados com lenvatinib mais everolímus foi de 3,5 meses.

Disfunção cardíaca (ver secção 4.4)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, foram notificados acontecimentos de disfunção cardíaca em 3,5% dos doentes (1,8% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 0,9% dos doentes com acontecimentos de disfunção cardíaca sofreram modificações da dose de lenvatinib (0,4% redução e 0,8% interrupção), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 0,6% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de disfunção cardíaca em doentes tratados com lenvatinib mais everolímus foi de 3,6 meses.

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

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, houve um acontecimento de PRES (grau 2), que ocorreu após 1,3 meses de tratamento, para o qual não foram necessárias modificações da dose ou descontinuação.

Hepatotoxicidade (ver secção 4.4)

No CLEAR (ver secção 5.1), as reações adversas relacionadas com o fígado mais frequentemente notificadas no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab foram elevações dos níveis das enzimas hepáticas no fígado, incluindo aumentos da alanina aminotransferase (11,9%), aumentos da aspartato aminotransferase (11,1%) e da bilirrubina no sangue (4,0%). Ocorreram eventos semelhantes no grupo tratado com sunitinib com taxas de 10,3%, 10,9% e 4,4%, respetivamente. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos hepáticos foi de 0,3 meses (qualquer grau) no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e 0,7 meses no grupo tratado com sunitinib. A frequência ajustada à exposição dos acontecimentos de hepatotoxicidade foi de 0,39 episódios por doente ano no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e 0,46 episódios por doente ano no grupo tratado com sunitinib. Ocorreram reações hepáticas de grau 3 ou superior em 9,9% do grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e 5,3% no grupo tratado com sunitinib. As reações hepáticas levaram a interrupções da dose ou reduções do lenvatinib em 8,5% e 4,4% dos doentes, respetivamente, e à descontinuação permanente do lenvatinib em 1,1% dos doentes.

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, as reações adversas relacionadas com o fígado mais frequentemente notificadas foram elevações dos níveis das enzimas hepáticas no fígado, incluindo aumentos da alanina aminotransferase (11,9%), aumentos da aspartato aminotransferase (11,4%) e aumentos da gama-glutamil transferase (2,7%). Ocorreram reações relacionadas com o fígado de grau 3 em 6,1% dos doentes tratados com lenvatinib mais everolimus. Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 6,0% dos doentes com acontecimentos de hepatotoxicidade sofreram modificações da dose de lenvatinib (2,8% redução e 4,2% interrupção), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 0,9% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de reações relacionadas com o fígado em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 1,8 meses.

Tromboembolismos arteriais (ver secção 4.4)

No CLEAR (ver secção 5.1), 5,4% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab comunicaram acontecimentos tromboembólicos arteriais (dos quais 3,7% foram de grau ≥ 3) em comparação com 2,1% dos doentes no grupo tratado com sunitinib (dos quais 0,6% foram de grau ≥ 3). Nenhum acontecimento foi fatal. A frequência ajustada à exposição de episódios de acontecimento tromboembólico arterial foi de 0,04 episódios por doente ano no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e de 0,02 episódios por doente ano no grupo tratado com sunitinib. O acontecimento tromboembólico arterial notificado mais frequentemente no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab foi enfarte do miocárdio (3,4%). Ocorreu um acontecimento de enfarte do miocárdio (0,3%) no grupo tratado com sunitinib. O tempo mediano até ao primeiro aparecimento de acontecimentos tromboembólicos arteriais foi de 10,4 meses no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab.

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais em 2,7% dos doentes (2,2% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 0,6% dos doentes com acontecimentos tromboembólicos arteriais sofreram modificações da dose de lenvatinib (0,6% interrupção), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 1,5% dos doentes. O acontecimento tromboembólico arterial notificado mais frequentemente no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus foi enfarte do miocárdio (1,3%). O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos tromboembólicos arteriais em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 6,8 meses.

Hemorragia (ver secção 4.4)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 28,6% dos doentes (3,2% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 4,9% dos doentes com acontecimentos hemorrágicos sofreram modificações da dose de lenvatinib (4,2% interrupção e 0,8% redução), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 0,6% dos doentes. Os acontecimentos hemorrágicos notificados mais frequentemente no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus foram epistaxe (19,4%) e hematúria (4,2%). O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos hemorrágicos em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 1,9 meses.

Hipocalcemia (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, foi notificada hipocalcemia em 4,8% dos doentes (1,1% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 0,8% dos doentes com hipocalcemia sofreram modificações da dose de lenvatinib (0,6% interrupção da dose e 0,4% redução da dose), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em nenhum doente. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de hipocalcemia em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 2,9 meses.

Perfuração gastrointestinal e formação de fistula (ver secção 4.4)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, foram notificados acontecimentos de perfuração GI em 3,7% dos doentes (2,9% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 2,1% dos doentes com perfurações GI sofreram modificações da dose de lenvatinib (1,5% interrupção e 0,6% redução), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 1,1% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de perfuração GI em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 3,6 meses.

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, foram notificados acontecimentos de formação de fistulas em 1,0% dos doentes (0,5% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 0,8% dos doentes com perfurações GI sofreram modificações da dose de lenvatinib (0,8% interrupção), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 0,4% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de formação de fistulas em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 3,7 meses.

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 fistulas 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)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, foram notificados aumentos do intervalo QTcF superiores a 60 ms em 9,8% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus. A incidência de um intervalo QTc superior a 500 ms foi de 3,3% no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de prolongamento de QT em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 3,0 meses.

Aumento da hormona de estimulação da tiroide no sangue/hipotiroidismo (ver secção 4.4)

No CLEAR (ver secção 5.1), ocorreu hipotiroidismo em 47,2% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e em 26,5% dos doentes no grupo tratado com sunitinib. A frequência ajustada à exposição do hipotiroidismo foi de 0,39 episódios por doente ano no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e 0,33 episódios por doente ano no grupo tratado com sunitinib. No geral, a maioria dos acontecimentos de hipotiroidismo no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab foi de grau 1 ou 2. Foi notificado hipotiroidismo de grau 3 em 1,4% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com nenhum no grupo tratado com sunitinib. No início do tratamento, 90,0% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais pembrolizumab e 93,1% dos doentes no grupo tratado com sunitinib tinham níveis de TSH no início do tratamento \leq ao limite superior do normal. Foram observadas elevações da TSH $>$ ao limite superior do normal pós-início do tratamento em 85,0% dos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com 65,6% dos doentes tratados com sunitinib. Nos doentes tratados com lenvatinib mais pembrolizumab, os acontecimentos de hipotiroidismo resultaram em modificação da dose do lenvatinib (redução ou interrupção) em 2,6% dos doentes e descontinuação do lenvatinib em 1 doente.

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolimus, ocorreu hipotiroidismo em 24,1% dos doentes. No geral, a maioria dos acontecimentos de hipotiroidismo foi de grau 1 ou 2. Foi notificado hipotiroidismo de grau 3 em 0,3% dos doentes nos doentes tratados com lenvatinib mais everolimus. O tempo mediano até ao aparecimento de acontecimentos de hipotiroidismo em doentes tratados com lenvatinib mais everolimus foi de 2,7 meses. No início do tratamento, 83,0% dos doentes no grupo tratado com lenvatinib mais everolimus tinham níveis de TSH \leq ao limite superior do

normal. Foram observadas elevações da TSH > ao limite superior do normal pós-início do tratamento em 71,3% dos doentes tratados com lenvatinib mais everolímus. Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, os acontecimentos de hipotiroidismo resultaram em modificação da dose do lenvatinib (0,4% redução da dose ou 0,9% interrupção da dose) em 1,3% dos doentes. Não foram notificadas descontinuações.

