

Saumya

(mesilato de lenvatinibe)

Sun Farmacêutica do Brasil LTDA

Cápsula dura

4mg & 10mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Saumya

mesilato de lenvatinibe

APRESENTAÇÕES

Saumya 4 mg e 10 mg, embalagem com 30 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de **Saumya** 4 mg contém:

mesilato de lenvatinibe 4,9 mg

(equivalente a 4 mg de lenvatinibe)

excipientes q.s.p 1 cápsula dura

Cada cápsula dura de **Saumya** 10 mg contém:

mesilato de lenvatinibe 12,25 mg

(equivalente a 10 mg de lenvatinibe)

excipientes q.s.p 1 cápsula dura

Excipientes: manitol, óxido de magnésio, celulose microcristalina, hiprolose de baixa substituição (LH-21), hiprolose, talco, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo, goma laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol e hidróxido de potássio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Saumya 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 radioiodoterapia (RIT).

Saumya é indicado em combinação com everolimo para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado (CCR) após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica.

Saumya é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Câncer de Tireoide

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 no Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT)

	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 (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Número de progressões ou óbitos (%)	76 (29,1)	88 (67,2)
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 RPSFTe	0,62 (0,40 – 1,00)	
Valor de p ^e	0,051	

^aRevisão radiológica independente

^bEstratificado 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

^dNão ajustado para efeito cruzado

^eClassificação 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 - (CDT)

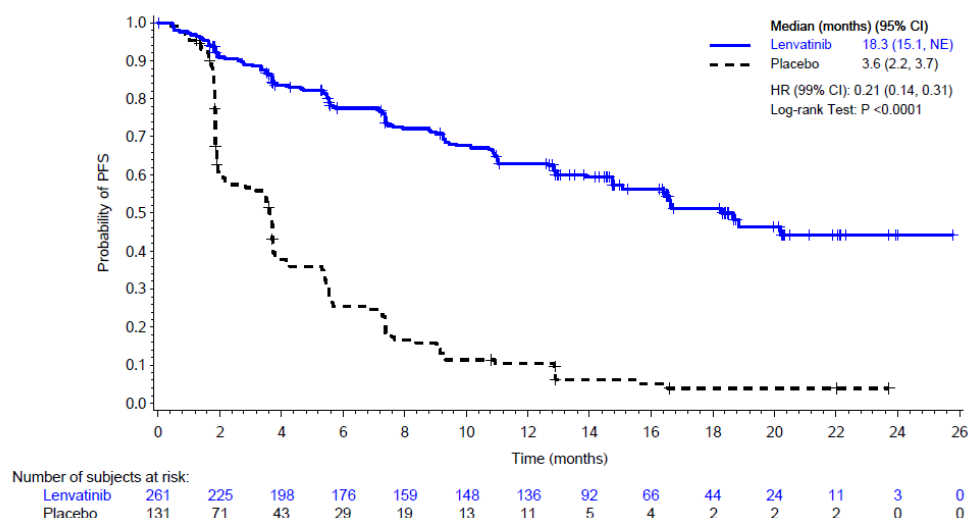
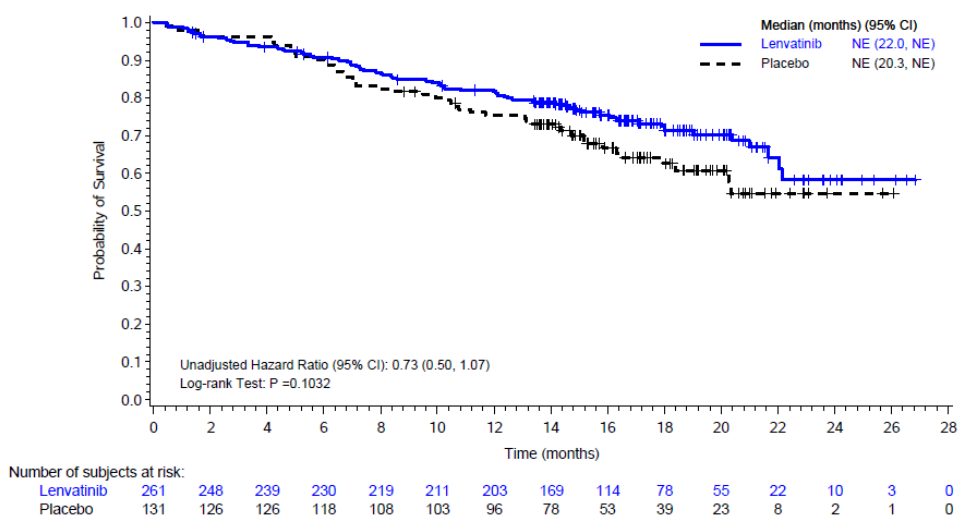


Figura 2 - Gráfico Kaplan-Meier da SG - (CDT)



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

Câncer de células renais (CCR)

Um estudo multicêntrico, randomizado, aberto para determinar a segurança e eficácia do lenvatinibe administrado sozinho ou em combinação com everolimo em indivíduos com CCR não ressecáveis, avançado ou metastático. O estudo consistiu numa Fase 1b para definição de dose e uma Fase 2. O estudo de Fase 2 envolveu um total de 153 pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático (CCR) após 1 tratamento previamente direcionado para VEGF. Os pacientes tiveram confirmação histológica do CCR predominante de células claras, evidência radiográfica de progressão da doença de acordo com RECIST versão 1.1, um tratamento prévio com VEGF e avaliação de 0 ou 1 de ECOG.

Os pacientes foram randomizados em um dos três braços: lenvatinibe 18 mg + everolimo 5 mg,

lenvatinibe 24 mg, ou everolimo 10 mg usando uma relação 1: 1: 1. Os pacientes foram estratificados pelo nível de hemoglobina (≤ 13 g/dL vs > 13 g/dL para os machos e $\leq 11,5$ g/dL vs $> 11,5$ g/dL para as fêmeas) e cálcio sérico corrigido (≥ 10 mg/dL vs < 10 mg/dL). O desfecho primário de eficácia, com base na resposta tumoral avaliada pelo investigador, foi a sobrevida livre de progressão (SLP) do braço lenvatinibe + everolimo vs o braço everolimo e do braço lenvatinibe vs o braço everolimo. Outros desfechos de eficácia incluíram a sobrevivência global (SG) avaliada pelo investigador e a taxa de resposta objetiva (TRO).

As avaliações dos tumores foram avaliadas de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos Versão 1.1 (RECIST). O braço de lenvatinibe + everolimo mostrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na SLP em comparação com o braço everolimo (Figura 3). O braço de lenvatinibe mostrou também uma melhora na SLP em comparação com o braço everolimo. A sobrevida global foi maior no braço lenvatinibe + everolimo (Figura 4). O braço de lenvatinibe + everolimo apresentou melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na SLP (Hazard ratio [HR] = 0,50, [IC95%: 0,26, 0,79], P = 0,003) em comparação com o braço everolimo. Resultados para TRO foram consistentes com os das avaliações dos investigadores, 35,3% no braço lenvatinibe + everolimo, com 1 resposta completa e 17 respostas parciais; nenhum paciente teve uma resposta objetiva no braço everolimo (valor P <0,0001) em favor do braço lenvatinibe + everolimo.

Tabela 2 - Resultados de Eficácia em CCR

	lenvatinibe 18 mg + everolimo 5 mg (N=51)	lenvatinibe 24 mg (N=52)	everolimo 10 mg (N=50)
Sobrevida livre de progressão (SLP) ^a - Avaliação do investigador			
Média SLP em meses (IC 95%)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Hazard Ratio (IC 95%) ^b lenvatinibe + everolimo vs everolimo	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valor P lenvatinibe + everolimo vs everolimo	0,0005	-	-
Sobrevida livre de progressão (SLP) ^a - Revisão retrospectiva independente Post-hoc			
Média SLP em meses (IC 95%)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Hazard Ratio (IC 95%) ^b lenvatinibe + everolimo vs everolimo	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Value P lenvatinibe + everolimo vs everolimo	0,003	-	-
Sobrevida Global (SG) ^c			
Número de mortos, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Média SG em meses (IC 95%)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Hazard Ratio (IC 95%) ^b lenvatinibe + everolimo vs everolimo	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Taxa de resposta objetiva n (%) - Avaliação do 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 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 corte de dados = 13 de junho de 2014

As porcentagens são baseadas no número total de assuntos no Conjunto de Análise Completa no grupo de tratamento relevante.

