



BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO



APRESENTAÇÕES

Lenvima 4 mg e 10 mg – embalagens com 10, 20 ou 30 cápsulas duras.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Lenvima 4 mg: cada cápsula dura contém 4,9 mg de mesilato de lenvatinibe equivalente a 4 mg de lenvatinibe.

Lenvima 10 mg: cada cápsula dura contém 12,25 mg de mesilato de lenvatinibe equivalente a 10 mg de lenvatinibe.

Excipientes: carbonato de cálcio, manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, talco.

Composição da cápsula: hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

Composição da tinta de Impressão: goma laca, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio, propilenoglicol.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LENVIMA é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) (papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioidoterapia (RIT).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (SELECT)* foi conduzido em 392 pacientes com câncer diferenciado de tireoide, progressivo e refratário à iodoterapia (iodo radioativo) com evidência radiográfica de progressão da doença dentro de 13 meses antes da admissão. Estado refratário à iodoterapia foi definido como uma ou mais lesões mensuráveis sem nenhuma captação de iodo durante a radioterapia ou que progrediram nos últimos 12 meses, apesar de terem apresentado captação de iodo durante a radioiodoterapia, ou apresentando uma atividade cumulativa

de radioiodo >600 mCi ou 22 GBq, com a última dose administrada pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo. A randomização foi estratificada por região geográfica (Europa, América do Norte, e outros), terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR (pacientes poderiam ter recebido 0 ou 1 terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR), e idade (≤ 65 anos ou >65 anos). O desfecho primário de eficácia medido foi a sobrevida livre de progressão conforme determinado pela revisão radiológica independente cega utilizando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1. Os desfechos de eficácia secundários medidos incluíram a taxa de resposta objetiva e sobrevida global. Os pacientes do braço placebo poderiam receber tratamento com lenvatinibe no momento da progressão confirmada da doença. Os pacientes elegíveis com doença mensurável de acordo com RECIST versão 1.1 foram randomizados na proporção de 2:1 para receber lenvatinibe 24 mg uma vez ao dia (n=261) ou placebo (n=131). Os dados demográficos e as características da doença foram bem balanceados para ambos os grupos de tratamento. Dos 392 pacientes randomizados, 76,3% não tinham recebido terapias anteriores direcionadas para VEGF/VEGFR, 49,0% eram mulheres, 49,7% eram europeus, e a idade média era 63 anos. Histologicamente, 66,1% tinham diagnóstico confirmado de câncer de tireoide papilar e 33,9% tinham câncer de tireoide folicular que incluiu célula de Hürthle 14,8% e célula clara 3,8%. Metástases estavam presentes em 99% dos pacientes: pulmões em 89,3%, linfonodos em 51,5%, ossos em 38,8%, fígado em 18,1%, pleura em 16,3%, e cérebro em 4,1%. A maioria dos pacientes tinha uma condição de desempenho ECOG de 0; 42,1% tinham uma condição de 1; 3,9% tinham uma condição acima de 1. A mediana da atividade cumulativa de radioiodo administrado antes da entrada no estudo foi de 350 mCi (12,95 GBq). Um prolongamento estatisticamente significativo da SLP foi demonstrado em pacientes tratados com lenvatinibe em comparação com os que receberam placebo. O efeito positivo sobre a SLP foi similar nos subgrupos que receberam 0 ou 1 terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR (ver Tabela 1). Além disso, o efeito positivo sobre a SLP foi observado através dos subgrupos de idade (abaixo ou acima de 65 anos), sexo, raça, subtipo histológico e região geográfica. Após confirmação de progressão da doença por revisão independente, 109 (83,2%) pacientes randomizados para placebo migraram para o tratamento com lenvatinibe na fase aberta.

Tabela 1 – Resultados de Eficácia

	Lenvatinibe N=261	Placebo N=131
Sobrevida Livre de Progressão^a		
Número de progressões ou óbitos (%)	107 (41)	113 (86,3)
SLP mediana em meses (IC 95%)	18,3 (15,1 - NE)	3,6 (2,2 - 3,7)
Razão de risco (IC 99%) ^{b,c}	0,21 (0,14 - 0,31)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Pacientes que haviam recebido 0 terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR (%)		
Número de progressões ou óbitos (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
SLP mediana em meses (IC 95%)	18,7 (16,4 - NE)	3,6 (2,1 - 5,3)
Razão de risco (IC 95%) ^{b,c}	0,20 (0,14 - 0,27)	

Pacientes que haviam recebido 1 terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Número de progressões ou óbitos (%)	31 (11,9)	25 (19,1)
SLP mediana em meses (IC 95%)	15,1 (8,8 - NE)	3,6 (1,9 - 3,7)
Razão de risco (IC 95%) ^{b,c}	0,22 (0,12 - 0,41)	
Taxa de Resposta Objetiva^a		
Número de respondedores objetivos (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC 95%)	(59,0 - 70,5)	(0,0 - 3,6)
Valor de p ^b	<0.0001	
Número de respostas completas	4	0
Número de respostas parciais	165	2
Sobrevida Global		
Número de óbitos (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
SG mediana em meses (IC 95%)	NE (22,0 - NE)	NE (20,3 - NE)
Razão de risco (IC 95%) ^{b,c,d}	0,73 (0,50 - 1,07)	
Valor de p ^{b,d}	0,1032	
Razão de risco (IC 95%) ajustada por RPSFT ^e	0,62 (0,40 - 1,00)	
Valor de p ^e	0,051	

a. Revisão radiológica independente

b. Estratificado por região (Europa vs. América do Norte vs. Outros), faixa etária (≤ 65 anos vs. > 65 anos), e terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR (0 vs. 1)

c. Estimado com modelo de risco proporcional de Cox

d. Não ajustado para efeito cruzado

e. Classificação preservando o modelo de tempo de falha estrutural foi usada para ajustar para efeito cruzado.