Diarreia (ver secção 4.4)

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, foi notificada diarreia em 69,0% dos doentes (13,8% foram de grau ≥ 3). Nos doentes em que foram recolhidos dados sobre modificações dos medicamentos individuais, 30,4% dos doentes sofreram modificações da dose de lenvatinib (17,7% interrupções e 19,6% reduções), o que levou à descontinuação permanente do tratamento em 0,6% dos doentes.

População pediátrica

Nos estudos pediátricos 216 e 231 (ver secção 5.1), o perfil de segurança geral de lenvatinib como agente único ou em combinação com everolímus foi consistente com o observado em adultos tratados com lenvatinib.

No Estudo 216, foi relatado pneumotórax em 3 doentes (4,7%) com sarcoma de Ewing, rabiomiossarcoma (RMS) e tumor de Wilms; os 3 doentes tinham metástases pulmonares no início do estudo. No estudo 231, foi relatado pneumotórax em 7 doentes (5,5%) com sarcoma fusocelular, sarcoma indiferenciado, RMS, tumor maligno da bainha dos nervos periféricos, sarcoma sinovial, carcinoma fusocelular e tumor maligno fibromixóide ossificante; os 7 doentes tinham metástases pulmonares ou doença primária na parede torácica ou na cavidade pleural no início do estudo. Nos estudos 216 e 231, nenhum doente descontinuou o tratamento do estudo devido a pneumotórax (para mais informações pediátricas, ver também a secção 4.8 do RCM de Lenvima).

Na Fase 1 (coorte de determinação da dose de associação) do estudo 216, as reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas ($\geq 40\%$) foram hipertensão, hipotiroidismo, hipertrigliceridemia, dor abdominal e diarreia; na Fase 2 (coorte de expansão da associação), as reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas ($\geq 35\%$) foram hipertrigliceridemia, proteinúria, diarreia, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagens de glóbulos brancos, aumento do colesterol no sangue, fadiga e diminuição da contagem de plaquetas.

No Estudo 231, as reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas ($\geq 15\%$) foram hipotiroidismo, hipertensão, proteinúria, diminuição do apetite, diarreia e diminuição da contagem de plaquetas.

Outras populações especiais

Idosos

No CLEAR, os doentes idosos (≥ 75 anos de idade) tiveram uma incidência maior ($\geq 10\%$ de diferença) de proteinúria do que os doentes mais novos (< 65 anos de idade).

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, os doentes idosos (≥ 75 anos de idade) tiveram uma incidência maior ($\geq 10\%$ de diferença) de diminuição da contagem de plaquetas, perda de peso, proteinúria e hipertensão do que os doentes mais novos (< 65 anos de idade).

Sexo

No CLEAR, os homens tiveram uma incidência maior ($\geq 10\%$ de diferença) de diarreia do que as mulheres.

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, as mulheres tiveram uma incidência maior ($\geq 10\%$ de diferença) de náuseas, vômitos, astenia e hipertensão do que os homens.

Origem étnica

No CLEAR, os doentes asiáticos tiveram uma incidência maior ($\geq 10\%$ de diferença) do que os doentes caucasianos de síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, proteinúria e hipotireoidismo (incluindo aumento da hormona da tiroide no sangue), enquanto os doentes caucasianos tiveram uma incidência maior de fadiga, náuseas, artralgia, vômitos e astenia.

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, os doentes asiáticos tiveram uma incidência maior ($\geq 10\%$ de diferença) do que os doentes caucasianos de hipotireoidismo, estomatite, diminuição da contagem de plaquetas, proteinúria, disfonia, PPE e hipertensão, enquanto os doentes caucasianos tiveram uma incidência maior de náuseas, astenia, fadiga e hipercolesterolemia.

Hipertensão no início do estudo

No CLEAR, os doentes com hipertensão no início do tratamento tiveram uma incidência maior de proteinúria do que os doentes sem hipertensão no início do tratamento.

Diabetes no início do estudo

Na população combinada com CCR tratada com lenvatinib e everolímus, os doentes com diabetes no início do estudo tiveram uma maior incidência ($\geq 10\%$ de diferença) de proteinúria do que aqueles sem diabetes no início do estudo.

Compromisso hepático

Existem dados limitados nos doentes com compromisso hepático com CCR.

Compromisso renal

Nos doentes com CCR tratados com lenvatinib e everolímus, os doentes com compromisso renal no início do estudo tiveram uma maior incidência de trombocitopenia ou diminuição da contagem de plaquetas em comparação com os doentes com função renal normal.

Doentes com um peso corporal <60 kg

Nos doentes com CCR tratados com lenvatinib e everolímus, aqueles com baixo peso corporal (<60 kg) tiveram uma maior incidência ($\geq 10\%$ de diferença) de diminuição da contagem de plaquetas e hipertensão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

consistentes com o perfil de segurança conhecido do lenvatinib (i.e., insuficiência renal e cardíaca) ou não tiveram reações adversas.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01EX08

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. 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.

A associação de lenvatinib e everolímus demonstrou ter uma atividade antiangiogénica e antitumoral aumentada, superior a qualquer uma das substâncias isoladamente, conforme demonstrado por uma diminuição da proliferação das células endoteliais humanas, formação do tubo e sinalização do VEGF *in vitro* e do volume tumoral em modelos de xenoinxertos de carcinoma das células renais humano no ratinho.

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento de primeira linha de doentes com CCR (em associação com pembrolizumab)

A eficácia de lenvatinib em associação com pembrolizumab foi investigada no Estudo 307 (CLEAR), um ensaio multicêntrico, randomizado, sem ocultação que incluiu 1069 doentes com CCR avançado com componente de células claras, incluindo outras características histológicas, como sarcomatoide e papilar, no contexto de primeira linha. Os doentes foram incluídos independentemente do estado da expressão tumoral de PD-L1. Os doentes com doença autoimune ativa ou uma condição clínica que requeira imunossupressão foram inelegíveis. A randomização foi estratificada por região geográfica. Grupos de prognóstico da América do Norte e Europa Ocidental *versus* “Resto do Mundo” e do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (risco favorável, intermédio e baixo).

Os doentes foram randomizados para lenvatinib 20 mg por via oral uma vez por dia em associação com pembrolizumab 200 mg intravenoso a cada 3 semanas (n = 355), ou lenvatinib 18 mg por via oral uma vez por dia em associação com everolimus 5 mg por via oral uma vez por dia (n = 357), ou sunitinib 50 mg por via oral uma vez por dia durante 4 semanas e depois sem tratamento durante 2 semanas (n = 357). Todos os doentes no braço lenvatinib mais pembrolizumab começaram com lenvatinib 20 mg por via oral uma vez por dia. O tempo mediano para a redução da primeira dose para lenvatinib foi de 1,9 meses. A dose diária média mediana para lenvatinib foi de 14 mg. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença, conforme determinado pelo investigador e pela comissão de revisão radiológica independente (CRI) utilizando os critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos – versão 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 - RECIST 1.1*). A administração de lenvatinib com pembrolizumab foi permitida para além da progressão da doença definida pelos RECIST se o doente estivesse clinicamente estável e o investigador considerasse que estava a obter benefício clínico. O pembrolizumab foi continuado por um máximo de 24 meses; contudo, o tratamento com lenvatinib pôde ser continuado para além de 24 meses. Foi realizada uma avaliação do estado tumoral no início do tratamento e, depois, de 8 em 8 semanas.