IC = intervalo de confiança, NE = não estimável

^a estimativas são baseadas no método de Kaplan Meier e os ICs de 95% são baseados na fórmula de Greenwood usando a transformação log-log.

^b razão de risco estratificada é baseada em um modelo de regressão Cox, incluindo o tratamento como fator covariável e hemoglobina e cálcio sérico corrigido como estratos. O método Efron foi utilizado para correção de eventos vinculados.

^c data de corte = 31 de julho de 2015

Figura 3 - Gráfico de Kaplan-Meier da SLP (CCR)

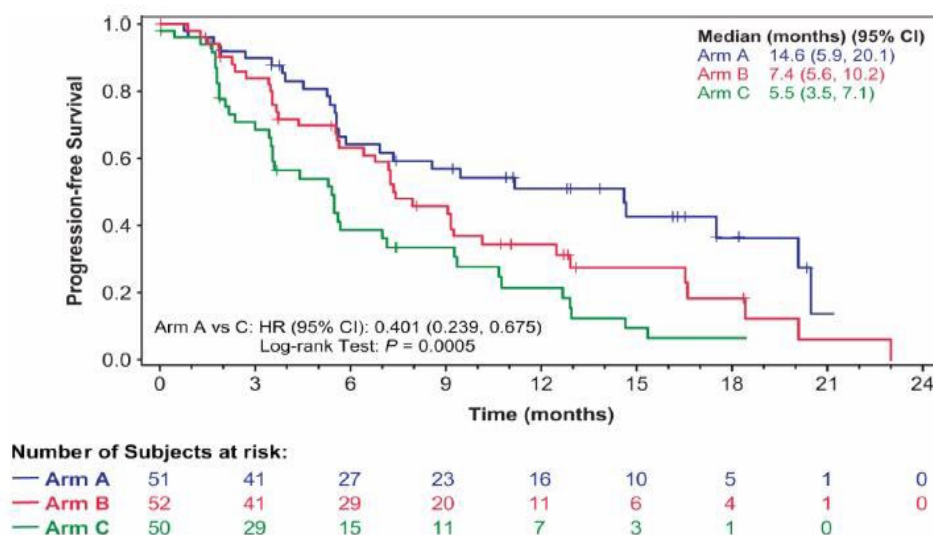
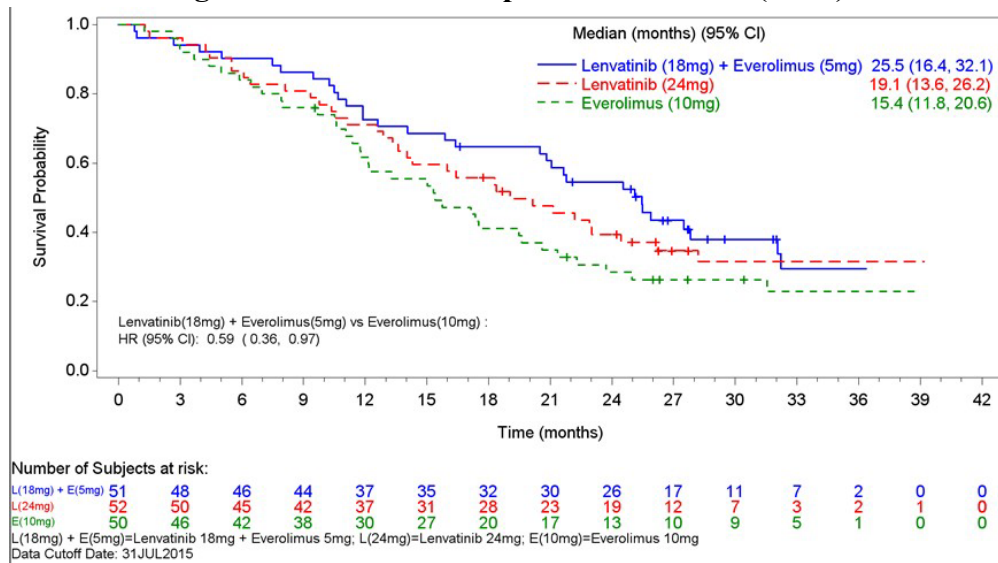


Figura 4 - Gráfico de Kaplan-Meier da SG (CCR)



Experiência Clínica – Carcinoma Hepatocelular

Um estudo multicêntrico aberto foi conduzido em 954 pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) não ressecável que foram randomizados para mesilato de lenvatinibe (12 mg [peso corporal basal $\geq$ 60 kg] ou 8 mg [peso corporal basal < 60 kg]) administrado por via oral uma vez ao dia ou sorafenibe 400 mg administrado por via oral duas vezes ao dia.

Os pacientes deveriam ter um diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de CHC não ressecável ou um diagnóstico clinicamente confirmado de CHC de acordo com os critérios da Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas, incluindo cirrose de qualquer etiologia ou com infecção crônica de hepatite B ou C. Os pacientes apresentavam pelo menos 1 lesão alvo hepática ou não-hepática mensurável de acordo com o mRECIST, e função hepática, da medula óssea, de coagulação sanguínea, renal e pancreática adequadas. Os pacientes foram estratificados por região, presença ou ausência de invasão macroscópica da veia porta (MPVI) ou disseminação extra-hepática (EHS) ou ambos, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) 0 ou 1 e Peso Corporal (< 60 kg ou $\geq$ 60 kg). A maioria dos pacientes em ambos os braços de tratamento apresentava ECOG PS de 0 no basal (63%), classificação Child- Pugh score de 5 (76%) e peso $\geq$ 60 kg (69%). A idade mediana foi de 62 anos, 84% eram do sexo masculino, 16% eram do sexo feminino, 69% eram asiáticos, 1% era de negros e 29% eram brancos.

O lenvatinibe não foi inferior para Sobrevida Global (SG) ao sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia. A SG mediana foi de 13,6 meses em comparação com 12,3 meses para o sorafenibe com HR = 0,92 [IC 95% de (0,79, 1,06)].

Com base na avaliação do investigador avaliada de acordo com o mRECIST, o tratamento com lenvatinibe resultou em melhora estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) e clinicamente significativa em relação ao sorafenibe nos desfechos secundários de SLP e TRO. O tratamento com lenvatinibe prolongou significativamente a TPP em comparação com o sorafenibe, com uma TPP mediana que foi mais do que o dobro que a de sorafenibe. A revisão retrospectiva independente da imagem corroborou os desfechos secundários de SLP, TPP e TRO. Estes resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3 e nas Figuras 5, 6 e 7.

Tabela 3 - Resultados de Eficácia no Carcinoma Hepatocelular

	lenvatinibe (N= 478)	sorafenibe (N=476)
Sobrevida Global		
Número de Óbitos, n (%)	351 (73,4)	350 (73,5)
SG Mediana em meses (IC 95%) ^a	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b, c}	0,92 (0,79,1,06)	
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) segundo Avaliação do Investigador (mRECIST)		
Número de eventos, n (%)	349 (73,0)	367 (77,1)
Doença progressiva, n (%)	308 (64,4)	343 (72,1)
Óbito, n (%)	41 (8,6)	24 (5,0)
SLP Mediana em meses (IC 95%) ^a	7,4 (6,9, 8,8)	3,7 (3,6, 4,6)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b, c}	0,66 (0,57, 0,77)	
Valor de <i>P</i> ^{c,d}	<0,00001	
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) segundo Revisão Independente (mRECIST)		
SLP Mediana em meses (IC 95%) ^a	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b, c}	0,64 (0,55, 0,75)	
Valor de <i>P</i> ^{c,d}	<0,00001	
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) segundo Revisão Independente (RECIST 1.1)		
SLP Mediana em meses (IC 95%) ^a	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,9)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b,c}	0,65 (0,56, 0,77)	
Valor de <i>P</i> ^{c,d}	<0,00001	
Tempo para Progressão segundo Avaliação do Investigador (mRECIST)		
Indivíduos com Progressão da Doença, n (%) ^e	308 (64,4)	343 (72,1)
Indivíduos Censurados, n (%)	170 (35,6)	133 (27,9)
Mediana (IC 95%) ^a	8,9 (7,4, 9,2)	3,7 (3,6, 5,4)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b, c}	0,63 (0,53, 0,73)	
Valor de <i>P</i> ^{c,d}	<0,00001	
Tempo para Progressão segundo Revisão Independente (mRECIST)		
TPP Mediano em meses (IC 95%) ^a	7,4 (7,2, 9,1)	3,7 (3,6, 3,9)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b,c}	0,60 (0,51, 0,71)	
Valor de <i>P</i> ^{c,d}	<0,00001	
Tempo para Progressão segundo Revisão Independente (RECIST 1.1)		
TPP Mediano em meses (IC 95%) ^a	7,4 (7,3, 9,1)	3,7 (3,6, 5,4)
Hazard Ratio (IC 95%) ^{b,c}	0,61 (0,51, 0,72)	
Valor de <i>P</i> ^{c,d}	<0,00001	
Taxa de Resposta Objetiva segundo Avaliação do Investigador (mRECIST)		
Taxa de Resposta Objetiva, n (%)	115 (24,1)	44 (9,2)
(IC 95%) ^f	(20,2, 27,9)	(6,6, 11,8)
Respostas Completas, n (%)	6 (1,3)	2 (0,4)