NE = não estimável

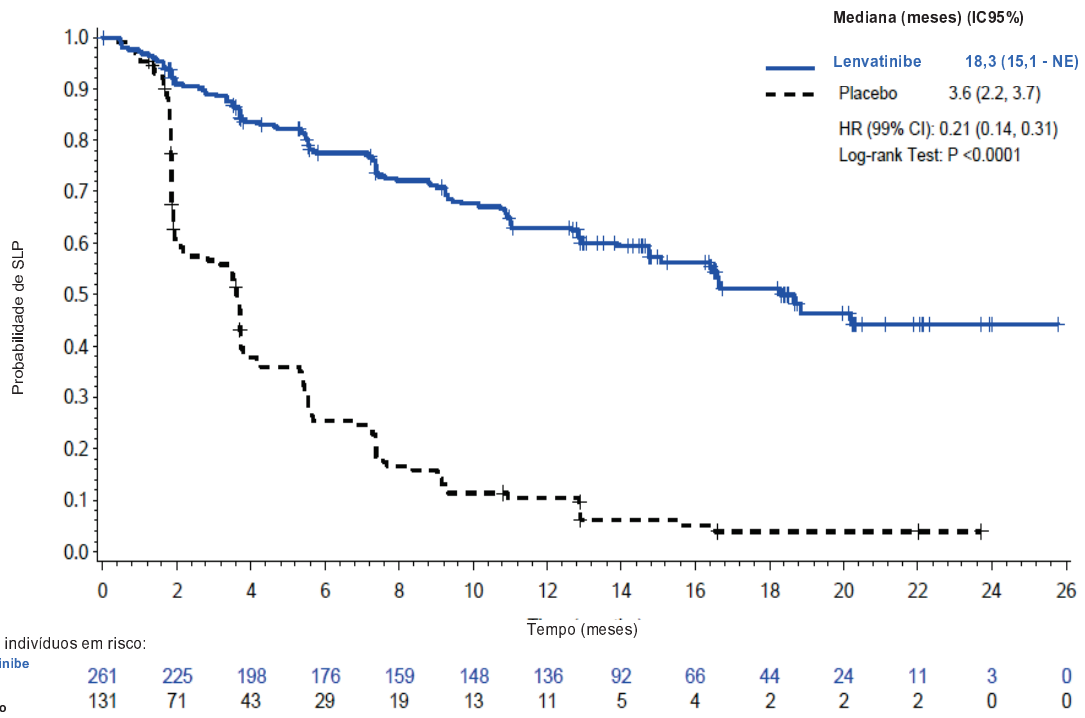


Figura 1- Gráfico de Kaplan-Meier da SLP

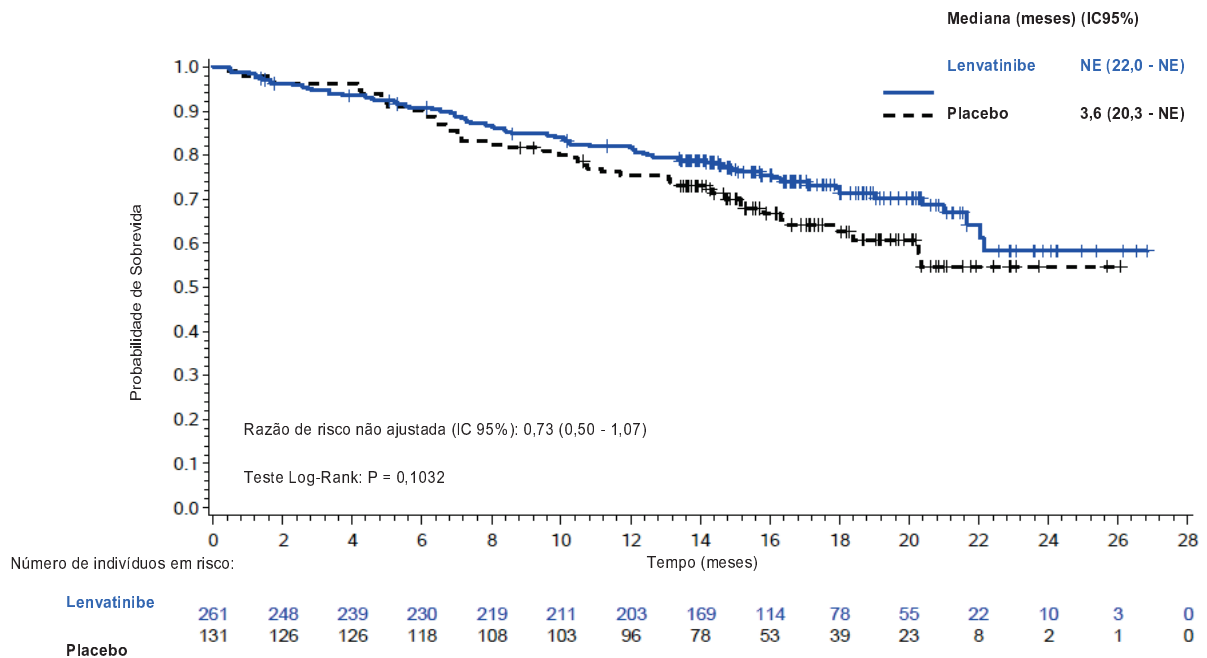


Figura 2 - Gráfico Kaplan-Meier da SG

* Schlumberger, M. et al., Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, N Engl J Med 2015: 372; 7

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

O lenvatinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase (RTK) que inibe seletivamente as atividades dos receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogênica e oncogênica, incluindo os receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGF), receptores FGFR1, 2, 3, e 4; o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) receptor PDGFR α , KIT e RET.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O lenvatinibe é rapidamente absorvido após administração oral com $t_{m\acute{a}x}$ geralmente observado 1 a 4 horas após a dose. Os alimentos não afetam o grau de absorção, mas diminuem a taxa de absorção. Quando administrado com alimentos a indivíduos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas é retardado em 2 horas.

Em indivíduos com tumores sólidos que receberam doses únicas e múltiplas de lenvatinibe uma vez ao dia, a exposição ao lenvatinibe ($C_{m\acute{a}x}$ e AUC) aumentou de forma diretamente proporcional à dose administrada no intervalo de 3,2 a 32 mg. O lenvatinibe apresentou acúmulo mínimo no estado de equilíbrio. No estudo SELECT, a AUC mediana de lenvatinibe de uma dose normalizada para 24 mg foi 3490 ng*h/mL (faixa 1410 a 10700 ng*h/mL) e mostrou variabilidade moderada (CV de 38 %). Lenvatinibe mostra acumulação mínima no estado de equilíbrio. Neste intervalo, o índice mediano de acúmulo (Rac) variou de 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).

Distribuição

A taxa de ligação *in vitro* de lenvatinibe a proteínas plasmáticas humanas foi alta e variou de 98% a 99% (0,3 – 30 μ g/mL, mesilato). Esta ligação ocorreu principalmente com a albumina e houve mínima ligação à glicoproteína ácida α 1 e à γ -globulina. Em indivíduos com câncer de tireoide o valor da população para o clearance aparente médio de lenvatinibe foi estimado ser 6,56 L/h, que foi independente da dose (3,2 a 32 mg) e tempo. Volumes de distribuição aparentes dos compartimentos central e 2 periféricos foram estimados serem 49,3, 30,7 e 37,1 L, respectivamente. *In vitro*, a razão de concentração de sangue-para-plasma de lenvatinibe variou de 0,589 a 0,608 (0,1 – 10 μ g/mL, mesilato). O lenvatinibe é um substrato para a P-gp e para a BCRP. O lenvatinibe não é um substrato para a OAT1, OAT3 (transportador de ânions orgânicos), OATP1B1, OATP1B3 (polipeptídeo transportador de ânions orgânicos), OCT1, OCT2 (transportador de cátions orgânicos), nem para a BSEP (bomba de transporte de sais biliares).

Biotransformação

In vitro, o citocromo P450 3A4 foi a isoforma de citocromo predominante (>80%) envolvida no metabolismo do lenvatinibe mediado por P450. Porém, dados *in vivo* indicam que vias metabólicas não mediadas pelo citocromo P450 contribuem com uma porção significativa do metabolismo geral do lenvatinibe. Conseqüentemente, *in vivo*, os indutores e inibidores da CYP3A4 tiveram um efeito mínimo sobre a exposição ao lenvatinibe. Em microsomas hepáticos humanos, a forma desmetilada de

lenvatinibe (M2) foi identificada como o metabólito principal. M2 e M3', os principais metabólitos excretados nas fezes humanas, foram formados a partir do M2 e do lenvatinibe, respectivamente, por aldeído oxidase (AO). Nas amostras de plasma coletadas até 24 horas após a administração, o lenvatinibe constituiu 97% da radioatividade nos radiocromatogramas de plasma enquanto o metabólito M2 respondeu por mais 2,5%. Baseado na AUC_{0-inf} , o lenvatinibe respondeu por 60% e 64% da radioatividade total no plasma e sangue, respectivamente. Os dados de um estudo de balanço de massa/excreção humana indicam que o lenvatinibe é amplamente metabolizado em humanos. As principais vias metabólicas em humanos foram identificadas como oxidação por aldeído oxidase (AO), desmetilação via CYP3A4, conjugação com glutatona com eliminação do grupo *O*-arila (porção clorbenzila), e combinações destas vias seguidas de biotransformações adicionais (p.ex., glucuronidação, hidrólise da porção glutatona, degradação da porção cisteína, e rearranjo intramolecular de cisteinilglicina e conjugados cisteína com dimerização subsequente). Estas vias metabólicas *in vivo* se alinham com os dados fornecidos nos estudos *in vitro* utilizando biomateriais humanos.