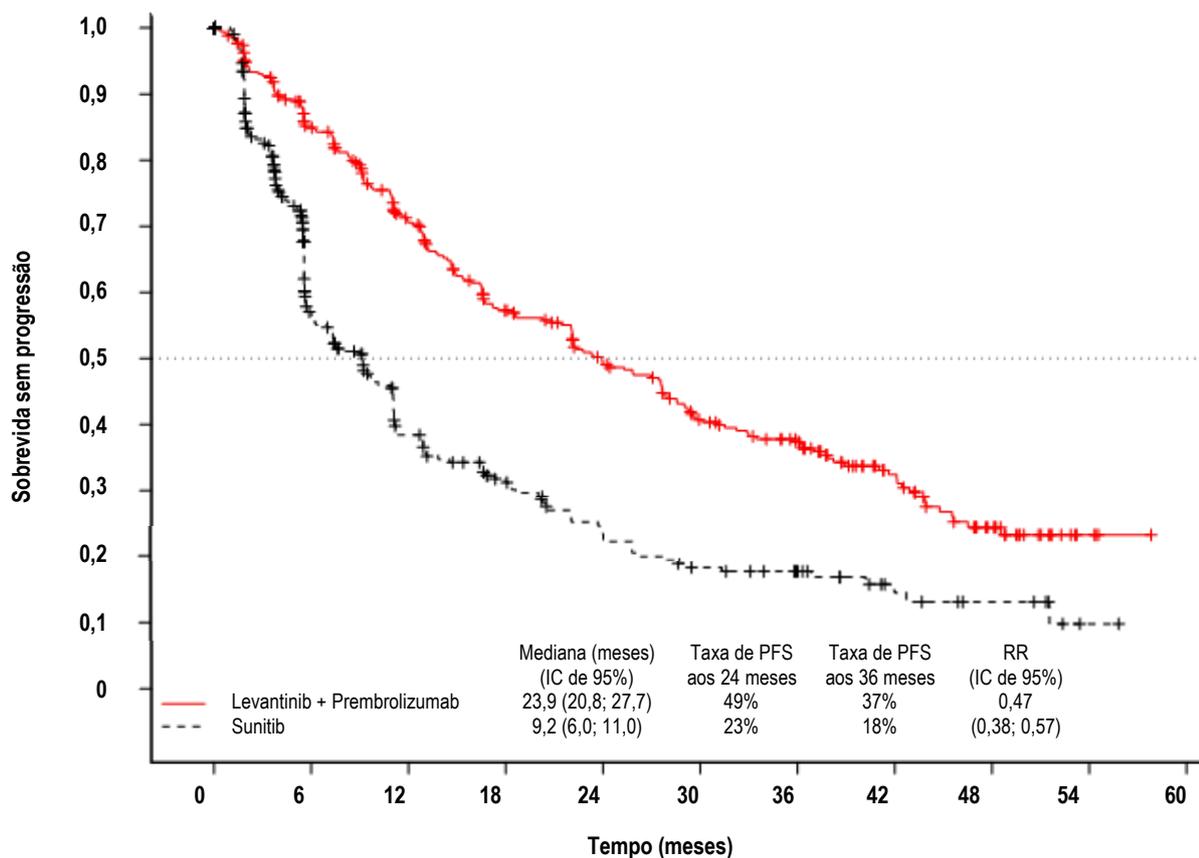
As características da população do estudo (355 doentes no braço de lenvatinib com pembrolizumab e 357 no braço de sunitinib) foram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 29 a 88 anos); 41% 65 anos de idade ou mais, 74% homens; 75% brancos, 21% asiáticos, 1% negros e 2% outras raças; 17% e 83% dos doentes tinham um KPS de início do tratamento de 70 a 80 e de 90 a 100, respetivamente; a distribuição dos doentes por categorias de risco da IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*) foi de 33% favorável, 56% intermédio e 10% baixo, e dos grupos de prognóstico do MSKCC foi de 27% favorável, 64% intermédio e 9% baixo. A doença metastática estava presente em 99% dos doentes e a doença avançada localmente estava presente em 1%. Os locais comuns das metástases nos doentes eram o pulmão (69%), nódulo linfático (46%) e osso (26%).

A medida dos resultados primários da eficácia foi a sobrevida sem progressão (*progression free survival - PFS*) com base nos RECIST 1.1 pela CRI. As principais medidas dos resultados secundários da eficácia incluíram a sobrevida global (*overall survival - OS*) e a taxa de resposta objetiva (*objective response rate - ORR*). O lenvatinib em associação com pembrolizumab demonstrou melhorias estatisticamente significativas na PFS, OS e ORR em comparação com o sunitinib na análise interina pré-especificada (análise final de PFS). A PFS mediana de lenvatinib em associação com pembrolizumab foi de 23,9 meses (IC de 95%: 20,8; 27,7) em comparação com 9,2 meses (IC de 95%: 6,0; 11,0) para sunitinib, com uma RR de 0,39 (IC de 95%: 0,32; 0,49; valor de $P < 0,0001$). Para a OS, a RR foi de 0,66 (IC de 95%: 0,49; 0,88; valor de $P = 0,0049$), com um tempo de acompanhamento da OS mediano de 26,5 meses e uma duração mediana do tratamento com lenvatinib mais pembrolizumab de 17,0 meses. A ORR de lenvatinib em associação com pembrolizumab foi de 71% (IC de 95%: 66; 76) vs. 36% (IC de 95%: 31; 41; valor de $P < 0,0001$) para sunitinib. Os resultados da eficácia para PFS, OS e ORR na análise final especificada no protocolo (tempo de acompanhamento mediano de 49,4 meses) estão resumidos na Tabela 5, na Figura 1 e na Figura 2. Os resultados da PFS foram consistentes em grupos pré-especificados, nos grupos de prognóstico do MSKCC e no estado de expressão tumoral de PD-L1. Os resultados da eficácia por grupo de prognóstico do MSKCC estão resumidos na Tabela 6.

A análise final de OS não foi ajustada para contabilizar terapêuticas subsequentes, sendo que 195/357 (54,6%) doentes no braço do sunitinib e 56/355 (15,8%) doentes no braço do lenvatinib mais pembrolizumab receberam terapêutica anti-PD-1/PD-L1 subsequente.