Respostas Parciais, n (%)	109 (22,8)	42 (8,8)
Odds ratio (IC 95%) ^g	3,13 (2,15, 4,56)	
Valor de P ^g	<0,00001	
Taxa de Resposta Objetiva segundo Revisão Independente (mRECIST)		
Taxa de Resposta Objetiva, n (%)	194 (40,6)	59 (12,4)
(IC 95%) ^f	(36,2, 45,0)	(9,4, 15,4)
Odds ratio (IC 95%) ^g	5,01 (3,59, 7,01)	
Valor de P ^g	<0,00001	
Taxa de Resposta Objetiva segundo Revisão Independente (RECIST 1.1)		
Taxa de Resposta Objetiva, n (%)	90 (18,8)	31 (6,5)
(IC 95%) ^f	(15,3, 22,3)	(4,3, 8,7)
Odds ratio (IC 95%) ^g	3,34 (2,17, 5,14)	
Valor de P ^g	<0,00001	

Data de corte de dados: 13 Nov 2016.

A margem de não inferioridade para a HR de lenvatinibe versus sorafenibe é de 1,08. As porcentagens são baseadas no número total de indivíduos dentro do grupo de tratamento relevante no Conjunto de Análise Completo,

IC = intervalo de confiança; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

HR = Hazard ratio; SG = sobrevida global

^a Quartis são estimados pelo método de Kaplan-Meier, e os ICs 95% são estimados com um método Brookmeyer e Crowley generalizado,

^b Hazard ratio é para lenvatinibe vs, sorafenibe, com base em um modelo Cox incluindo grupo de tratamento como um fator,

^c Estratificado por região (Região 1: Ásia-Pacífico; Região 2: Regiões Ocidentais), invasão macroscópica da veia porta ou disseminação extra-hepática ou ambos (sim, não), ECOG PS (0, 1) e peso corporal (<60 kg, ≥60 kg),

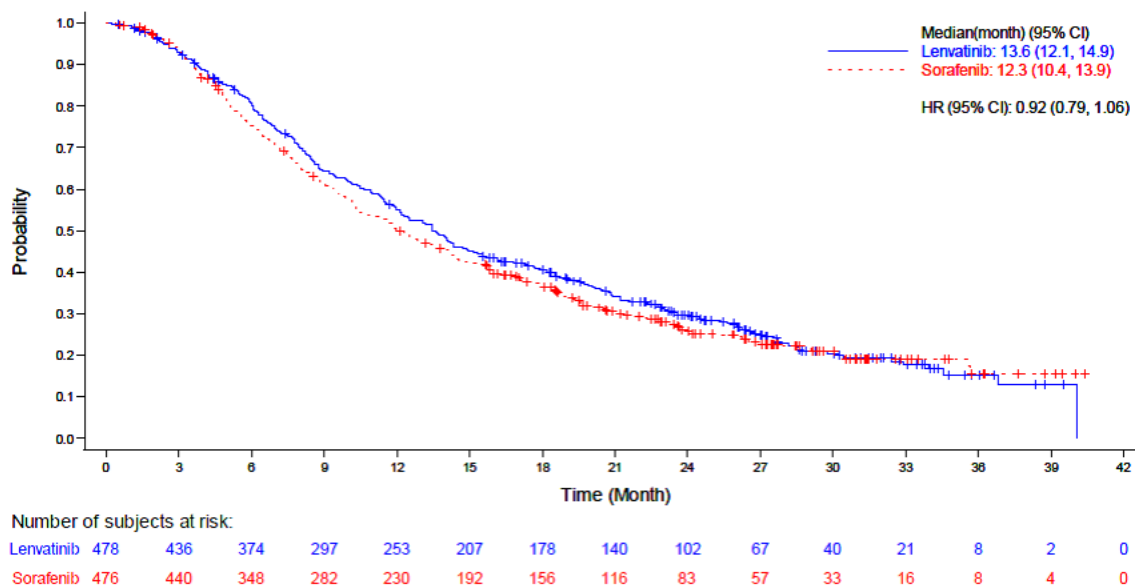
^d Valor de P é para o teste de superioridade de lenvatinibe versus sorafenibe,

^e Os óbitos não foram contados como eventos de progressão nesta análise,

^f IC 95% foi calculado utilizando aproximação normal assintomática,

^g Odds ratio e valor de P (para teste de superioridade) foram calculados usando o método de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por fatores de estratificação IxRS,

Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier e Análise da Sobrevida Global com Fatores de Estratificação Registrados no IxRS – Conjunto de Análise Completa



Notas de rodapé da Figura 5:

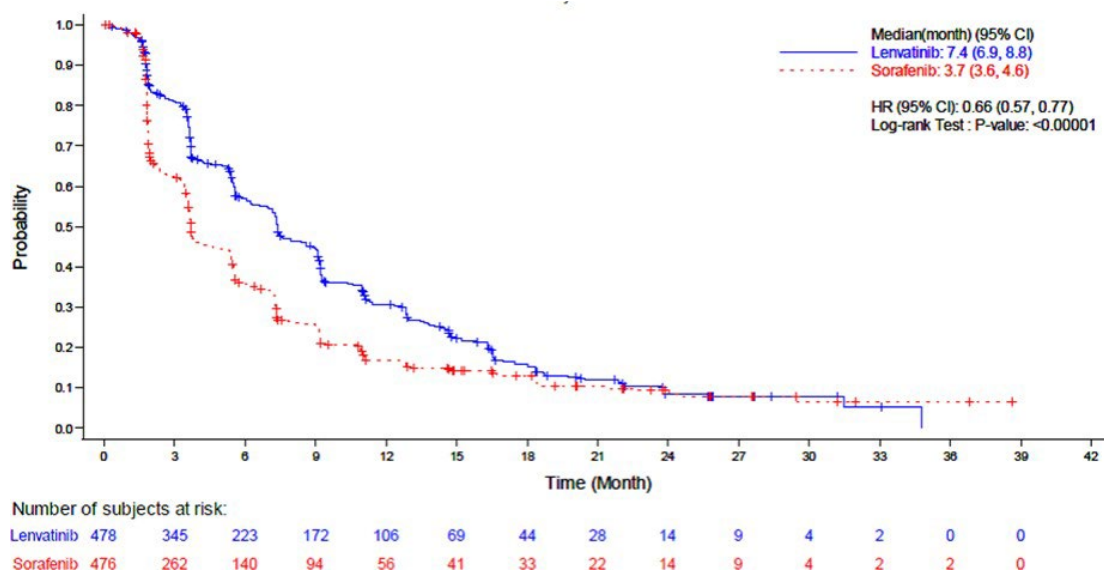
Data de corte de dados = 13 Nov 2016.

Margem de não inferioridade para hazard ratio (HR: lenvatinibe vs sorafenibe = 1.08).

A mediana foi estimada com o método de Kaplan-Meier e o intervalo de confiança 95% foi construído com um método Brookmeyer e Crowley generalizado.

HR foi estimada a partir do modelo de risco proporcional de Cox com tratamento como uma variável independente e estratificado por fatores de estratificação IxRS. O método Efron foi utilizado para associações (*ties*).

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier e Análise da Sobrevida Livre de Progressão Com Fatores de



Estratificação Registrados no IxRS - Conjunto de Análise Completa

Data de corte de dados = 13 Nov 2016.