Eliminação

As concentrações plasmáticas decaem biexponencialmente após a $C_{máx}$. A meia-vida exponencial terminal de lenvatinibe é de aproximadamente 28 horas. Após a administração de lenvatinibe radiomarcado a 6 indivíduos com tumores sólidos, aproximadamente dois terços e um quarto do composto radiomarcado foram eliminados nas fezes e urina, respectivamente

Populações Especiais

Insuficiência Hepática

A farmacocinética do lenvatinibe após uma dose única de 10 mg foi avaliada em 6 indivíduos com insuficiência hepática leve e 6 indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh A e Child-Pugh B, respectivamente). Uma dose de 5 mg foi avaliada em 6 indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). Oito indivíduos saudáveis, demograficamente pareados serviram como controles e receberam uma dose de 10 mg. A meia-vida mediana foi comparável em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada, e grave assim como naqueles com função hepática normal e variou de 26 h a 31 h. A porcentagem da dose de lenvatinibe excretada na urina foi baixa em todas as coortes (<2,16% entre as coortes de tratamento). A exposição ao lenvatinibe baseada na $AUC_{0-t, não ligado}$ e $AUC_{0-inf, não ligado}$ ajustada pela dose foi de 119%, 107%, e 180% do normal para indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada, ou grave, respectivamente. Não se sabe se ocorre mudança na ligação a proteínas plasmáticas em pacientes com insuficiência hepática. Os indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) apresentam uma capacidade reduzida para eliminar o lenvatinibe conforme demonstrado pelos aumentos de AUC normalizada para dose (aproximadamente 2,7 vezes [não ligado] e 1,8 vezes maior [total]) em comparação com indivíduos e necessitam de ajuste de dose (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Insuficiência renal

A farmacocinética do lenvatinibe após uma dose única de 24 mg foi avaliada em 6 indivíduos cada com insuficiência renal leve, moderada ou grave e comparada com a de 8 indivíduos saudáveis, demograficamente pareados. Os intervalos de *clearance* de creatinina foram definidos conforme a



seguir, *clearance* de creatinina ≥ 81 mL/min para normal, *clearance* de creatinina de 50 a 80 mL/min para insuficiência renal leve e *clearance* de creatinina de 30 a 49 mL/min para insuficiência renal moderada, e *clearance* de creatinina de 15 a 29 mL/min para insuficiência renal grave.

Indivíduos com doença renal em estágio terminal não foram estudados. A exposição ao lenvatinibe, baseada em dados de AUC_{0-inf}, foi de 101%, 90% e 122% para indivíduos sem câncer com insuficiência renal, leve, moderada e grave, respectivamente. Não se sabe se ocorre mudança na ligação a proteínas plasmáticas em pacientes com insuficiência renal. Os indivíduos com insuficiência renal grave apresentam uma capacidade reduzida para eliminar o lenvatinibe conforme demonstrado pelos aumentos de AUC normalizada para dose (aproximadamente 1,8 vezes [não ligado] e 1,2 vezes maior [total]) em comparação com indivíduos e necessitam de ajuste de dose (vide item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Sexo

Com base em uma análise de farmacocinética populacional de pacientes recebendo até 24 mg de lenvatinibe uma vez ao dia, o sexo não apresentou nenhum efeito significativo sobre o *clearance* aparente (CL/F) do lenvatinibe.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Com base em uma análise de farmacocinética populacional de pacientes recebendo até 24 mg de lenvatinibe uma vez ao dia, a idade não apresentou nenhum efeito significativo sobre o *clearance* aparente (CL/F) do lenvatinibe.

Raça

Com base em uma análise de farmacocinética populacional de pacientes recebendo até 24 mg de lenvatinibe uma vez ao dia, a raça (japoneses vs. outros, caucasianos vs. outros) não apresentou nenhum efeito significativo sobre o *clearance* aparente (CL/F) do lenvatinibe.

População Pediátrica

Pacientes pediátricos não foram estudados.

Avaliação genômica dos parâmetros farmacocinéticos do lenvatinibe

Devido ao amplo metabolismo do lenvatinibe, o efeito de fenótipos de enzimas metabolizadoras do medicamento sobre o *clearance* do lenvatinibe foi investigado utilizando dados derivados da plataforma de genotipagem *microarray* do transportador e enzima metabolizadora de medicamento *Affymetrix* (DMET Plus). Nenhum dos fenótipos para CYP3A5, CYP1A2, CYP2A6, e CYP2C19 apresentou um impacto significativo sobre o *clearance* do lenvatinibe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do produto.

Este medicamento não deve ser usado durante a amamentação (ver item 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Lactação).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão

Hipertensão foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe, usualmente ocorrendo no início do

tratamento. O tempo mediano para início foi de 16 dias. A incidência observada no estudo SELECT de casos de hipertensão (todos os graus: 73% braço lenvatinibe versus 16% braço placebo; grau 3: 44% braço lenvatinibe versus 4% braço placebo e grau 4: <1% braço lenvatinibe versus 0% braço placebo). A pressão arterial deve ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinibe. Detecção precoce e controle efetivo da hipertensão são importantes para minimizar a necessidade de interrupções e reduções de dose de lenvatinibe. A pressão arterial deve ser monitorada após 1 semana de tratamento com lenvatinibe, depois, a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses e mensalmente subsequentemente durante o tratamento. Se um paciente desenvolver PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg, recomenda-se controle ativo (veja Tabela 3 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Proteinúria

Proteinúria foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe, normalmente ocorrendo no início do tratamento. O tempo mediano de início no estudo SELECT foi de 6,7 semanas. Monitorar proteínas na urina regularmente. Se for detectada proteinúria em fita reagente $\geq 2+$, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários (veja Tabela 2 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Descontinuar o tratamento com LENVIMA se ocorrer síndrome nefrótica.

Insuficiência e Comprometimento Renal

Foram relatados eventos de comprometimento renal (incluindo insuficiência renal) em pacientes tratados com lenvatinibe. O fator de risco primário identificado foi desidratação/hipovolemia devido à toxicidade gastrointestinal. A toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente controlada para reduzir o risco de desenvolvimento de comprometimento renal ou insuficiência renal. Os pacientes com insuficiência renal grave apresentaram exposição aumentada ao lenvatinibe livre e uma redução de dose é recomendada. Indivíduos com doença renal em estágio terminal não foram estudados, portanto, o uso de lenvatinibe nestes pacientes não é recomendado. No Estudo SELECT, eventos de insuficiência renal foram relatados em 14% dos pacientes tratados com LENVIMA comparado a 2% dos pacientes no grupo placebo. A incidência de comprometimento ou insuficiência renal de Grau 3 ou maior foi 3% nos pacientes tratados com LENVIMA e 1% nos pacientes do grupo placebo. O fator de risco primário para insuficiência renal grave nos pacientes tratados com LENVIMA foi desidratação/hipovolemia devido à diarreia e vômito. Suspender LENVIMA no caso de desenvolvimento de comprometimento/insuficiência renal Grau 3 ou 4 até resolver a Grau 0 a 1 ou basal. Então reiniciar a uma dose reduzida ou descontinuar LENVIMA dependendo da gravidade e persistência da insuficiência renal. Interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários (veja Tabela 2 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Terapias antineoplásicas anteriores

Lenvatinibe foi estudado em pacientes que receberam até 1 terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR, no entanto, não há dados sobre o uso de lenvatinibe imediatamente após o uso de sorafenibe ou outras terapias antineoplásicas. Pode haver um risco potencial de toxicidades aditivas a menos que haja um período de eliminação (washout) entre os tratamentos. O período de intervalo mínimo nos estudos clínicos foi de 4 semanas.