| Tabela 5 Resultados de eficácia no carcinoma de células renais pela CRI no CLEAR | | |
|---|--|----------------------------------|
| | Lenvatinib 20 mg com Pembrolizumab 200 mg N=355 | Sunitinib 50 mg N=357 |
| Sobrevida sem progressão (PFS)* | | |
| Número de acontecimentos, n (%) | 207 (58%) | 214 (60%) |
| PFS mediana em meses (IC de 95%) ^a | 23,9 (20,8; 27,7) | 9,2 (6,0; 11,0) |
| Razão de risco (IC de 95%) ^{b, c} | 0,47 (0,38; 0,57) | |
| Valor de <i>P</i> ^c | <0,0001 | |
| Sobrevida global (OS) | | |
| Número de mortes, n (%) | 149 (42%) | 159 (45%) |
| OS mediana em meses (IC de 95%) ^a | 53,7 (48,7; NE) | 54,3 (40,9; NE) |
| Razão de risco (IC de 95%) ^{b, c} | 0,79 (0,63; 0,99) | |
| Valor de <i>P</i> ^c | 0,0424 | |
| Taxa de resposta objetiva (Confirmada) | | |
| Taxa de resposta objetiva, n (%) | 253 (71,3%) | 131 (36,7%) |
| (IC de 95%) | (66,6; 76,0) | (31,7; 41,7) |
| Número de respostas completas (RC), n (%) | 65 (18,3%) | 17 (4,8%) |
| Número de respostas parciais (RP), n (%) | 188 (53,0%) | 114 (32%) |
| Valor de <i>P</i> ^d | <0,0001 | |
| Duração da resposta^a | | |
| Mediana em meses (intervalo) | 26,7 (1,64+; 55,92+) | 14,7 (1,64+; 54,08+) |
| As avaliações tumorais foram baseadas nos RECIST 1.1; apenas as respostas confirmadas são incluídas para a ORR. | | |
| Data de fecho de dados (DFD) = 31 de julho de 2022 | | |
| IC = intervalo de confiança; NE = Não estimável | | |
| * A análise primária da PFS incluiu a censura de novos tratamentos anticancerígenos. Os resultados para a PFS com e sem censura para novos tratamentos anticancerígenos foram consistentes. | | |
| a Os quartis são estimados pelo método Kaplan-Meier. | | |
| b A razão do risco é baseada num modelo de regressão de Cox estratificado incluindo o grupo de tratamento como fator; o método de Efron é utilizado para empates. | | |
| c Estratificados por região geográfica (Região 1: Europa Ocidental e América do Norte, Região 2: Resto do Mundo) e grupos de prognóstico do MSKCC (risco favorável, intermédio e fraco) em IxRS. Valor de <i>P</i> com dois lados nominal com base no teste de log-rank estratificado. | | |
| d Valor de <i>P</i> com dois lados nominal com base no teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado. Na primeira análise final pré-especificada da ORR (tempo de acompanhamento mediano de 17,3 meses), foi atingida superioridade estatisticamente significativa para a ORR na comparação de lenvatinib mais pembrolizumab com sunitinib, (taxa de probabilidade: 3,84 (IC de 95%: 2,81; 5,26), valor de <i>P</i> <0,0001). | | |

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida sem progressão no CLEAR*



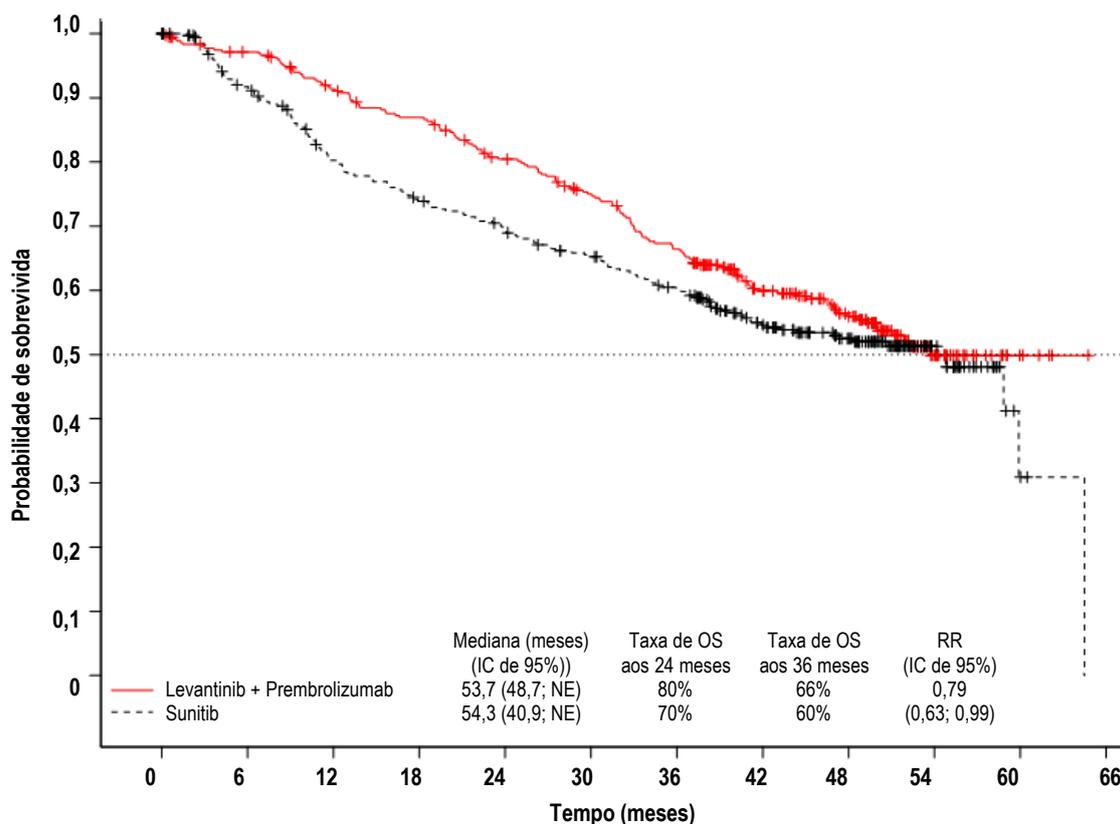
Número de indivíduos em risco:

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| Levatinib + Pembrolizumab | 355 | 276 | 213 | 161 | 128 | 99 | 81 | 49 | 25 | 4 | 0 |
| Sunitib | 357 | 145 | 85 | 59 | 41 | 30 | 23 | 12 | 7 | 1 | 0 |

DFD: 31 de julho de 2022

* Com base na análise de PFS realizada no momento da análise final de OS especificada no protocolo.

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global no CLEAR*



Número de indivíduos em risco:

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Levatinib + Pembrolizumab | 355 | 338 | 313 | 296 | 269 | 245 | 216 | 158 | 177 | 34 | 5 | 0 |
| Sunitinib | 357 | 308 | 264 | 242 | 226 | 208 | 188 | 145 | 108 | 33 | 3 | 0 |

NE = Não estimável.

DFD: 31 de julho de 2022

* Com base na análise de PFS realizada no momento da análise final de OS especificada no protocolo.

O estudo CLEAR não foi feito para avaliar a eficácia de subgrupos individuais. A Tabela 6 resume as medidas de eficácia por grupo de prognóstico do MSKCC com base na análise final de OS com um acompanhamento mediano de 49,4 meses.

Tabela 6 Resultados de eficácia no CLEAR por grupo de prognóstico do MSKCC

| | Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355) | | Sunitinib (N=357) | | Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib |
|--|--|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|--|
| | Número de doentes | Número de acontecimentos | Número de doentes | Número de acontecimentos | |
| Sobrevida sem progressão (PFS) pela CRI^a | | | | | RR PFS (IC de 95%) |
| Favorável | 96 | 56 | 97 | 65 | 0,46 (0,32; 0,67) |
| Intermédia | 227 | 129 | 228 | 130 | 0,51 (0,40; 0,65) |
| Baixa | 32 | 22 | 32 | 19 | 0,18 (0,08; 0,42) |
| Sobrevida global (OS)^a | | | | | RR OS (IC de 95%) |
| Favorável | 96 | 27 | 97 | 31 | 0,89 (0,53; 1,50) |
| Intermédia | 227 | 104 | 228 | 108 | 0,81 (0,62; 1,06) |
| Baixa | 32 | 18 | 32 | 20 | 0,59 (0,31; 1,12) |

^a Acompanhamento mediano de 49,4 meses (DFD - 31 de julho de 2022)

Estudo de Fase 2, de braço único, sem ocultação

Estão disponíveis dados adicionais do estudo KEYNOTE-B61 de Fase 2 de braço único, sem ocultação de lenvatinib (20 mg uma vez por dia) em combinação com pembrolizumab (400 mg a cada 6 semanas) como tratamento de primeira linha para doentes com CCR avançado ou metastático com histologia de células não claras (n = 158), incluindo 59% papilares, 18% cromóforas, 4% de translocação, 1% medulares, 13% não classificadas e 6% outras. A ORR foi de 50,6% (IC 95% [42,6; 58,7]), e a duração mediana da resposta foi de 19,5 meses (IC 95%, 15,3, NR).