A mediana foi estimada com o método de Kaplan-Meier e o IC 95% foi construído com um método Brookmeyer e Crowley generalizado.

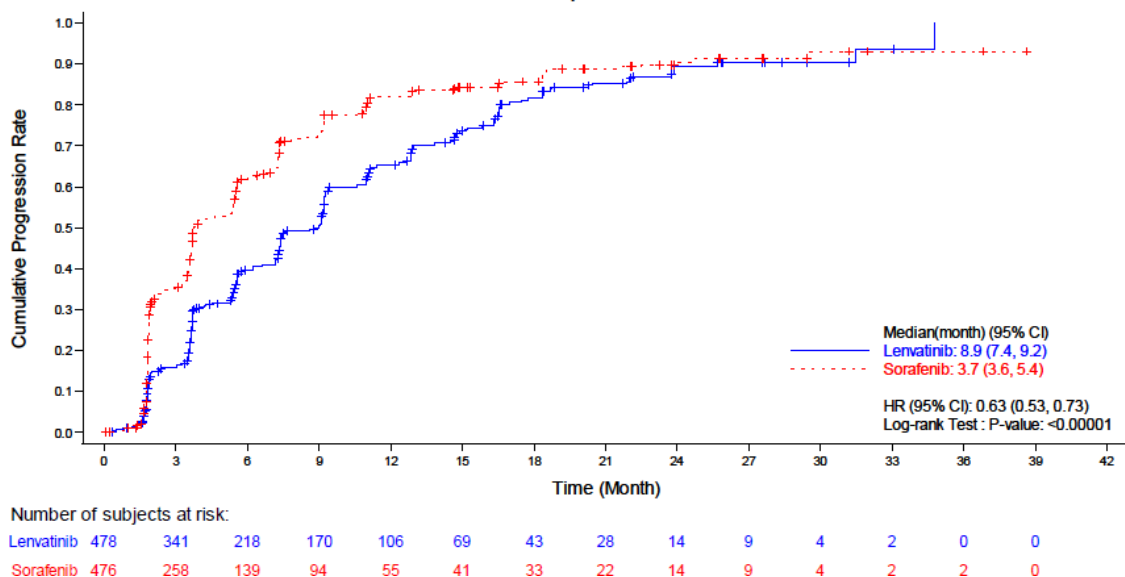
Hazard ratio é expressa como lenvatinibe:sorafenibe e foi estimada a partir do modelo de risco proporcional de Cox com tratamento como uma variável independente e estratificado por fatores de estratificação IxRS. O método Efron foi utilizado para associações (ties).

O valor de P foi para teste de superioridade (Lenvatinibe vs. Sorafenibe) e foi calculado usando teste log-rank estratificado por fatores de estratificação IxRS.

+ = observações censuradas.

IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio; IxRS = Sistema de resposta interativa.

Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier e Análise do Tempo para Progressão com Fatores de Estratificação Registrados no IxRS – Conjunto de Análise Completo



Data de corte de dados: 13 Nov 2016.

A mediana foi estimada com o método de Kaplan-Meier e o IC 95% foi construído com um método Brookmeyer e Crowley generalizado.

Hazard ratio é expressa como lenvatinibe:sorafenibe e foi estimada a partir do modelo de risco proporcional de Cox com tratamento como uma variável independente e estratificado por fatores de estratificação IxRS. O método Efron foi utilizado para associações (ties).

O valor de P foi para teste de superioridade (Lenvatinibe vs. Sorafenibe) e foi calculado usando teste log-rank estratificado por fatores de estratificação IxRS.

+ = observações censuradas.

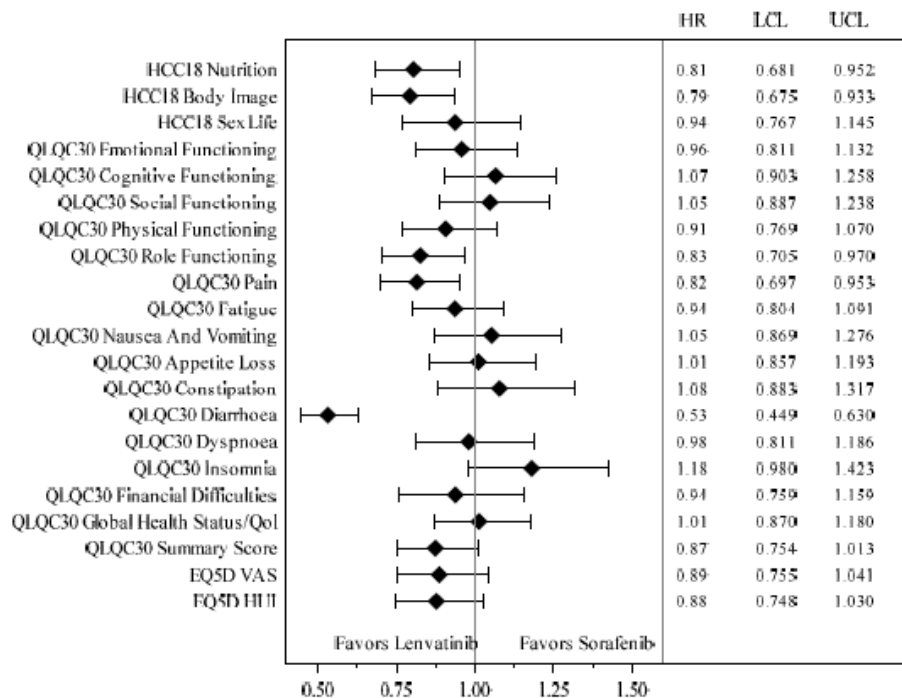
IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio; IxRS = Sistema de resposta interativa.

Avaliação da Qualidade de Vida (QV) em Pacientes com CHC

Foram administrados três questionários de QV, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CHC18 e o EQ-5D-3L. Em comparação com os pacientes tratados com lenvatinibe, aqueles tratados com sorafenibe experimentaram maior risco de tempo mais rápido para piora clinicamente significativa dos sintomas

e função para os domínios de Nutrição (p nominal = 0,0113) e Imagem Corporal (p nominal = 0,0051) do EORTC QLQ-CHC18 bem como Dor (p nominal = 0,0105), Diarreia (p nominal < 0,0001) e Funcionamento do Papel (p nominal = 0,0193) do EORTC QLQ-C30.

Figura 8 - Hazard Ratio do Tempo para Piora Clinicamente Significativa dos Domínios de EQ-5D, EORTC QLQ-C30, e EORTC QLQ-CHC18



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.

Além disso, o lenvatinibe apresentou atividade seletiva, direta antiproliferativa nas linhagens de células hepatocelulares dependentes da sinalização de FGFR ativado, a qual é atribuída à inibição da sinalização de FGFR pelo lenvatinibe.

A combinação de lenvatinibe e everolimo demonstrou atividade anti-angiogênica e antitumoral aumentada, em comparação com cada fármaco isolado, como demonstrado pela diminuição da proliferação de células endoteliais humanas, formação de tubo e sinalização VEGF in vitro e volume tumoral em modelos de xenoinxerto de hamster de câncer de células renais humanas.

Embora não tenha sido estudado diretamente com lenvatinibe, o mecanismo de ação para hipertensão é postulado para ser mediado pela inibição de VEGFR2 em células endoteliais vasculares. Da mesma forma, embora não seja estudado diretamente, o mecanismo de ação para proteinúria é mediado por

VEGFR1 e VEGFR2 nos podócitos do glomérulo.

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

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

Embora não seja estudado diretamente, o mecanismo de ação para o agravamento da diarreia com a combinação é confirmado pelo comprometimento da função intestinal relacionada aos mecanismos de ação para os agentes individuais - VEGF / VEGFR e inibição c-KIT pela ligação de lenvatinibe com Inibição mTOR / NHE3 por everolimo.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O lenvatinibe é rapidamente absorvido após administração oral com $t_{\text{máx}}$ 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 ($C_{\text{máx}}$ 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 µg/mL, mesilato). Esta ligação ocorreu principalmente com a albumina e houve mínima ligação à glicoproteína ácida $\alpha 1$ e a 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 µg/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), MATE1, MATE2-K 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. Consequentemente, *in vivo*, os indutores e inibidores da CYP3A4 tiveram um efeito mínimo sobre a exposição ao lenvatinibe. Em microsomos 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 glutathione com eliminação do grupo *O*-arila (porção clorbenzila), e combinações destas vias seguidas de biotransformações adicionais (p.ex., glucuronidação, hidrólise da porção glutathione, 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. O metabólito M2 foi o analito predominante nas excreções (~ 5% da dose), sendo o lenvatinibe o segundo mais proeminente (~ 2,5%).