Insuficiência Cardíaca

Insuficiência cardíaca e fração de ejeção ventricular esquerda diminuída foram relatadas em pacientes tratados com lenvatinibe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas ou sinais clínicos de descompensação cardíaca, uma vez que interrupções, ajustes, ou descontinuação de dose podem ser necessários (veja Tabela 2 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Síndrome da Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR)

Os eventos de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), também conhecida como síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), foram relatados (<1%) em pacientes tratados com lenvatinibe. A SLPR é um distúrbio neurológico que pode apresentar cefaleia, convulsão, letargia, confusão, função mental alterada, cegueira, e outros distúrbios visuais ou neurológicos. Hipertensão leve a grave pode estar presente. Imagens de ressonância magnética são necessárias para confirmar o diagnóstico de SLPR. Medidas apropriadas devem ser adotadas para controlar a pressão arterial (veja Tabela 3 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Em pacientes com sinais ou sintomas de SLPR, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários (veja Tabela 2 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Hepatotoxicidade

As reações adversas relacionadas ao fígado mais comumente relatadas em pacientes tratados com lenvatinibe incluíram aumentos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), e bilirrubina no sangue. Insuficiência hepática e hepatite aguda (<1%) foram relatadas em pacientes tratados com lenvatinibe. Os eventos de insuficiência hepática foram em geral relatados em indivíduos com metástases hepáticas progressivas. Os testes de função hepática devem ser monitorados antes do início do tratamento, depois, a cada 2 semanas pelos primeiros 2 meses e mensalmente subsequentemente durante o tratamento. Em caso de hepatotoxicidade, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários (veja Tabela 2 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Diminuição da supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH)

No estudo SELECT, 88% de todos os pacientes tiveram um nível basal de TSH menor ou igual a 0,5 mU/L. Naqueles pacientes com um TSH basal normal, uma elevação do nível de TSH acima de 0,5 mU/L foi observada após o basal em 57% dos pacientes tratados com lenvatinibe quando comparado com 14% dos pacientes do grupo placebo. Monitorar mensalmente os níveis de TSH e ajustar a medicação da terapia de reposição de hormônio da tireoide como necessário em pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide.

Eventos Hemorrágicos

Eventos hemorrágicos sérios foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. O evento hemorrágico mais frequentemente relatado foi epistaxe leve. Entretanto, sangramentos sérios relacionados ao tumor foram relatados, incluindo eventos hemorrágicos intracraniais fatais em pacientes tratados com lenvatinibe com metástases cerebrais (em estudos de câncer diferenciado de tireoide (CDT) e câncer não diferenciado de tireoide (não-CDT)). Em caso de hemorragia, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários (veja Tabela 2 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Eventos Tromboembólicos Arteriais (ETAs)

Eventos tromboembólicos arteriais (acidente cerebrovascular, ataque isquêmico transitório e infarto do miocárdio) foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Descontinuar LENVIMA após um evento trombótico arterial. A segurança de reiniciar LENVIMA após um evento tromboembólico arterial não foi estabelecida e LENVIMA não foi estudado em pacientes que tiveram um evento tromboembólico arterial nos últimos 6 meses. Portanto deve-se ter cautela ao usar LENVIMA em pacientes que apresentaram um evento tromboembólico arterial nos últimos 6 meses.

Síndrome da Eritrodístesia Palmar-Plantar (EPP)

Eventos de EPP foram relatados em 32% dos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com 1% dos pacientes no grupo placebo. A incidência de EPP de Grau 3 ou maior foi 3% nos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com nenhum no grupo placebo. Se EPP ocorrer, interrupção, ajuste ou descontinuação das doses pode ser necessário (veja Tabela 2 na seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Perfuração Gastrointestinal e Formação de Fístula

Eventos de perfuração gastrointestinal ou fístula foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Na maioria dos casos, perfuração de gastrointestinal e fístulas ocorreram em indivíduos com fatores de risco tais como cirurgia ou radioterapia anterior. Em caso de perfuração gastrointestinal ou fístula, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários (veja Tabela 2 na Seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Hipocalcemia

Hipocalcemia foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe e é um fator de risco para eventos adversos como prolongamento do intervalo QT/QTc. Monitorar os níveis sanguíneos de cálcio mensalmente e, conforme necessário, adotar terapia de reposição de cálcio durante o tratamento com LENVIMA, além das medidas de ajuste de dose de LENVIMA dependendo da severidade e persistência da hipocalcemia e da presença de alterações no eletrocardiograma.

Prolongamento do Intervalo QT

O efeito de uma dose única de 32 mg de lenvatinibe sobre o intervalo QT/QTc foi avaliado em um estudo completo QT em indivíduos saudáveis. Neste estudo, o lenvatinibe não prolongou o intervalo QT/QTc. No entanto, o prolongamento do intervalo QT/QTc foi relatado em uma taxa mais alta em pacientes tratados com lenvatinibe do que em pacientes tratados com placebo no estudo clínico pivotal Fase 3 SELECT [prolongamento do intervalo QT/QTc grupo lenvatinibe vs. grupo placebo, respectivamente 9% vs. 2% (todos os graus) e 2% vs. 0% (grau 3)]. Monitorar os eletrocardiogramas em pacientes com síndrome do QT longo congênito, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, que tomam medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos Classe Ia e III. Monitorar e corrigir as anormalidades eletrolíticas (como hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia), em todos os pacientes antes do início e durante o tratamento.

Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento

Baseado no seu mecanismo de ação e em dados de estudos de toxicidade reprodutiva em animais, Lenvima pode provocar óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento quando administrado a gestantes (vide item **Dados de Segurança Pré-Clinica/Toxicidade Reprodutiva e ao Desenvolvimento**). O profissional de saúde deverá orientar os pacientes do sexo feminino e masculino sobre o risco

potencial ao feto e a necessidade de uso de métodos contraceptivos altamente efetivos (vide item **Fertilidade, gravidez e lactação**).

Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas. LENVIMA pode ter uma influência mínima sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas devido a reações adversas como fadiga e tontura. Pacientes que experimentarem estes sintomas devem ser advertidos a não dirigir ou operar máquinas.

Dados de Segurança Pré-clínica

Estudos de Toxicidade de Doses Repetidas

Nos estudos de toxicidade de doses repetidas (até 39 semanas), o lenvatinibe causou alterações toxicológicas em vários órgãos e tecidos relacionados aos efeitos farmacológicos esperados do lenvatinibe incluindo glomerulopatia, hipocelularidade testicular, atresia folicular ovariana, , alterações gastrointestinais, alterações ósseas, alterações adrenais (em ratos e cachorros) e lesões arteriais (necrose fibrinoide arterial, degeneração medial, ou hemorragia) em ratos, cães, e macacos cinomolgos. Níveis elevados de transaminase com sinais de hepatotoxicidade foram também observados em ratos, cães e macacos. A reversibilidade das alterações toxicológicas foi observada ao final de um período de recuperação de 4 semanas em todas as espécies animais investigadas.

Estudos de Toxicidade em Animais Jovens

Mortalidade foi a toxicidade dose-limitante em ratos jovens em que a dose foi iniciada no dia pós-natal 7 ou 21 e foi observada em exposições que foram respectivamente 125- ou 12-vezes menor comparada com a exposição em que mortalidade foi observada em ratos adultos, sugerindo uma sensibilidade aumentada à toxicidade com idade decrescente. Portanto, mortalidade pode ser atribuída a complicações relacionadas a lesões primárias no duodeno com possível contribuição de toxicidades adicionais em órgãos-alvo imaturos. A toxicidade de lenvatinibe foi mais proeminente em ratos mais jovens (dose iniciada no dia pós-natal 7) comparada com aqueles em que a dose iniciou no dia pós-natal 21 e mortalidade e algumas toxicidades foram observadas mais cedo em ratos jovens a 10 mg/kg comparado com ratos adultos aos quais foi administrado o mesmo nível de dose. Retardo de crescimento, atraso secundário do desenvolvimento físico, e lesões atribuíveis aos efeitos farmacológicos (incisivos, fêmur [placa de crescimento], rins, adrenais e duodeno) também foram observados em ratos jovens.

Genotoxicidade

O lenvatinibe não foi mutagênico nos testes de mutação bacteriana reversa (Ames), e não foi clastogênico em um ensaio de linfoma de camundongos *in vitro* e um ensaio *in vivo* de micronúcleo de ratos.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com lenvatinibe.

Toxicidade Reprodutiva e ao Desenvolvimento

Não foram conduzidos estudos específicos com lenvatinibe em animais para avaliar o efeito sobre a fertilidade. Entretanto, foram observadas alterações testiculares e ovarianas em estudos de toxicidade de doses repetidas em animais com exposições abaixo da exposição clínica prevista (baseada na AUC)

na dose máxima recomendada para humanos. Estes efeitos foram reversíveis ao final de um período de recuperação de 4 semanas.