Tratamento de segunda linha de doentes com CCR (em associação com everolimus)

Foi conduzido o Estudo 205, um ensaio multicêntrico, randomizado, sem ocultação, para determinar a segurança e eficácia do lenvatinib administrado isoladamente ou em associação com o everolimus em doentes com CCR avançado não resseccionável ou metastático. O estudo consistiu num segmento de Fase 1b para determinação da dose e num segmento de Fase 2. O segmento de Fase 1b incluiu 11 doentes que receberam a associação de 18 mg de lenvatinib mais 5 mg de everolimus. O segmento de Fase 2 incluiu um total de 153 doentes com CCR avançado não resseccionável ou metastático após 1 tratamento anterior dirigido ao VEGF. Um total de 62 doentes receberam a associação de lenvatinib e everolimus na dose recomendada. Os doentes tinham de, entre outras coisas, ter confirmação histológica de CCR predominantemente de células claras, evidência radiográfica de progressão da doença de acordo com os RECIST 1.1), uma terapêutica anterior dirigida ao VEGF e um índice de desempenho (*Performance Status* - PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1.

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

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

A medida dos resultados primários da eficácia, com base na resposta tumoral avaliada pelo investigador, foi a PFS no braço do lenvatinib mais everolimus vs o braço do everolimus e no braço do lenvatinib vs o braço do everolimus. Outras medidas dos resultados da eficácia incluíram a OS e a ORR avaliada pelo investigador. As avaliações tumorais foram efetuadas de acordo com os RECIST 1.1.

O braço do lenvatinib mais everolimus demonstrou ter uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente significativa da PFS em comparação com o braço do everolimus (ver tabela 7 e figura 3). Com base nos resultados de uma análise exploratória *pós hoc* num número limitado de doentes por subgrupo, observou-se um efeito positivo na PFS independentemente da terapêutica dirigida ao VEGF anteriormente utilizada: sunitinib (razão do risco [RR] = 0,356 [IC 95%: 0,188; 0,674] ou outras

terapêuticas (RR = 0,350 [IC 95%: 0,148; 0,828]). O braço do lenvatinib também demonstrou ter uma melhoria da PFS em comparação com o braço do everolímus. A sobrevida global foi mais longa no braço do lenvatinib mais everolímus (ver tabela 7 e figura 4). O estudo não foi dotado de potência para a análise da OS.

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

Tabela 7 Resultados de eficácia após uma terapêutica dirigida ao VEGF no Estudo 205 do CCR

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

A avaliação tumoral baseou-se nos critérios RECIST 1.1. Data de bloqueio dos dados = 13 de junho de 2014

As percentagens baseiam-se no número total de doentes no conjunto de análise completa no grupo de tratamento relevante.

IC = intervalo de confiança, NE = não estimável

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

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

^c Data de bloqueio dos dados = 31 de julho de 2015.

Figura 3: Diagrama de Kaplan-Meier de sobrevida sem progressão (Avaliação pelo investigador)

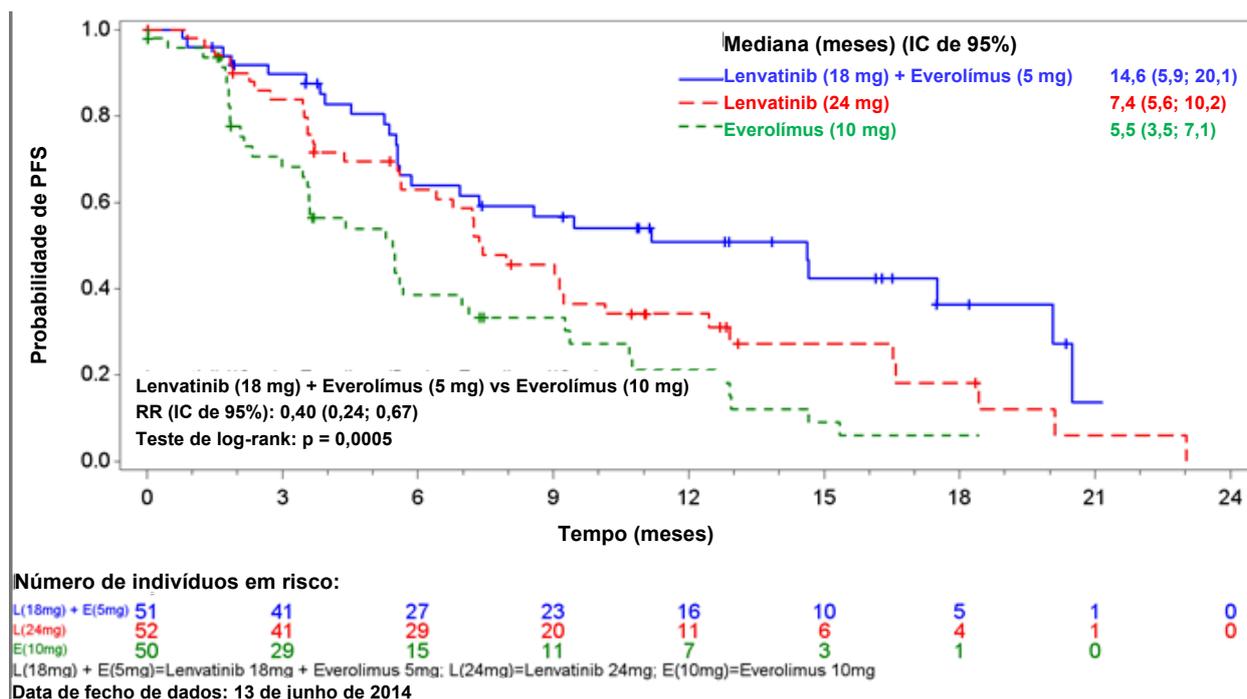
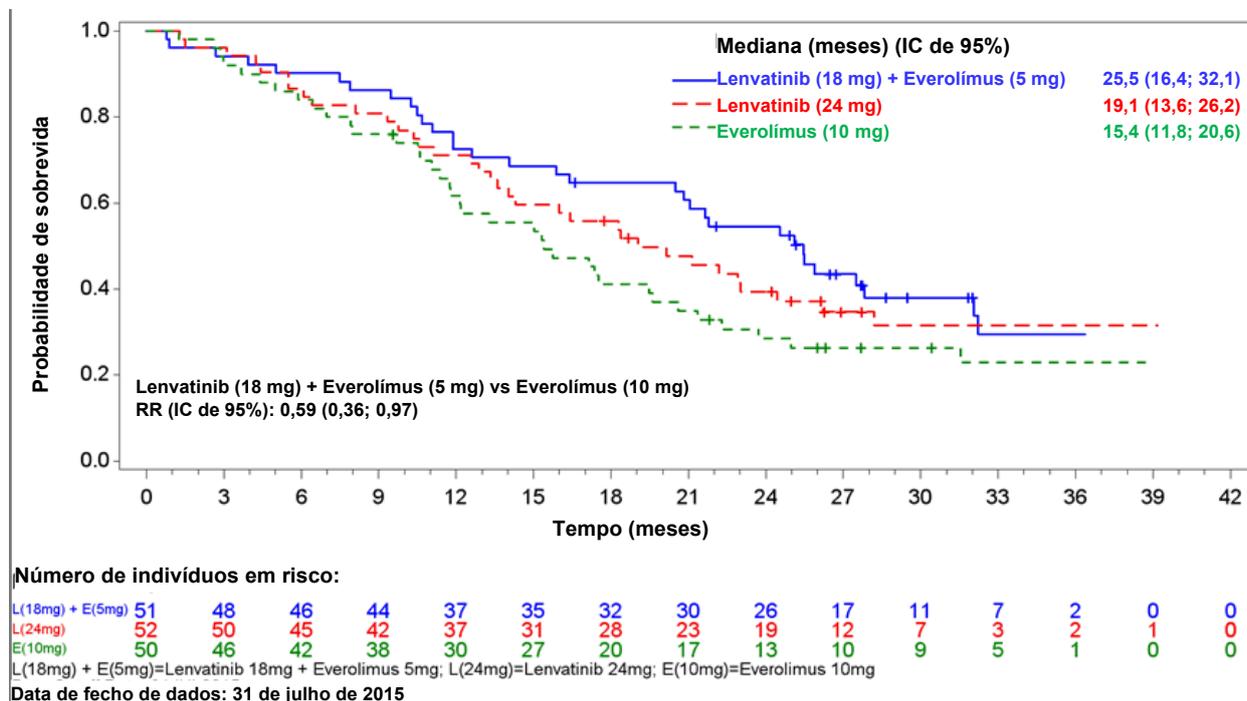


Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global



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 carcinoma das células renais (CCR) (ver secção 4.2 para obter informação sobre utilização em pediatria).

Estudos pediátricos

A eficácia de lenvatinib foi avaliada mas não foi estabelecida em dois estudos sem ocultação (para mais informações pediátricas, ver secção 5.1 do RCM de Lenvima):

O Estudo 216 foi um estudo de Fase 1/2 multicêntrico, sem ocultação e de braço único para determinar a segurança, tolerabilidade e atividade antitumoral de lenvatinib administrado em combinação com everolimus em doentes pediátricos (e jovens adultos com idade ≤ 21 anos) com malignidades sólidas recidivantes ou refratárias, incluindo tumores do SNC. No total, foram incluídos e tratados 64 doentes. Na Fase 1 (determinação da dose de associação), foram incluídos e tratados 23 doentes: 5 no nível de dose -1 (lenvatinib 8 mg/m² e everolimus 3 mg/m²) e 18 no nível de dose 1 (lenvatinib 11 mg/m² e everolimus 3 mg/m²). A dose recomendada (RD) da combinação foi lenvatinib 11 mg/m² e everolimus 3 mg/m², tomados uma vez por dia. Na Fase 2 (expansão da combinação), foram incluídos e tratados 41 doentes com a RD nas seguintes coortes: sarcoma de Ewing (EWS, n = 10), rabdomiossarcoma (RMS, n = 20) e glioma de alto grau (HGG, n = 11). A medida do resultado primário da eficácia foi a taxa de resposta objetiva (ORR) na Semana 16 em doentes avaliáveis com base na avaliação do investigador através da escala RECIST v1.1 ou RANO (para doentes com HGG). Não foram observadas respostas objetivas nas coortes de EWS e HGG; foram observadas 2 respostas parciais (PR) na coorte de RMS para uma ORR na Semana 16 de 10% (IC de 95%: 1,2, 31,7).

O Estudo 231 é um estudo *basket* de Fase 2, multicêntrico e sem ocultação para avaliar a atividade antitumoral e segurança de lenvatinib em crianças, adolescentes e jovens adultos com idades entre 2 e ≤ 21 anos com malignidades sólidas recidivantes ou refratárias, incluindo EWS, RMS e HGG. No total, foram incluídos e tratados 127 doentes com a RD de lenvatinib (14 mg/m²) nas seguintes coortes: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) e outros tumores sólidos (n = 9 cada para glioma difuso na linha média, meduloblastoma eependimoma; todos os outros tumores sólidos n = 66). A medida do resultado primário da eficácia foi a ORR na Semana 16 em doentes avaliáveis com base na avaliação do investigador através da escala RECIST v1.1 ou RANO (para doentes com HGG). Não foram observadas respostas objetivas nos doentes com HGG, glioma difuso na linha média, meduloblastoma ou ependimoma. Foram observadas duas PR nas coortes de EWS e RMS para uma ORR na Semana 16 de 22,2% (IC de 95%: 2,8, 60,0) e 11,8% (IC de 95%: 1,5, 36,4), respetivamente. Foram observadas cinco PR (em doentes com sarcoma sinovial [n = 2], hemangioendotelioma kaposiforme [n = 1], nefroblastoma ou tumor de Wilms [n = 1] e carcinoma de células claras [n = 1]) entre todos os outros tumores sólidos para uma ORR na Semana 16 de 7,7% (IC de 95%: 2,5, 17,0).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

A ligação do lenvatinib às proteínas do plasma humano *in vitro* é elevada e variou entre 98% a 99% (0,3 – 30 µg/ml, mesilato). Esta ligação deu-se principalmente com a albumina, tendo havido uma ligação menor à glicoproteína $\alpha 1$ -ácida e à γ -globulina. Uma ligação à proteína do plasma semelhante (97% a 99%) sem dependências de concentrações de lenvatinib (0,2 a 1,2 µg/ml) foi observada no plasma de indivíduos com compromisso hepático, compromisso renal e saudáveis correspondentes.

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

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

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

Em 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 glutationa com eliminação do grupo O-arilo (fração clorofenil), e combinações destas vias seguidas de biotransformações adicionais (p. ex., glucuronidação, hidrólise da fração glutationa, degradação da fração cisteína e rearranjo intramolecular dos conjugados da cisteínilglicina e da cisteína com subsequente dimerização). Estas vias metabólicas *in vivo* estão em concordância com os dados fornecidos pelos estudos *in vitro* que utilizaram biomateriais humanos.

Estudos com transportadores *in vitro*

Queira ver a secção sobre distribuição.

Eliminação

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

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

Linearidade/não linearidade

Proporcionalidade e acumulação da dose

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

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

Populações especiais

Compromisso hepático

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

A exposição do lenvatinib, com base nos dados da $AUC_{(0-t)}$ e da $AUC_{(0-inf)}$ foi 119%, 107% e 180% daquilo que seria o normal para indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente. 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.

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, origem étnica

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 significativos na depuração (ver secção 4.2).

População pediátrica

Com base numa análise farmacocinética da população em doentes pediátricos com idades entre 2 e 12 anos, que incluiu dados de 3 doentes pediátricos com idades entre 2 e < 3 anos, 28 doentes pediátricos com idades entre ≥ 3 e < 6 anos e 89 doentes pediátricos com idades entre 6 e ≤ 12 anos no programa pediátrico de lenvatinib, a eliminação oral de lenvatinib (CL/F) foi afetada pelo peso corporal, mas não pela idade. Os níveis de exposição previstos em termos de área sob a curva no estado de equilíbrio (AUC) em doentes pediátricos a receber 14 mg/m² foram comparáveis aos dos

doentes adultos a receber uma dose fixa de 24 mg. Nestes estudos, não existiram diferenças aparentes na farmacocinética da substância ativa lenvatinib entre as crianças (2–12 anos), adolescentes e jovens adultos com tipos de tumores estudados, mas os dados em crianças são relativamente limitados para tirarmos conclusões definitivas (ver secção 4.2).