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. Indivíduos com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) tem habilidade reduzida para eliminar lenvatinibe como demonstrado pela AUC que aumenta (aproximadamente 2,7 vezes) (não ligada) e 1,8 vezes maior (total) comparada a indivíduos e requerem 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. Indivíduos com doença 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 normais com insuficiência renal, leve, moderada e grave, respectivamente. Não se sabe se ocorre mudança na ligação a proteínas plasmáticas em pacientes com insuficiência renal (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

A segurança e eficácia de lenvatinibe em pacientes pediátricos (menores de 18 anos) ainda não foram estabelecidas.

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

A hipertensão foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe (ver item 9). O tempo mediano de início foi de 16 dias no estudo CDT, 34 dias no estudo CCR e 26 dias no estudo CHC.

A pressão arterial deve ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinibe. A detecção precoce e o gerenciamento efetivo da hipertensão são importantes para minimizar a necessidade de interrupções e reduções da dose de lenvatinibe. Foram relatadas complicações graves de hipertensão mal controlada, incluindo dissecação aórtica. A pressão sanguínea deve ser monitorada após 1 semana de tratamento com lenvatinibe, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e mensalmente depois durante o tratamento. Se o paciente desenvolver uma PA sistólica ≥ 140 mmHg ou uma PA diastólica ≥ 90 mmHg, o gerenciamento ativo é indicado (veja Tabela 4 no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Proteinúria

Proteinúria foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe. 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 4 Câncer de tireoide, Tabela 5 CCR e Tabela 6 CHC no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Descontinuar o tratamento com mesilato de lenvatinibe se ocorrer síndrome nefrótica

Insuficiência e Comprometimento Renal/Toxicidade Gastrointestinal

A insuficiência renal (incluindo falência renal) foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe (vide Reações adversas). O principal fator de risco identificado foi a desidratação/hipovolemia devido à toxicidade gastrointestinal. A toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente gerenciada para reduzir o risco de desenvolvimento de insuficiência renal ou falência renal. Podem ser necessárias interrupções, ajustes da dose ou descontinuação (veja Tabela 4 Câncer de tireoide, Tabela 5 CCR e Tabela 6 CHC no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Terapias antineoplásicas anteriores

O 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 4 Câncer de tireoide, Tabela 5 CCR e Tabela 6 CHC no item 8.

POSOLOGIA E MODO DE USAR).**Síndrome da Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR)**

Foram relatados eventos de síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) também conhecida como síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) (<1%) em pacientes tratados com lenvatinibe (veja Reações adversas). O SLPR é um distúrbio neurológico que pode apresentar dor de cabeça, convulsão, letargia, confusão, função mental alterada, cegueira e outros distúrbios visuais ou neurológicos. A hipertensão leve a grave pode estar presente. A ressonância magnética é necessária para confirmar o diagnóstico de SLPR. Devem ser tomadas medidas adequadas para controlar a pressão arterial. Gerenciamento recomendado de hipertensão arterial). Em pacientes com sinais ou sintomas de SLPR, podem ser necessárias interrupções, ajustes de dose ou descontinuação (veja Tabela 4 Câncer de tireoide, Tabela 5 CCR e Tabela 6 CHC no item **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 com CDT e CCR tratados com lenvatinibe. Os eventos de insuficiência hepática foram em geral relatados em indivíduos com metástases hepáticas progressivas.

As reações adversas relacionadas ao fígado incluindo encefalopatia hepática e insuficiência hepática (incluindo reações fatais) foram relatadas em maior frequência em pacientes tratados com lenvatinibe com CHC (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**) do que com CDT e CCR. Pacientes com pior comprometimento hepático e/ou maior carga de tumor hepático no basal apresentaram maior risco de desenvolver encefalopatia hepática e insuficiência hepática. Encefalopatia hepática também ocorreu mais frequentemente em pacientes com 75 anos ou mais. Aproximadamente metade dos eventos de insuficiência hepática foi relatada em pacientes com progressão da doença.

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. Pacientes com CHC devem ser monitorados para piora da função hepática incluindo encefalopatia hepática. Em caso de hepatotoxicidade, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários (veja Tabela 4 Câncer de tireoide, Tabela 5 CCR e Tabela 6 CHC no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Diminuição da supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH)

O hipotireoidismo foi relatado em pacientes tratados com lenvatinibe (veja item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). A função da tireoide, T3, T4 e TSH devem ser monitorados antes do início e periodicamente ao longo do tratamento com lenvatinibe. O hipotireoidismo deve ser tratado de acordo com a prática médica padrão para manter o estado eutiroideo.

Complicações de Cicatrização de Feridas

Não foram realizados estudos formais sobre o efeito do lenvatinibe na cicatrização de feridas. O comprometimento na cicatrização de feridas foi relatado em pacientes que receberam lenvatinibe. A

interrupção temporária do lenvatinibe deve ser considerada em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos importantes. Há uma experiência clínica limitada em relação ao momento da reintrodução do lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante. Portanto, a decisão de reintroduzir o lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante deve basear-se no julgamento clínico de cicatrização adequada da ferida.

Eventos Hemorrágicos

Eventos hemorrágicos graves foram notificados em doentes tratados com lenvatinibe. O evento hemorrágico mais frequentemente relatado foi epistaxe leve. No entanto, sangramentos graves relacionados a tumores foram relatados, incluindo eventos hemorrágicos fatais em pacientes tratados com lenvatinibe. O grau de invasão do tumor / infiltração dos principais vasos sanguíneos (por exemplo, artéria carótida) deve ser considerado devido ao risco potencial de hemorragia grave associada à contração/ necrose tumoral após a terapêutica com lenvatinibe.

No caso de hemorragias, podem ser necessárias interrupções da dose, ajustes ou descontinuação (veja Tabela 4 Câncer de tireoide, Tabela 5 CCR e Tabela 6 CHC no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Eventos Tromboembólicos Arteriais (ETAs)

Eventos tromboembólicos arteriais foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Lenvatinibe não foi estudado em pacientes que tiveram um evento tromboembólico arterial nos últimos 6 meses.

Síndrome da Eritrodistesia 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 5 no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Formação de Fístula e Perfuração Gastrointestinal

Eventos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal e suas sequelas foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Fístulas (por exemplo, fístula gastrointestinal, broncopleur, traqueoesofágica, esofágica, cutânea, faríngea, do trato genital feminino) foram notificadas em ensaios clínicos de lenvatinibe e na experiência pós-comercialização. Além disso, o pneumotórax tem sido relatado com e sem evidência clara de uma fístula broncopleur. Alguns relatos de perfuração gastrointestinal, fístula e pneumotórax ocorreram em associação com regressão tumoral ou necrose. Na maioria dos casos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, fatores de risco como cirurgia prévia ou radioterapia estavam presentes. No caso de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários. Foram notificadas perfurações gastrointestinais ou fístulas em doentes tratados com lenvatinibe (ver seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Na maioria dos casos, perfuração gastrointestinal e fístulas ocorreram em pacientes com fatores de risco, como cirurgia prévia ou radioterapia. No caso de uma perfuração gastrointestinal ou fístula, podem ser necessárias interrupções, ajustes ou descontinuação da dose.

(veja Tabela 4 Câncer de tireoide, Tabela 5 CCR e Tabela 6 CHC no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Hipocalcemia

Foi notificada hipocalcemia em doentes tratados com lenvatinibe. Monitorar os níveis de cálcio no sangue periodicamente e substituir o cálcio conforme necessário durante o tratamento com lenvatinibe. Interromper e ajustar a dose de lenvatinibe conforme necessário, dependendo da gravidade, presença de alterações no ECG e persistência da hipocalcemia.

Prolongamento do Intervalo QT

O efeito de uma dose única de 32 mg de lenvatinibe no intervalo QT / QTc foi avaliado num estudo QT minucioso em indivíduos saudáveis. Neste estudo, o lenvatinibe não prolongou o intervalo QT / QTc. O prolongamento do intervalo QT / QTc foi notificado a uma taxa mais elevada em doentes tratados com lenvatinibe. Monitorar eletrocardiogramas em pacientes com síndrome do QT longo congênita, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos Classe Ia e III. Monitorar e corrigir anormalidades eletrolíticas em todos os pacientes.