A administração de lenvatinibe durante a organogênese resultou em embriofetalidade e teratogenicidade tanto em ratos como em coelhos em exposições abaixo da exposição clínica (baseada na AUC) na dose máxima recomendada para humanos. Anomalias fetais externas e esqueléticas foram observadas em doses a partir de 0,1 mg/kg em ratos, e um NOAEL fetal não foi identificado em ratos. Anomalias fetais externas, viscerais, ou esqueléticas foram observadas com 0,1 e 0,5 mg/kg em coelhos. O NOAEL fetal no estudo em coelhos foi de 0,03 mg/kg. Estes achados indicam que o lenvatinibe tem um potencial teratogênico, provavelmente relacionado à atividade farmacológica do lenvatinibe como um agente antiangiogênico.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez – Categoria D

Há informações insuficientes sobre o uso de lenvatinibe em mulheres grávidas. O lenvatinibe foi embriotóxico e teratogênico quando administrado a ratos e coelhos.

O lenvatinibe não deve ser usado durante a gravidez a menos que claramente necessário e após consideração cuidadosa das necessidades da mãe e do risco ao feto. As mulheres com potencial de engravidar devem evitar a gravidez e utilizar método contraceptivo altamente eficaz enquanto estiverem em tratamento com lenvatinibe.

Uma mulher é considerada fértil a menos que esteja na pós-menopausa (amenorreica pelo menos 12 meses consecutivos, na faixa etária adequada e sem outra causa conhecida ou suspeita) ou que foi esterilizada cirurgicamente (ou seja, laqueadura bilateral, histerectomia total ou ooforectomia bilateral, todas com cirurgia realizada há pelo menos 1 mês antes de iniciar o tratamento com lenvatinibe).

É recomendável que mulheres de gravidez com possibilidade de engravidar façam um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com lenvatinibe.

Como não se sabe se LENVIMA pode reduzir o efeito de contraceptivos orais, métodos contraceptivos de barreira devem ser adicionados durante o tratamento com lenvatinibe e por pelo menos 1 mês após a conclusão do tratamento. Atualmente não se sabe se lenvatinibe aumenta o risco de eventos tromboembólicos quando associado a contraceptivos orais [veja **Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Eventos Tromboembólicos Arteriais (ETAs)** e **Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Toxicidade Reprodutiva e ao Desenvolvimento**].

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não se sabe se o lenvatinibe é excretado no leite humano. O lenvatinibe e seus metabólitos são excretados no leite de ratas. Um risco ao recém-nascido ou aos bebês não pode ser descartado e, portanto, o lenvatinibe não deve ser usado enquanto a mulher estiver amamentando (veja **Seção 4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Fertilidade



Lenvima pode afetar a fertilidade masculina e feminina

Os efeitos do lenvatinibe sobre a fertilidade em humanos são desconhecidos. No entanto, foi observada toxicidade testicular e ovariana em ratos, cães e macacos.

Doação de sangue e sêmen

Não há dados específicos que suportam sobre o tempo de doações de sangue e sêmen durante ou após o tratamento com lenvatinibe, portanto, os pacientes não devem doar sangue ou sêmen durante a terapia ou por até 4 semanas após a descontinuação de lenvatinibe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros medicamentos sobre o lenvatinibe

Substratos da CYP3A, P-gp, e BCRP

O lenvatinibe pode ser administrado concomitantemente sem ajuste de dose com substratos inibidores ou indutores da CYP3A, P-glicoproteína (P-gp) ou inibidores da proteína de resistência do câncer de mama (BCRP).

Agentes que alteram o pH gástrico

Em uma análise da PK populacional de pacientes recebendo lenvatinibe até 24 mg uma vez ao dia, os agentes que aumentam o pH gástrico (bloqueadores de receptor de H₂, inibidores da bomba de próton, antiácidos) não apresentaram um efeito significativo sobre a exposição ao lenvatinibe.

Outros Agentes Quimioterápicos

A administração concomitante de lenvatinibe, carboplatina, e paclitaxel não teve impacto significativo sobre a farmacocinética de qualquer um destes 3 medicamentos.

Efeito do lenvatinibe sobre outros medicamentos

Substratos das Enzimas do Citocromo P450 ou UGT

O lenvatinibe não é considerado um forte indutor ou inibidor das enzimas do citocromo P450 nem da uridina 5'-difosfato-glicuronosil transferase (UGT).

Substratos da P-gp e BCRP

O lenvatinibe apresentou mínima ou nenhuma atividade inibitória sobre as atividades de transporte mediadas por P-gp e BCRP. Similarmente, não foi observada indução da expressão de mRNA da P-gp.

Substratos da OAT, OCT, OATP, BSEP, e aldeído oxidase

O lenvatinibe apresentou efeitos inibitórios sobre o transportador de ânion orgânico (OAT)1, OAT3, transportador de cátion orgânico (OCT) 1, OCT2, polipeptídeo de transporte de ânion orgânico (OATP) 1B1, e bomba de transporte de sais biliares (BSEP), mas mínimo ou nenhum efeito inibitório sobre a OATP1B3. No citossol de fígado humano, o lenvatinibe não inibiu a atividade da aldeído oxidase.

Contraceptivos orais

Atualmente não se sabe se o lenvatinibe pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais e, portanto, mulheres utilizando contraceptivos hormonais orais devem usar também um método contraceptivo de barreira.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar à temperatura ambiente (15° – 30° C). O prazo de validade deste produto é de 24 meses.



Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas

Lenvima 4 mg cápsulas: Corpo vermelho-amarelado e tampa vermelha-amarelada, de aproximadamente 14,3 mm de comprimento, impresso em tinta preta na tampa com "€" e "LENV 4 mg" no corpo.

Lenvima 10 mg cápsulas: Corpo amarelo e tampa vermelha-amarelada, de aproximadamente 14,3 mm de comprimento, impresso em tinta preta na tampa com "€" e "LENV 10 mg" no corpo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 24 mg (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg) uma vez ao dia. A dose diária deve ser modificada conforme necessário de acordo com o plano de controle de dose/toxicidade.

O lenvatinibe deve ser tomado no mesmo horário do dia, diariamente com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água.

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose, e não conseguir tomá-la dentro de 12 horas, então não tomar essa dose e aguardar o horário normal de administração da próxima dose. O tratamento deve continuar até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ajuste de dose durante a terapia

O controle de algumas reações adversas pode exigir interrupção ou ajuste da dose ou descontinuação de terapia com lenvatinibe. Após resolução/melhora de uma reação adversa, o tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida conforme sugerido na Tabela 2. O controle médico ótimo para náuseas, vômitos e/ou diarreia deve ser iniciado antes de qualquer interrupção da terapia com lenvatinibe ou redução de dose de lenvatinibe.

Reações adversas leves a moderadas (graus 1 e 2) geralmente não justificam a interrupção do tratamento, exceto se forem intoleráveis para o paciente mesmo com o controle médico ótimo. Reações adversas graves (grau 3) ou intoleráveis para o paciente requerem interrupção do tratamento com lenvatinibe até a resolução ou melhora da reação (Grau 0-1 ou retorno a condição inicial do paciente). Posteriormente, o tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida como sugerido na Tabela 2. O tratamento deve ser descontinuado no caso de reações de grau 4 (que ameacem a vida do paciente), com exceção de anormalidades laboratoriais consideradas sem ameaça à vida do paciente (estas reações devem ser tratadas como reações adversas graves - grau 3). Devido à falta de experiência clínica, não há recomendações sobre o reinício do tratamento em pacientes que tiveram resolução de reações adversas grau 4. A toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente controlada para reduzir o risco de desenvolvimento de comprometimento renal ou insuficiência renal (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Insuficiência e Comprometimento Renal**).