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 embriofetalidade 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/m^2), com a dose máxima tolerada no ser humano. Estas observações indicam que o lenvatinib tem um potencial teratogénico, provavelmente relacionado com a atividade farmacológica do lenvatinib como agente antiangiogénico.

O lenvatinib e os 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, fêmur [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 desintegram.
 - 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

Kisplyx 4 mg cápsulas

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

Kisplyx 10 mg cápsulas

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

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

Data da primeira autorização: 25 de agosto de 2016
 Data da última renovação: 17 de junho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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 que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Kisplyx 4 mg cápsulas
lenvatinib

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

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

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

30 cápsulas
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/1/16/1128/001 (Embalagem de 30 cápsulas)
EU/1/16/1128/003 (Embalagem de 60 cápsulas)
EU/1/16/1128/004 (Embalagem de 90 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kisplyx 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisplyx 4 mg cápsulas
lenvatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

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

Kisplyx 10 mg cápsulas
lenvatinib

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

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

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

30 cápsulas
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/1/16/1128/002 (Embalagem de 30 cápsulas)
EU/1/16/1128/005 (Embalagem de 60 cápsulas)
EU/1/16/1128/006 (Embalagem de 90 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kisplyx 10 mg cápsulas
lenvatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

1. O que é Kisplyx e para que é utilizado

O que é Kisplyx

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

Como atua Kisplyx

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Kisplyx

Não tome Kisplyx

- 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 Kisplyx se:

- tiver a tensão arterial alta
- for uma mulher com potencial para engravidar (ver a secção “Contraceção, gravidez e amamentação” abaixo)
- tiver antecedentes de problemas de coração ou de acidente vascular-cerebral

- tiver problemas de fígado ou de rins
- tiver sido submetido recentemente a uma cirurgia ou a radioterapia
- necessitar de ser submetido a um procedimento cirúrgico. O seu médico poderá considerar a interrupção de Kispalyx se tiver um grande procedimento cirúrgico agendado, uma vez que Kispalyx pode afetar a cicatrização de feridas. A administração de Kispalyx pode ser retomada depois de se observar uma cicatrização de feridas adequada.
- tiver mais de 75 anos de idade
- pertencer a um grupo étnico que não a raça branca ou asiática
- pesar menos de 60 kg
- tiver antecedentes de vias de passagem anormais (conhecidas por fistulas) entre órgãos diferentes no corpo ou de um órgão para a pele
- 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) fazer um exame dentário completo antes de iniciar a toma de Kispalyx, pois foram notificados danos ósseos no maxilar (osteonecrose) em doentes tratados com Kispalyx. Se necessitar de fazer um tratamento dentário invasivo ou uma cirurgia dentária, avise o seu dentista de que está a ser tratado(a) com Kispalyx, 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 Kispalyx, o seu médico poderá efetuar algumas análises ao sangue, por exemplo, verificar a sua tensão arterial e a função do seu fígado e rins e ver se tem níveis baixos de sal ou níveis elevados de hormona de estimulação da tiroide no seu sangue. O seu médico falará consigo sobre os resultados destas análises e decidirá se lhe poderá dar Kispalyx. Pode precisar de receber tratamento adicional com outros medicamentos, tomar uma dose mais baixa de Kispalyx 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 Kispalyx.

Situações a que deverá estar atento

Durante o tratamento do seu cancro, a degradação das células tumorais pode provocar fugas de substâncias para o sangue, o que pode levar a um grupo de complicações chamado síndrome de lise tumoral (SLT). Isto pode levar a alterações nos rins e pode por a vida em risco. O seu médico observá-lo-á e poderá dar-lhe um tratamento para reduzir o risco. Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais de SLT (ver secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis).

Crianças e adolescentes

Kispalyx não é atualmente recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Kispalyx

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

Contraceção, gravidez e amamentação

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

- Utilize contraceção altamente eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento e durante pelo menos um mês após o fim do tratamento.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Kisplyx pode causar efeitos 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 Kisplyx

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

Quanto é que deve tomar

- A dose diária recomendada de Kisplyx é de 20 mg uma vez por dia (duas cápsulas de 10 mg) 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.
- A dose diária recomendada de Kisplyx é de 18 mg uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg e duas cápsulas de 4 mg) em associação com um comprimido de 5 mg de everolimus uma vez por dia.
- Se tiver problemas de fígado ou de rins graves a dose diária recomendada de Kisplyx é de 10 mg uma vez por dia (1 cápsula de 10 mg) em associação com um comprimido de 5 mg de everolimus uma vez por dia. Se estiver a receber lenvatinib em associação com pembrolizumab, o seu médico ou farmacêutico verificará quanto pembrolizumab deve receber.
- O seu médico pode diminuir a sua dose se tiver 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 Kisplyx

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

Se tomar mais Kisplyx do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Kisplyx

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

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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.
- diarreia, enjoos 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).
- náuseas, falta de ar, batimentos cardíacos irregulares, câibras musculares, convulsões, turvação da urina e cansaço. Estes sintomas podem ser complicações devido à libertação dos produtos de degradação das células cancerígenas conhecidos como síndrome de lise tumoral (SLT).

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

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

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

- nível baixo de plaquetas no sangue que pode levar à formação de nódos negros e dificuldade na cicatrização de feridas
- diminuição no número de glóbulos brancos
- tireoide pouco ativa (cansaço, ganho de peso, prisão de ventre, sensação de frio, pele seca) e alterações nos resultados das análises ao sangue para a hormona de estimulação da tireoide (elevada)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para os níveis de potássio (baixos) e níveis de cálcio (baixos)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para o magnésio (baixo) e o colesterol (elevado)
- perda de apetite ou perda de peso
- dificuldade em dormir
- sentir tonturas
- dor de cabeça
- sangrar (mais frequentemente sangrar do nariz, mas também outros tipos de sangramentos, tais como, sangue na urina, formação de nódos negros, sangrar das gengivas ou da parede dos intestinos)
- rouquidão
- enjoos (náuseas) e vômitos, prisão de ventre, diarreia, dor no abdómen, indigestão
- boca seca, dolorosa ou inflamada, sensação de sabor estranho
- aumento da lipase e amilase (enzimas envolvidas na digestão)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função hepática
- vermelhidão, dor e inchaço da pele nas mãos e pés (eritrodisestesia palmoplantar)
- erupção na pele
- perda de cabelo
- dor nas costas
- dor nas articulações ou músculos
- alterações nas análises à urina para as proteínas (elevadas) e as infeções urinárias (aumento da frequência urinária ou dor ao urinar)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função renal e a insuficiência renal
- sentir-se muito cansado ou fraco
- inchaço das pernas

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- perda de líquidos corporais (desidratação)
- 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
- palpitações do coração
- problemas de coração ou coágulos de sangue nos pulmões (dificuldade em respirar, dor no peito) ou noutros órgãos, que podem incluir 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 e sentir-se muito cansado
- fistula anal (um pequeno canal que se forma entre o ânus e a pele que o rodeia)
- sensação de enfartamento ou gases em excesso
- insuficiência hepática
- sonolência, confusão, falta de concentração, perda de consciência que podem ser sinais de insuficiência hepática

- inflamação da vesícula biliar
- pele seca, espessamento e comichão na pele
- indisposição
- um buraco (perfuração) no estômago ou nos intestinos