Osteonecrose da mandíbula (ONJ)

Foram observados eventos de osteonecrose da mandíbula (ONJ) com lenvatinibe (ver Reações Adversas). Procedimentos odontológicos invasivos são um fator de risco identificado para o desenvolvimento de ONJ. Um exame odontológico oral e uma odontologia preventiva apropriada devem ser considerados antes do início do lenvatinibe. Os pacientes devem ser informados sobre exames dentários periódicos e práticas de higiene oral durante a terapia com lenvatinibe. Evite procedimentos odontológicos invasivos durante o tratamento com lenvatinibe, se possível. Tenha cuidado em pacientes que recebem agentes associados com ONJ, como bifosfonatos e denosumabe.

Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento

Baseado no seu mecanismo de ação e em dados de estudos de toxicidade reprodutiva em animais, mesilato de lenvatinibe 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. Mesilato de lenvatinibe 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 embrioletalidade 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 (No Observed Adverse Effect Level) 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 ou até 30 dias após a última dose.

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 com possibilidade de engravidar façam um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com lenvatinibe.

Como não se sabe se **Saumya** 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 item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Eventos Tromboembólicos Arteriais (ETAs) e item 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 item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Fertilidade

Saumya 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.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

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 e 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 nas Enzimas do Citocromo P450 ou UGT

O lenvatinibe não é considerado um forte indutor ou inibidor das enzimas citocromo P450 ou uridina 5'- difosfo-glucuronosil transferase (UGT).

Com base em simulações de um modelo farmacocinético de base fisiológica desenvolvido para o lenvatinibe, não há risco significativo de interação medicamentosa projetada entre lenvatinibe e midazolam (um substrato do CYP3A4) ou repaglinida (um substrato do CYP2C8) em uma dose de 24 mg de lenvatinibe. Isto também foi confirmado em um estudo clínico que determinou o efeito do lenvatinibe no midazolam, em indivíduos com tumores sólidos avançados.

Outros agentes quimioterápicos

A administração concomitante de lenvatinibe, carboplatina e paclitaxel não tem impacto significativo na farmacocinética (PK) de nenhum destes 3 fármacos.

Efeito dos Inibidores de CYP3A, P-gp e BCRP

O lenvatinibe pode ser coadministrado sem ajuste de dose com os inibidores da CYP3A, da glicoproteína-

P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP).

Efeito dos Inibidores da P-gp

O lenvatinibe pode ser coadministrado sem ajuste de dose com inibidores da P-gp, com base num estudo em indivíduos saudáveis.

Efeito dos indutores de CYP3A e P-gp

O lenvatinibe pode ser coadministrado sem ajuste de dose com indutores da CYP3A e da P-gp, com base num estudo em que indivíduos saudáveis receberam doses repetidas de rifampicina (600 mg durante 21 dias) e uma dose única de lenvatinibe (24 mg, Dia 15). O efeito da indução do CYP3A por si só foi estimado comparando os parâmetros PK da lenvatinibe após doses únicas e múltiplas de rifampicina. Prevê-se que a AUC e a C_{max} do lenvatinibe diminuam em 30% e 15%, respectivamente, após forte indução na ausência de inibição aguda da P-gp. Isto é apoiado por uma análise farmacocinética populacional, que concluiu que os indutores do CYP3A4 aumentaram o Cl/ F em 30%.

Agentes de alteração do pH gástrico

Numa análise farmacocinética populacional de pacientes que receberam lenvatinibe até 24 mg uma vez por dia, os agentes que aumentam o pH gástrico (bloqueadores dos receptores H_2 , inibidores da bomba de prótons, antiácidos) não tiveram um efeito significativo na exposição ao lenvatinibe.

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 e MATE2-K (*multidrug and toxin extrusion 2*). O lenvatinibe inibe fracamente a MATE1. No citosol 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 em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C). Proteger da luz. Este medicamento tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

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.

Saumya 4 mg: cápsula dura de hipromelose com tampa e corpo da cápsula avermelhados, impresso com “LC4” no corpo com tinta preta, contendo pó granular branco a esbranquiçado.

Saumya 10 mg: cápsula dura de hipromelose com tampa avermelhada e corpo da cápsula amarelo, impresso com “LC10” no corpo com tinta preta, contendo pó granular branco a esbranquiçado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 enquanto houver benefício clínico.

O tratamento médico ideal para náuseas, vômitos e/ou diarreia deve ser iniciado antes de qualquer interrupção da terapia com lenvatinibe ou redução da dose; contudo, a toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente administrada para reduzir o risco de desenvolvimento de comprometimento e insuficiência renal (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Insuficiência e Comprometimento Renal**).

Posologia - Câncer de tireoide

Tratamento Inicial

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.

Monitoramento e ajuste de dose

O controle de algumas reações adversas pode exigir interrupção ou ajuste da dose ou descontinuação de terapia com 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).

Para toxicidades relacionadas com lenvatinibe, após resolução/melhora de uma reação adversa, o

tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida conforme sugerido na Tabela 2.

Descontinuação

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.

Tabela 4 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 mesilato de lenvatinibe

^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.

Posologia - Carcinoma de Células Renais

Tratamento Inicial

A dose recomendada de mesilato de lenvatinibe é de 18 mg (uma cápsula de 10 mg e duas cápsulas de 4 mg), uma vez por dia, em combinação com 5 mg de everolimo, uma vez ao dia. A dose diária deve ser modificada conforme necessário de acordo com o plano de controle de dose/toxicidade. A dose diária de everolimo deve ser ajustada conforme necessário de acordo com as informações da bula do medicamento.

Mesilato de lenvatinibe e everolimo devem ser administrados ao mesmo tempo, a cada dia, com ou sem alimentos.

Monitoramento e ajuste de dose

O controle de algumas reações adversas pode exigir interrupção ou ajuste da dose ou descontinuação de terapia com lenvatinibe. Após a resolução/melhoria de uma reação adversa, o tratamento deve ser retomado com uma dose reduzida como sugerido na Tabela 3.

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).

Para toxicidades relacionadas com lenvatinibe, após resolução/melhora de uma reação adversa, o tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida conforme sugerido na Tabela 5.

Para as toxicidades que estejam relacionadas com o everolimo, o tratamento deve ser interrompido, reduzido para alternar a dose diária ou descontinuado, consulte a bula do medicamento para orientações de ajuste de dose em caso de toxicidade e outras informações de segurança relevantes ou contraindicações.

Para toxicidades que estejam relacionadas com lenvatinibe e everolimo, o lenvatinibe deve ser reduzido (ver Tabela 3) antes de reduzir o everolimo.

Tabela 5 Modificações de Dose a partir da dose diária recomendada (CCR) ^{a,b}

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

^a As reduções de dose ocorrem sucessivamente com base na dose anterior (18, 14 ou 10 mg/dia)

^b Existem dados limitados para doses inferiores a 8 mg

Descontinuação

O tratamento deve ser descontinuado no caso de reações potencialmente fatais (ex. de grau 4), com exceção de anormalidades laboratoriais consideradas sem ameaça à vida do paciente (estas reações devem ser tratadas como reações adversas graves - grau 3).

Posologia - Carcinoma Hepatocelular

Regime de dose inicial

A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 8 mg (duas cápsulas de 4 mg) uma vez ao dia para pacientes com peso corporal <60 kg e 12 mg (três cápsulas de 4 mg) uma vez ao dia para pacientes com peso corporal

≥ 60 kg. A dose diária deve ser modificada, conforme necessário, de acordo com o plano de administração da dose/toxicidade.