Tabela 2 Modificações de Dose Recomendadas para Reações Adversas Graus 2 ou 3 Persistentes ou Intoleráveis ou Anormalidades de Laboratório de Grau 4^a

Reação Adversa	Modificação	Dose Ajustada ^b
Primeira ocorrência	Interromper até resolver a Grau 0-1 ou basal	20 mg (duas cápsulas de 10 mg) oralmente uma vez ao dia
Segunda ocorrência ^c	Interromper até resolver a Grau 0-1 ou basal	14 mg (uma cápsula de 10 mg mais uma cápsula de 4 mg) oralmente uma vez ao dia
Terceira ocorrência ^c	Interromper até resolver a Grau 0-1 ou basal	10 mg (uma cápsula de 10 mg) oralmente uma vez ao dia

^a Iniciar gerenciamento médico para náusea, vômito ou diarreia antes da interrupção ou redução de dose de LENVIMA

^b Reduzir a dose em sequência baseada no nível de dose anterior (24 mg, 20 mg, ou 14 mg por dia)

^c Refere-se à mesma reação adversa que levou à redução de dose anterior ou a uma reação adversa diferente que requeira modificação de dose.

Populações especiais

Pacientes com hipertensão

A pressão arterial deve ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinibe, e deve ser regularmente controlada durante o tratamento. Pacientes com hipertensão devem estar em tratamento com uma dose estável de anti-hipertensivo por pelo menos uma semana antes do início do tratamento com LENVIMA. Para pacientes com hipertensão e proteinúria o uso de um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou antagonista do receptor de angiotensina II é o tratamento preferido. Quando necessário, controlar a hipertensão conforme recomendado na Tabela 3.

Tabela 3 – Controle Recomendado para Hipertensão

Nível de pressão arterial	Ação recomendada
PA sistólica ≥ 140 mmHg a 160 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg a 100 mmHg	Continuar com lenvatinibe e iniciar terapia anti-hipertensiva, se já não a estiver recebendo. OU Continuar com lenvatinibe e aumentar a dose da terapia anti-hipertensiva atual ou iniciar terapia anti-hipertensiva adicional
PA sistólica ≥ 160 mmHg ou PA diastólica ≥ 100 mmHg, apesar de terapia anti-hipertensiva ótima	1. Suspender lenvatinibe 2. Quando a PA sistólica estiver ≤ 150 mmHg, PA diastólica ≤ 95 mmHg, e o paciente estiver em dose estável de terapia anti-hipertensiva por pelo menos 48 horas, reiniciar lenvatinibe em uma dose reduzida
Consequências potencialmente fatais (hipertensão maligna, déficit neurológico, ou crise hipertensiva)	Intervenção urgente é indicada. Descontinuar lenvatinibe e instituir tratamento médico apropriado.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário com base na função hepática em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B). Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C), a dose recomendada é de 14 mg (uma cápsula de 10 mg mais uma cápsula de 4 mg) tomada em dose única diária. Podem ser necessários ajustes adicionais de dose.

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário com base na função renal em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina CLCr menor que 30 mL/min calculado pela equação de Cockcroft-Gault), a dose inicial recomendada é de 14 mg tomada uma vez por dia. Outros ajustes de dose podem ser necessários com base na tolerabilidade individual. Não foram estudados pacientes em estágio final de doença renal, portanto, o uso de lenvatinibe nesses pacientes não é recomendado. Para obter informações adicionais em pacientes com insuficiência renal (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Insuficiência Renal).

População Pediátrica

A segurança e eficácia de lenvatinibe em pacientes pediátricos (menores de 18 anos) ainda não foram estabelecidas. Não há dados clínicos disponíveis. Estudos em animais revelaram preocupações de segurança sobre o uso de lenvatinibe em crianças menores de 2 anos de idade e o uso nesta população não é recomendado. (vide item **Dados de Segurança Pré-clínica/Estudos de Toxicidade em Animais Jovens**).

Outras populações

Pacientes com idade igual ou maior que 75 anos (para os quais há dados limitados), da raça asiática, com comorbidades (como hipertensão, comprometimento renal ou hepático) ou com peso corporal < 60 kg parecem apresentar tolerabilidade reduzida ao lenvatinibe. No entanto, não se recomenda redução da dose inicial de 24mg nestes pacientes, com exceção dos pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. Há dados limitados para pacientes de grupos étnicos diferentes de caucasianos e asiáticos.

Manuseio e descarte

Este produto não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Evitar a exposição repetida ao conteúdo da cápsula.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes relatadas (ocorrendo em $\geq 30\%$ dos pacientes) são hipertensão (68,6%), diarreia (62,8%), redução de apetite (51,5%), redução de peso (49,1%), fadiga (45,8%), náusea (44,5%), proteinúria 36,9%), estomatite (35,8%), vômito (34,5%), disfonia (34,1%), cefaleia (34,1%), síndrome da eritrodisestesia palmo plantar (EPP) (32,7%). Hipertensão e proteinúria tendem a ocorrer durante o início do tratamento com lenvatinibe. A maioria das reações adversas de Grau 3 e 4 ocorreram durante os 6 primeiros meses de tratamento, exceto diarreia, que ocorreu ao longo do tratamento, e perda de peso, que tendeu a ser cumulativa por todo o período.

As reações adversas graves mais importantes são falha e insuficiência renal (2,4%), insuficiência cardíaca (0,7%),

Hemorragia do tumor intracraniano (0,7%), Síndrome da encefalopatia reversível posterior (SERP)/Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) (0,2%), insuficiência hepática (0,2%), e tromboembolismos arteriais (acidente vascular cerebral (1,1%), ataque isquêmico transitório (0,7%), e infarto do miocárdio (0,9%).

Em 452 pacientes com câncer de tireoide diferenciado refratário a radioterapia, a redução da dose e descontinuação foram ações tomadas para uma reação adversa em 63,1% e 19,5% dos pacientes, respectivamente. As reações adversas que mais comumente levaram a reduções de doses (em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram hipertensão, proteinúria, diarreia, fadiga, eritrodismestesia palmo plantar, redução de peso, e redução de apetite. Reações adversas que mais comumente levaram a descontinuação de lenvatinibe foram proteinúria, astenia, hipertensão, acidente vascular cerebral, diarreia e embolismo pulmonar.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 4 mostra as taxas de incidência das reações adversas observadas em 452 pacientes com câncer de tireoide diferenciado refratário a radioiodoterapia que receberam a dose recomendada no estudo pivotal Fase 3 SELECT e dois estudos clínicos Fase 2.

As frequências são definidas como:

Muito comum ($\geq 1/10$)

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Dentro de cada categoria os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de severidade.

Tabela 4 – Reações adversas relatadas em pacientes nos estudos clínicos

Classe de Sistema de Órgãos (Terminologia MedDRA*)	Muito Comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
Infecções e Infestações	Infecção do Trato Urinário		Abscesso Perineal
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	Trombocitopenia ^a	Linfopenia ^a	Infarto esplênico
Distúrbios Endócrinos		Hipotireoidismo Hormônio estimulante da tireoide aumentado [‡]	
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	Hipocalcemia [‡] Hipocalemia Peso diminuído Diminuição do apetite	Desidratação Hipomagnesemia ^b Hipercolesterolemia ^b	
Distúrbios Psiquiátricos	Insônia		
Distúrbios do Sistema Nervoso	Tontura Cefaleia Disgeusia	Acidente Vascular Cerebral	Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível Monoparesia Ataque isquêmico transitório