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

- infecção ou irritação dolorosa próximo do ânus
- dor intensa na parte superior esquerda da barriga (abdómen) que pode estar associada a febre, arrepios, náuseas e vômitos (enfarte esplênico)
- pequeno acidente vascular cerebral
- dificuldades respiratórias graves e dor no peito, causadas por uma fuga de ar dos seus pulmões para o seu peito que impede o enchimento dos pulmões
- inflamação do pâncreas
- inflamação do cólon (colite)
- lesão no fígado
- danos ósseos no maxilar (osteonecrose)
- problemas na cicatrização de feridas
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais

Raros (pode afetar 1 em cada 1000 pessoas)

- Síndrome de lise tumoral (SLT)

Desconhecido (os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados desde a comercialização de Kisplyx mas a frequência com que ocorrem é desconhecida)

- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).
- 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.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento quando administrado em associação com everolimus:

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

- nível baixo de plaquetas no sangue que pode levar à formação de nódos negros e dificuldade na cicatrização de feridas
- diminuição no número de glóbulos brancos
- tireoide pouco ativa (cansaço, ganho de peso, prisão de ventre, sensação de frio, pele seca) e alterações nos resultados das análises ao sangue para a hormona de estimulação da tireoide (elevada)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para os níveis de potássio (baixos) e níveis de cálcio (baixos)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para o magnésio (baixo) e o colesterol (elevado)
- perda de apetite ou perda de peso
- dificuldade em dormir
- dor de cabeça
- sangrar (mais frequentemente sangrar do nariz, mas também outros tipos de sangramentos, tais como, sangue na urina, formação de nódos negros, sangrar das gengivas ou da parede dos intestinos)
- tensão arterial alta
- rouquidão
- enjoos (náuseas) e vômitos, prisão de ventre, diarreia, dor no abdómen, indigestão
- boca dolorosa ou inflamada, sensação de sabor estranho

- aumento da lipase e amilase (enzimas envolvidas na digestão)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função hepática
- vermelhidão, dor e inchaço da pele nas mãos e pés (eritrodisestesia palmoplantar)
- erupção na pele
- dor nas costas
- dor nas articulações ou músculos
- alterações nas análises à urina para as proteínas (elevadas)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função renal e a insuficiência renal
- sentir-se muito cansado ou fraco
- inchaço das pernas

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecções urinárias (aumento da frequência urinária e dor ao urinar)
- perda de líquidos corporais (desidratação)
- sentir tonturas
- palpitações do coração
- problemas de coração ou coágulos de sangue nos pulmões (dificuldade em respirar, dor no peito) ou noutros órgãos, que podem incluir 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 e sentir-se muito cansado
- tensão arterial baixa
- dificuldades respiratórias graves e dor no peito, causadas por uma fuga de ar dos seus pulmões para o seu peito que impede o enchimento dos pulmões
- boca seca
- sensação de enfartamento ou gases em excesso
- inflamação da vesícula biliar
- perda de cabelo
- indisposição
- um buraco (perfuração) no estômago ou nos intestinos

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

- infeção ou irritação dolorosa próximo do ânus
- 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
- inflamação do pâncreas
- fistula anal (um pequeno canal que se forma entre o ânus e a pele que o rodeia)
- inflamação do cólon (colite)
- insuficiência hepática ou sinais de lesão no fígado, incluindo pele amarela ou amarelecimento da parte branca dos olhos (icterícia) ou sonolência, confusão, falta de concentração
- danos ósseos no maxilar (osteonecrose)
- pele seca, espessamento e comichão na pele
- problemas na cicatrização de feridas
- 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.
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais

Raros (pode afetar 1 em cada 1000 pessoas)

- Síndrome de lise tumoral (SLT)

Desconhecido (os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados desde a comercialização de Kisplyx mas a frequência com que ocorrem é desconhecida)

- 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 podem ocorrer com este medicamento quando administrado em associação com pembrolizumab:

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

- nível baixo de plaquetas no sangue que pode levar à formação de nódos negros e dificuldade na cicatrização de feridas
- diminuição no número de glóbulos brancos
- tireoide pouco ativa (cansaço, ganho de peso, prisão de ventre, sensação de frio, pele seca) e alterações nos resultados das análises ao sangue para a hormona de estimulação da tireoide (elevada)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para os níveis de potássio (baixos) e níveis de cálcio (baixos)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para o magnésio (baixo) e o colesterol (elevado)
- perda de apetite ou perda de peso
- dificuldade em dormir
- sentir tonturas
- dor de cabeça
- sangrar (mais frequentemente sangrar do nariz, mas também outros tipos de sangramentos, tais como, sangue na urina, formação de nódos negros, sangrar das gengivas ou da parede dos intestinos)
- tensão arterial alta
- rouquidão
- enjoos (náuseas) e vômitos, prisão de ventre, diarreia, dor no abdómen, indigestão
- boca seca, dolorosa ou inflamada, sensação de sabor estranho
- aumento da lipase e amilase (enzimas envolvidas na digestão)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função hepática
- vermelhidão, dor e inchaço da pele nas mãos e pés (eritrodissiestesia palmoplantar)
- erupção na pele
- dor nas costas
- dor nas articulações ou músculos
- alterações nas análises à urina para as proteínas (elevadas)
- alterações nos resultados das análises ao sangue para a função renal e a insuficiência renal
- sentir-se muito cansado ou fraco
- inchaço das pernas

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeções urinárias (aumento da frequência urinária e dor ao urinar)
- perda de líquidos corporais (desidratação)
- palpitações do coração
- problemas de coração ou coágulos de sangue nos pulmões (dificuldade em respirar, dor no peito) ou noutros órgãos, que podem incluir 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 e sentir-se muito cansado
- tensão arterial baixa
- inflamação do pâncreas
- inflamação do cólon (colite)
- sensação de enfartamento ou gases em excesso

- inflamação da vesícula biliar
- pele seca, espessamento e comichão na pele
- perda de cabelo
- indisposição
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais
- um buraco (perfuração) no estômago ou nos intestinos

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

- infeção ou irritação dolorosa próximo do ânus
- 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
- dificuldades respiratórias graves e dor no peito, causadas por uma fuga de ar dos seus pulmões para o seu peito que impede o enchimento dos pulmões
- fístula anal (um pequeno canal que se forma entre o ânus e a pele que o rodeia)
- insuficiência hepática ou sinais de lesão no fígado, incluindo pele amarela ou amarelecimento da parte branca dos olhos (icterícia) ou sonolência, confusão, falta de concentração
- problemas na cicatrização de feridas
- outros tipos de fistulas (uma ligação anormal entre órgãos diferentes no corpo ou da 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 involuntários tais como tosse ao engolir.

Raros (pode afetar 1 em cada 1000 pessoas)

- Síndrome de lise tumoral (SLT)

Desconhecido (os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados desde a comercialização de Kisplyx mas a frequência com que ocorrem é desconhecida)

- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).

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 Kisplyx

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kisplyx

- A substância ativa é o lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg cápsulas: - Cada cápsula contém 4 mg de lenvatinib (na forma de mesilato).

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

Qual o aspeto de Kisplyx e conteúdo da embalagem

- Kisplyx 4 mg cápsula: corpo vermelho-amarelado e cabeça vermelho-amarelada, com aproximadamente 14,3 mm de comprimento, com a marcação “C” a tinta preta na cabeça, e “LENV 4 mg” no corpo.
- Kisplyx 10 mg cápsula: corpo amarelo e cabeça vermelho-amarelada, com aproximadamente 14,3 mm de comprimento, com a marcação “C” a tinta preta na cabeça, e “LENV 10 mg” no corpo.
- As cápsulas apresentam-se em blisters 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

Lietuva

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

България

Ewopharma AG
Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

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