Monitoramento, Ajuste da Dose e Descontinuação

O controle de algumas reações adversas pode exigir interrupção da dose, ajuste ou descontinuação da terapia com lenvatinibe. Reações adversas leves a moderadas (p.ex., Grau 1 ou 2) geralmente não levam à interrupção do lenvatinibe, a menos que seja intolerável para o paciente, apesar do gerenciamento ótimo. Os detalhes para monitoramento, ajuste de dose e descontinuação são fornecidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Modificações de Dose Em Relação à Dose Diária Recomendada (CHC)

Dose Inicial		≥ 60 kg PC 12 mg (três cápsulas de 4 mg VO uma vez ao dia)	< 60 kg PC 8 mg (duas cápsulas de 4 mg VO uma vez ao dia)
Toxicidades Persistentes e Intoleráveis Grau 2 ou Grau 3 ^a			
Reação Adversa	Modificação	Dose Ajustada ^b (≥ 60 kg PC)	Dose Ajustada ^b (< 60 kg PC)
Primeira ocorrência ^c	Interromper até resolução para Grau 0-1 ou basal ^d	8 mg (duas cápsulas de 4 mg VO uma vez ao dia)	4 mg (uma cápsula de 4 mg VO uma vez ao dia)
Segunda ocorrência (mesma reação ou nova reação)	Interromper até resolução para Grau 0-1 ou basal ^d	4 mg (uma cápsula de 4 mg VO uma vez ao dia)	4 mg (uma cápsula de 4 mg VO em dias alternados)
Terceira ocorrência (mesma reação ou nova reação)	Interromper até resolução para Grau 0-1 ou basal ^d	4 mg (uma cápsula de 4 mg VO em dias alternados)	Descontinuar
Toxicidades potencialmente fatais (Grau 4): Descontinuar ^e			
^a Iniciar controle médico para náusea, vômitos, ou diarreia antes da interrupção ou redução da dose			
^b Reduzir a dose sucessivamente com base no nível de dose anterior (12 mg, 8 mg, 4 mg ou 4 mg em dias alternados)			
^c Toxicidade hematológica ou proteinúria - sem ajuste de dose requerido para a primeira ocorrência			
^d Para toxicidade hematológica ou proteinúria, pode reiniciar quando resolvida para Grau 2			
^e Excluindo anormalidades laboratoriais julgadas como não potencialmente fatais, as quais devem ser tratadas como Grau 3.			

Populações especiais

Câncer de tireoide

Pacientes com idade ≥ 75 anos, de raça asiática, com comorbidades (como hipertensão e insuficiência hepática ou renal) ou peso corporal abaixo de 60 kg parecem ter menor tolerabilidade ao lenvatinibe. Todos os pacientes que não sejam portadores de insuficiência hepática ou renal grave devem iniciar o tratamento com a dose recomendada de 24 mg, seguida da dose que deve ser ajustada com base na tolerabilidade individual.

Carcinoma de células renais

Não existem dados disponíveis com a combinação para a maioria das populações especiais. A seguinte informação é derivada da experiência clínica somente com lenvatinibe em pacientes com câncer de tireoide diferenciado (CDT).

Todos os doentes que não são portadores de insuficiência hepática ou renal grave devem iniciar o tratamento com a dose recomendada de 18 mg de lenvatinibe com 5 mg de everolimo, uma vez ao dia, após a dose que deve ser ajustada com base na tolerabilidade individual.

Carcinoma Hepatocelular

Os pacientes com ≥ 75 anos, brancos ou do sexo feminino ou aqueles com comprometimento hepático basal pior (escore Child-Pugh A de 6 em comparação com o escore de 5) parecem ter tolerabilidade reduzida ao lenvatinibe.

Os pacientes com CHC além daqueles com insuficiência hepática moderada e grave ou insuficiência renal grave devem iniciar o tratamento na dose inicial recomendada de 8 mg (duas cápsulas de 4 mg) para peso corporal < 60 kg e 12 mg (três cápsulas de 4 mg) para peso corporal ≥ 60 kg, após a qual a dose deve ser ajustada adicionalmente com base na tolerabilidade individual.

Câncer de tireoide, carcinoma de células renais e carcinoma hepatocelular

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 **Saumya**. 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 7.

Tabela 7 – 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

Câncer de tireoide e carcinoma de células renais

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, para o câncer de tireoide, 10 mg de lenvatinibe em combinação com a dose de everolimo recomendada na bula do medicamento para CCR, administrado uma vez ao dia. Ajustes de dose adicionais podem ser necessários com base na tolerabilidade individual.

Câncer hepatocelular – CHC

Não são necessários ajustes de dose com base na função hepática em pacientes com CHC e insuficiência hepática leve (Child-Pugh A), que foi a população incluída no estudo randomizado de CHC. Existem dados limitados em pacientes com CHC e insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B). Com base nesses dados, a dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) é de 8 mg, independentemente do peso corporal. Pacientes com insuficiência hepática moderada podem requerer monitoramento adicional para reações adversas que requeiram ajustes de dose. Os dados disponíveis não permitem uma recomendação posológica para pacientes com CHC e insuficiência hepática grave (Child- Pugh C).

Pacientes com insuficiência renal

Câncer de tireoide e carcinoma de células renais

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 (uma cápsula de 10 mg mais uma cápsula de 4 mg) tomada uma vez por dia, para câncer de tireoide e 10 mg de mesilato de lenvatinibe em combinação com 5 mg de everolimo para CCR, administrado uma vez ao 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**).

Câncer hepatocelular - CHC

Não são necessários ajustes de dose com base na função renal em pacientes com CHC com insuficiência renal leve ou moderada. Os dados disponíveis não permitem uma recomendação posológica para pacientes com CHC e insuficiência renal grave.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de lenvatinibe em pacientes pediátricos (menores de 18 anos) ainda não foram estabelecidas. 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 **Dados de Segurança Pré-clínica/Estudos de Toxicidade em Animais Jovens**).

Outras populações

Pacientes com idade igual ou maior a 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 24 mg 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.

Método de administração

Administre **Saumya** no mesmo horário, todos os dias com ou sem alimentos. As cápsulas de **Saumya** devem ser engolidas inteiras com água.

Alternativamente, adicione as cápsulas de **Saumya** a uma colher de sopa de água ou suco de maçã em um copo pequeno para produzir uma suspensão. Deixe as cápsulas no líquido por pelo menos 10 minutos. Mexa por pelo menos 3 minutos. Beba a mistura. Depois de beber, adicione a mesma quantidade de água ou suco de maçã (uma colher de sopa) ao copo. Agite o conteúdo do copo algumas vezes e engula o líquido adicional.

Manuseio e descarte

Este produto não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Cuidadores devem evitar a exposição repetida ao conteúdo da cápsula.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança do lenvatinibe baseia-se em dados de 452 pacientes com CDT e 496 pacientes com CHC; permitindo a caracterização apenas de reações adversas comuns ao medicamento em pacientes com CDT e CHC. As reações adversas apresentadas nesta seção são baseadas nos dados de segurança de pacientes com CDT e CHC (vide item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

CDT

As reações adversas mais frequentemente relatadas (ocorrendo em $\geq 30\%$ dos pacientes) são hipertensão (68,6%), diarreia (62,8%), diminuição do apetite (51,5%), redução de peso (49,1%), fadiga (45,8%), náuseas (44,5%), proteinúria (36,9%), estomatite (35,8%), vômitos (34,5%), disfonia (34,1%), cefaleia (34,1%) e síndrome de eritrodismetria palmar-plantar (EPP) (32,7%). Hipertensão e proteinúria tendem a ocorrer precocemente durante o tratamento com lenvatinibe (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**, Descrição das reações adversas selecionadas). A maioria das reações adversas Grau 3 a 4 ocorreram durante os primeiros 6 meses de tratamento, com exceção de diarreia, que ocorreu durante todo o tratamento e perda de peso, que tendeu a ser cumulativa ao longo do tempo.

As reações adversas graves mais importantes foram insuficiência e comprometimento renal (2,4%), tromboembolismos arteriais (3,9%), insuficiência cardíaca (0,7%), hemorragia tumoral intracraniana (0,7%), LRPL/PRES (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, eritrodisestesia 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.

No estudo RCC, as reações adversas levaram a reduções de dose em 67,7% dos pacientes e 18 (29,0%) pacientes descontinuaram o tratamento. As reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$) resultando na redução da dose no grupo tratado com lenvatinibe mais everolimo foram diarreia (21,0%), trombocitopenia (6,5%) e vômitos (6,5%).

CHC

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

As reações adversas graves mais importantes foram insuficiência hepática (2,8%), encefalopatia hepática (4,6%), hemorragia esofágica (1,4%), hemorragia cerebral (0,6%), eventos tromboembólicos arteriais (2,0%), incluindo infarto do miocárdio (0,8%), infarto cerebral (0,4%) e acidente vascular cerebral (0,4%) e eventos de insuficiência/comprometimento renal (1,4%).