Classe de Sistema de Órgãos (Terminologia MedDRA*)	Muito Comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1,000 a <1/100)
Distúrbios Cardíacos		Infarto do Miocárdio ^{c,†} Insuficiência Cardíaca Eletrocardiograma prolongado Fração de Ejeção diminuída	QT
Distúrbios Vasculares	Hemorragia ^{e,†‡} Hipertensão ^{d,‡} Hipotensão		
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	Disfonia	Embolia pulmonar [†]	
Distúrbios Gastrintestinais	Diarreia Dores gastrointestinal e abdominal ^f Vômito Náusea Inflamação oral ^g Dor Oral ^h Constipação Dispepsia Boca Seca	Fístula Anal Flatulência	
Distúrbios Hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferase [‡] Hipoalbuminemia [‡] Alanina aminotransferase aumentada [‡] Aumento de fosfatase alcalina no sangue Função hepática anormal Gama-glutamilttransferase aumentada ^k Aumento da bilirrubina sanguínea [‡]	Dano hepatocelular/hepatite ⁱ
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar Erupção cutânea Alopecia	Hiperqueratose	
Distúrbios Músculo-Esqueléticos e do Tecido Conjuntivo	Dor nas costas Artralgia Mialgia Dor nas extremidades Dor músculo-esquelética		
Distúrbios Renais e Urinários	Proteinúria [‡]	Casos de falha renal ^{l, †} Insuficiência Renal Creatinina sanguínea aumentada Ureia sanguínea aumentada	

Classe de Sistema de Órgãos (Terminologia MedDRA*)	Muito Comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1,000 a <1/100)
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	Fadiga Astenia Edema Periférico	Mal Estar	

*: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versão 16.1. Os termos preferidos foram redefinidos para a Classe de Sistema de Órgãos mais relevante para o órgão alvo.

†: Inclui eventos com um desfecho fatal.

‡: Informações detalhadas no item 5. Advertências e Precauções.

Os seguintes termos foram combinados:

- Trombocitopenia inclui trombocitopenia, contagem diminuída de plaquetas. Linfopenia inclui linfopenia, contagem diminuída de linfócitos
- Hipomagnesemia inclui hipomagnesemia e redução de magnésio no sangue. Hipercolesterolemia inclui hipercolesterolemia e aumento de colesterol no sangue.
- Infarto do miocárdio inclui, infarto do miocárdio e infarto agudo do miocárdio
- Hemorragia inclui epistaxe, hemoptise, hematúria, contusão, hematoquezia, sangramento gengival, petéquias, hemorragia pulmonar, hemorragia retal, sangue presente na urina, hematoma, hemorragia vaginal, hemorragia conjuntival, hemorragia de hemorroída, hemorragia de tumor intracraniano, hemorragia laríngea, equimose, tendência aumentada para hematoma, hemorragia pós procedimento, púrpura, hemorragia cutânea, ruptura de aneurisma, hemorragia arterial, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastroduodenite hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hematêmese, hemorragia, AVC hemorrágico, malena, metrorragia, sangramento do leito da unha, hemorragia pleural, hemorragia pós-menopausa, proctite hemorrágica, hematoma renal, hemorragia esplênica, hemorragia nas unhas, hemorragia subaracnoide, hemorragia traqueal, hemorragia de tumor.
- Hipertensão inclui: hipertensão, crise hipertensiva, pressão arterial diastólica aumentada, pressão arterial aumentada.
- Dor gastrointestinal e abdominal inclui: desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal, desconforto epigástrico, dor gastrintestinal.
- Inflamação oral inclui: estomatite aftosa, estomatite, glossite, ulceração de boca, inflamação da mucosa
- Dor oral inclui: dor oral, glossodinia, dor orofaríngea.
- Dano hepatocelular e hepatite incluem: dano hepático induzido por medicamento, esteatose hepática e lesão hepática colestática.
- Eventos de insuficiência renal incluem: insuficiência pré-renal aguda, insuficiência renal, insuficiência renal aguda, necrose tubular renal

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para sua Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As maiores doses de lenvatinibe clinicamente estudadas foram 32 mg 1 x/dia e 20 mg 2x/dia. Casos de superdose acidental acima das doses testadas de lenvatinibe foram relatados, incluindo uma administração única de 144 mg, 6 vezes a dose diária recomendada. Estes casos foram associados a reações adversas consistentes com o perfil de segurança conhecido de lenvatinibe (sendo os EA mais comuns observados hipertensão, náusea, diarreia, fadiga, estomatite, proteinúria, dor de cabeça e agravação da eritrodístesia palmo-plantar e, em doses mais elevadas, insuficiência renal e hepática) ou não foram associados a reações adversas.



Não há nenhum antídoto específico em caso de superdose com lenvatinibe. Como a ligação do medicamento a proteínas plasmáticas é elevada, espera-se que o lenvatinibe não seja dialisável. Em caso de suspeita de superdose, o lenvatinibe deve ser suspenso e tratamento de suporte deve ser iniciado.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS- 1.XXXX.XXXX

Farmacêutico Responsável: Luiz Rogério M. Silva – CRF–SP 22.132

Importado por: Eisai Laboratórios Ltda., Av. Dr. Cardoso de Melo, 1628/1644, São Paulo - SP CEP: 04548-005

CNPJ: 08.416.362/0001-70

Fabricado por: Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canadá

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

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 762 5381

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)



Papel reciclável

CCDS 01AUG2014

BULA PARA O PACIENTE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO



APRESENTAÇÕES

Lenvima 4 mg e 10 mg – embalagens com 10, 20 ou 30 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Lenvima 4 mg: cada cápsula contém 4,9 mg de mesilato de lenvatinibe equivalente a 4 mg de lenvatinibe.
Lenvima 10 mg: cada cápsula contém 12,25 mg de mesilato de lenvatinibe equivalente a 10 mg de lenvatinibe.

Excipientes: carbonato de cálcio, manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, talco.

Composição da cápsula: hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

Composição da tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto, hidróxido de potássio, propilenoglicol.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

LENVIMA é um medicamento que contém a substância ativa lenvatinibe. Ele é utilizado para tratamento de pacientes adultos com um tipo de câncer de tireoide (diferenciado subtipos papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, que não responde à terapia com iodo radioativo.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

LENVIMA bloqueia a ação de proteínas chamadas receptores de tirosina quinase que estão envolvidas no crescimento de células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que irrigam estas células. Estas proteínas podem estar presentes em altas quantidades em células cancerosas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar LENVIMA se você for alérgico ao lenvatinibe ou a qualquer um dos outros ingredientes do medicamento.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres amamentando (ver item abaixo Contracepção, gravidez e amamentação).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Fale com o seu médico antes de tomar LENVIMA se você:

- Tiver pressão alta (hipertensão)
- Tiver um histórico de problemas cardíacos
- Tiver um histórico de coágulos sanguíneos nas suas artérias (tipo de vaso sanguíneo), incluindo derrame, ataque cardíaco, ou alterações na visão
- Tiver mais de 75 anos de idade
- Tiver realizado cirurgia ou radioterapia recentemente
- Tiver uma história de perfuração em seu estômago ou intestino, ou uma conexão anormal entre duas partes do seu trato gastrointestinal (fístula)
- Tiver problemas hepáticos (fígado) ou renais (rins)
- Tiver dores de cabeça, convulsões ou problemas de visão
- Tiver quaisquer problemas de sangramento
- Estiver grávida ou se planeja engravidar (ver o item abaixo **Contracepção, gravidez e amamentação**)

Informe o seu médico se qualquer uma dessas condições se aplica a você. Pode ser necessário tratá-las, ou seu médico pode decidir modificar a dose de Lenvima, ou interromper o tratamento.

Se você não tiver certeza se algum dos itens acima se aplica a você, converse com seu médico antes de tomar Lenvima.

Veja os efeitos colaterais

Lenvima pode causar alguns efeitos colaterais que você precisa contar ao seu médico imediatamente. Veja a lista de efeitos colaterais na seção "**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**".

Crianças e adolescentes

Lenvima não é recomendado para uso em crianças e adolescentes. Os efeitos de Lenvima em pessoas com menos de 18 anos de idade não são conhecidos.

Outros medicamentos e Lenvima

Informe seu médico ou farmacêutico se estiver tomando, se tiver tomado recentemente ou se pretende tomar qualquer outro medicamento.

Contracepção, gravidez e amamentação

- Utilize um método contraceptivo eficaz enquanto estiver tomando este medicamento, e por, pelo menos, um mês após o término do tratamento.
- Não tome Lenvima se estiver grávida ou puder engravidar. Isso é porque ele pode prejudicar o seu bebê.
- Se você engravidar enquanto estiver sendo tratada com Lenvima, informe seu médico imediatamente. O seu médico irá ajudá-la a decidir se o tratamento deve ser continuado.

- Não amamente se estiver tomando Lenvima. Isso é porque o medicamento pode afetar o crescimento e o desenvolvimento do seu bebê.
- Como não se sabe se LENVIMA pode reduzir o efeito de contraceptivos orais (conhecidos como pílulas anticoncepcionais), se este for seu métodos contraceptivo normal, você deverá usar também um método anticoncepcional de barreira, como camisinha ou diafragma.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dirigir e Operar Máquinas

Lenvima pode causar efeitos colaterais que podem afetar a sua capacidade de dirigir ou operar máquinas. Evite dirigir ou utilizar máquinas se você se sentir tontura ou cansaço.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha o medicamento em temperatura ambiente (15-30°C). O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação que está indicada no cartucho e no blíster.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas

Lenvima 4 mg cápsula: Corpo vermelho-amarelado e tampa vermelha-amarelada, de aproximadamente 14,3 mm de comprimento, impresso em tinta preta na tampa com "E" e "LENV 4 mg" no corpo.

Lenvima 10 mg cápsula: Corpo amarelo e tampa vermelha-amarelada, de aproximadamente 14,3 mm de comprimento, impresso em tinta preta na tampa com "E" e "LENV 10 mg" no corpo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tome sempre este medicamento exatamente como seu médico orientou. Verifique com seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tomando este medicamento

- Você pode tomar com ou sem alimentos.
- Engolir as cápsulas inteiras com água.
- Tomar no mesmo horário todos os dias.

Quanto tomar

- A dose recomendada de Lenvima é de geralmente 24 mg uma vez ao dia (2 cápsulas de 10 mg e 1 cápsula de 4 mg).
- Se você tiver problemas hepáticos ou renais graves, a dose recomendada é de 14 mg uma vez ao dia (1 cápsula de 10 mg e 1 cápsula de 4 mg).

- O seu médico pode diminuir sua dose, interromper seu tratamento temporariamente ou definitivamente se você tiver problemas com efeitos colaterais.

Você continuará tomando este medicamento, enquanto você estiver obtendo benefício clínico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Manuseio e descarte

As cápsulas não devem ser abertas e deve-se evitar a exposição direta ao seu conteúdo.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O que fazer se você se esquecer de tomar a sua dose depende de quanto tempo falta até a próxima dose.

- Se faltar 12 horas ou mais até a próxima dose: tome a dose esquecida assim que se lembrar. Em seguida, tome a próxima dose no horário normal.
- Se faltar menos de 12 horas até que a próxima dose: pule a dose esquecida. Em seguida, tome a próxima dose no horário normal.

Não tome uma dose dobrada (duas doses ao mesmo tempo) para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os apresentem. Os seguintes efeitos colaterais podem ocorrer com este medicamento.

Informe o seu médico imediatamente se notar qualquer um dos seguintes efeitos colaterais - pode ser necessário tratamento médico urgente.

- Sensação de dormência ou fraqueza em um lado do seu corpo, cefaleia grave, convulsão, confusão, dificuldade para falar, alterações de visão ou tontura - estes podem ser sinais de um derrame, sangramento em seu cérebro, ou o efeito sobre o cérebro de um aumento grave da pressão arterial.
- Dor ou pressão no peito, dor nos braços, costas, pescoço ou mandíbula, falta de ar, frequência cardíaca rápida ou irregular, tosse, cor azulada nos lábios ou dedos, sensação de cansaço - estes podem ser sinais de um problema cardíaco ou um coágulo sanguíneo no pulmão.
- Dor grave na barriga (abdomen) - isto pode ser devido a um buraco na parede do seu intestino ou uma fístula (um furo em seu intestino que se liga através de uma passagem como se fosse um tubo com outra parte do seu corpo ou pele).
- Fezes negras ou sanguinolentas, vomitando sangue, sangramento nasal grave e persistente, sangramento vaginal grave ou em período inesperado, tossindo sangue - estes podem ser sinais de sangramento interno em seu corpo.
- Pele ou parte branca dos olhos (esclera) amarelada, urina de cor mais escura (em geral em tons de marrom) e fezes esbranquiçadas – estes podem ser sinais de uma quadro de icterícia ou problemas no fígado.

- Diarreia, náuseas e vômitos- estes são efeitos colaterais muito comuns que podem se tornar graves se fizerem você ficar desidratado(a), o que pode levar à insuficiência renal. O seu médico pode lhe dar um medicamento para reduzir esses efeitos colaterais.

Informe o seu médico imediatamente se notar qualquer um dos efeitos colaterais acima.

Outros efeitos colaterais incluem:

Muito comuns (podem ocorrer em mais de 10% dos pacientes)

- Pressão arterial alta ou baixa
- Perda de apetite ou perda de peso
- Náusea, vômito, constipação, diarreia, dor abdominal, indigestão
- Sensação de muito cansaço ou fraqueza
- Voz rouca
- Inchaço nas pernas
- Erupção cutânea
- Boca seca, boca inflamada, sensação de gosto estranho
- Inchaço e inflamação das articulações (juntas); e músculos, ossos e juntas rígidas (duras)
- Tontura
- Perda de cabelo
- Sangramento (mais comumente sangramentos nasais, mas pode incluir sangramento de outros locais como na urina, hematoma, sangramento das gengivas ou das paredes do intestino)
- Problemas para dormir
- Alterações nos testes de urina para proteína (aumento), e infecções urinárias (frequência aumentada na urinação e dor para urinar)
- Dor – dor muscular, dor nas articulações, dor de cabeça, dor nas costas
- Vermelhidão, dor ou inchaço da pele das mãos e pés (síndrome mão-pé)
- Alterações nos resultados de exames de sangue para níveis de potássio (baixo) e cálcio (baixo)
- Hematoma e dificuldade de cicatrização de feridas – sinais de nível baixo de plaquetas no sangue

Comuns (podem ocorrer entre 1% e 10% dos pacientes)

- Perda de fluidos do corpo (desidratação)
- Palpitações no coração
- Pele seca, espessamento ou coceira da pele
- Sensação de gases ou inchaço do intestino
- Tireoide com baixa atividade
- Problemas no coração ou coágulos sanguíneos nos pulmões (dificuldade para respirar, dor no peito) ou outros órgãos
- Mal estar
- Derrame
- Fístula anal (um pequeno canal que se forma entre o ânus e a pele ao redor)
- Alterações nos resultados de exames de sangue para fígado, rins, células brancas do sangue (baixa), sódio e magnésio (baixo) e hormônio estimulante de tireoide (alto)

- Diminuição da função dos rins

Incomuns (podem ocorrer entre 0,1% e 1% dos pacientes)

- Infecção ou irritação dolorosa perto do ânus
- Mini-derrame
- Danos ao fígado
- Dor grave na parte alta da barriga (abdômen) que pode estar associada com febre e calafrios, náusea e vômito

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não existe tratamento específico em caso de superdose de LENVIMA. As doses mais altas estudadas clinicamente foram de 32 mg 1 x/dia e 20 mg 2x/dia. A ingestão de uma quantidade maior do que a indicada de LENVIMA pode tornar as reações adversas mais prováveis ou mais graves. Em caso de suspeita de superdose, consulte seu médico imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS- 1.XXXX.XXXX

Farmacêutico Responsável: Luiz Rogério M. Silva – CRF–SP 22.132

Importado e registrado por: Eisai Laboratórios Ltda., Av. Dr. Cardoso de Melo, 1628/1644 – São Paulo – SP

CNPJ 08.416.362/0001-70

Fabricado por: Patheon Inc., 2100 Syntex Tribunal, Mississauga, Ontário, L5N 7K9, Canadá

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

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 762 5381

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)



Papel reciclável

CCDS 01AUG2014