Em 496 pacientes com CHC, modificação da dose (interrupção ou redução) e descontinuação foram as ações adotadas para uma reação adversa em 62,3% e 20,2% dos pacientes, respectivamente. As reações adversas que mais comumente levaram a modificações de dose (em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram diminuição do apetite, diarreia, proteinúria, hipertensão, fadiga, EPP e contagem diminuída de plaquetas. As reações adversas que mais comumente levaram à descontinuação de lenvatinibe foram encefalopatia hepática, fadiga, aumento da bilirrubina no sangue, proteinúria e insuficiência hepática.

Lista tabulada de reações adversas

Lista tabulada de reações adversas para estudos de CDT e CHC

A Tabela 8 mostra as categorias de frequência das reações adversas observadas em ensaios clínicos para CDT e CHC. A categoria de frequência de reações adversas representa a estimativa mais conservadora da frequência das duas populações individuais.

As frequências são definidas como:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

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

Tabela 8 – Reações adversas relatadas em pacientes nos estudos clínicos

Classe de Sistema de Órgãos (Terminologia MedDRA*)	Muito Comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Desconhecido
Infecções e Infestações	Infecção do Trato Urinário		Abscesso Perineal	
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	Trombocitopenia ^a Leucopenia ^a Neutropenia ^a	Linfopenia ^a	Infarto esplênico	
Distúrbios Endócrinos	Hipotireoidismo Hormônio estimulante da tireoide aumentado* [‡]		Insuficiência suprarrenal	
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	Hipocalcemia [‡] Hipocalcemia 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	
Distúrbios Cardíacos		Infarto do Miocárdio ^{c,†} Insuficiência Cardíaca Eletrocardiograma QT prolongado Fração de Ejeção diminuída	Dissecção da aorta	
Distúrbios Vasculares	Hemorragia ^{d†‡} Hipertensão ^{c,‡} Hipotensão			
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	Disfonia	Embolia pulmonar [†]		
Distúrbios Gastrointestinais	Diarreia Dores gastrointestinal e abdominal ^f Vômito Náusea Inflamação oral ^g Dor Oral ^h Constipação Dispepsia Boca Seca	Fístula Anal Flatulência Aumento da amilase Aumento da lipase Perfuração Gastrointestinal	Pancreatite [¥] Colite	

Distúrbios Hepatobiliares	Aumento da bilirrubina sanguínea ‡ Hipoalbuminemia ‡ Alanina aminotransferase aumentada ‡ Aumento de aspartato aminotransferase ‡	Insuficiência hepática k, ‡, † Encefalopatia hepática l, ‡, † Aumento de fosfatase alcalina no sangue Função hepática anormal Gama-glutamilttransferase aumentada Colecistite ¥	Dano hepatocelular/ hepatite m	
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	Síndrome de eritrodisestesia palmar- plantar Erupção cutânea Alopecia	Hiperqueratose	Cicatrização prejudicada	
Distúrbios Músculo-Esqueléticos e do Tecido Conjuntivo	Dor nas costas Artralgia Mialgia Dor nas extremidades Dor músculo-esquelética		Osteonecrose da mandíbula	
Distúrbios Renais e Urinários	Proteinúria ‡	Casos de falha renal n, † Insuficiência Renal Creatinina sanguínea aumentada Ureia sanguínea aumentada		
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	Fadiga Astenia Edema Periférico	Mal-estar		Fístula não gastrointestinalº

*: 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 casos com um desfecho fatal.

‡: Consulte o item 9. REAÇÕES ADVERSAS, Descrição das reações adversas selecionadas para caracterização adicional.

Os seguintes termos foram combinados:

a: Trombocitopenia inclui: trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas. Neutropenia inclui: neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída. Leucopenia inclui: leucopenia e contagem de leucócitos diminuída. Linfopenia inclui: linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

b: Hipomagnesemia inclui: hipomagnesemia e diminuição do magnésio no sangue. Hipercolesterolemia inclui: hipercolesterolemia e aumento de colesterol no sangue.

c: Infarto do miocárdio inclui: infarto do miocárdio e infarto agudo do miocárdio. d: Inclui todos os termos de hemorragia.

Os termos de hemorragia que ocorreram em 5 ou mais indivíduos com CDT foram: epistaxe, hemoptise, hematúria, contusão, hematoquia, hemorragia gengival, petéquias, hemorragia pulmonar, hemorragia retal, sangue presente na urina, hematoma e hemorragia vaginal.

Os termos de hemorragia que ocorreram em 5 ou mais indivíduos com CHC foram: epistaxe, hematúria, hemorragia gengival, hemoptise, hemorragia de varizes esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia retal e hemorragia gastrointestinal superior.

e: Hipertensão arterial inclui hipertensão, crise hipertensiva, pressão arterial diastólica aumentada, hipertensão ortostática e pressão arterial aumentada.

f: Dor gastrointestinal e abdominal inclui: desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal, desconforto epigástrico e dor gastrointestinal.

g: Inflamação oral inclui: estomatite aftosa, úlcera aftosa, erosão gengival, ulceração gengival, formação de bolhas na mucosa oral, estomatite, glossite, ulceração bucal e inflamação da mucosa.

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

i: Pancreatite inclui: pancreatite e pancreatite aguda

j: Hiperbilirrubinemia inclui: hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina no sangue, icterícia e bilirrubina conjugadas aumentadas. Hipoalbuminemia inclui hipoalbuminemia e diminuição da albumina do sangue.

k: Insuficiência hepática inclui: insuficiência hepática, insuficiência hepática aguda e insuficiência hepática crônica. l: Encefalopatia hepática inclui: encefalopatia hepática, coma hepático, encefalopatia metabólica e encefalopatia. m: Dano hepatocelular e hepatite incluem: lesão hepática induzida por medicamento, esteatose hepática e lesão hepática colestática.

n: Casos de insuficiência renal incluem: insuficiência pré-renal aguda, insuficiência renal, insuficiência renal aguda, lesão renal aguda e necrose tubular renal.

o: Fístula não gastrointestinal inclui casos de fístula que ocorrem fora do estômago e intestinos, como fístula traqueal, tráqueo-esofágica, esofágica, fístula do trato genital feminino e fístula cutânea.

Reações adversas ao medicamento depois da comercialização

A incidência de eventos adversos observados nos conjuntos de dados da monoterapia com o lenvatinibe para reações identificadas pelo uso pós-comercialização de lenvatinibe está apresentada na Tabela 9.

Tabela 9 - Incidência de eventos adversos relatados para lenvatinibe em conjunto de dados de monoterapia para reações identificadas de uso pós-comercialização de lenvatinibe

	Lenvatinibe CTD Monoterapia N = 458		Lenvatinibe RCC Monoterapia N = 52		Lenvatinibe HCC Monoterapia N = 496		Total Lenvatinibe Monoterapia ¹ N = 1823	
Terminologia MedDRA / CTCAE	Qualquer Grau	Grau ≥ 3	Qualquer Grau	Grau ≥ 3	Qualquer Grau	Grau ≥ 3	Qualquer Grau	Grau ≥ 3
Colecistite / colecistite aguda	1.5	1.1	3.8	3.8	0.6	0.4	1.6	1.1
Pancreatite / pancreatite aguda	0.7	0.7	0	0	0.2	0.2	0.7	0.5
Aumento da Lipase Hiperlipasemia	3.7	2.6	11.5	7.7	3.6	2.6	3.4	2.1

Aumento da Amilase/ Hiperamilasemia	2.4	1.5	3.8	3.8	1.0	0.4	1.7	0.9
Dissecção da aorta	0	0	0	0	0.2	0.2	0.1	0.1
Cicatrização prejudicada	1.3	0.2	0	0	0.2	0.2	0.8	0.2
Pneumotórax	1.3	0.7	0	0	0.4	0.2	0.9	0.4
Síndrome nefrótica	0.2	0	0	0	0	0	0.2	0
Osteonecrose da mandíbula	0.2	0	0	0	0	0	0.1	0

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As maiores doses de lenvatinibe clinicamente estudadas foram 32 mg 1x/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 agravamento 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

Registro: 1.4682.0114

Produzido por: Sun Pharmaceutical Industries Ltd.
Survey No. 1012, Dadra, 396193,
Union Territory of Dadra and
Nagar, Haveli and Daman and Diu, Índia

Importado e registrado por: Sun Farmacêutica do Brasil Ltda
Rodovia GO 080 S/N Km 02
Quadra CH Lote 1 e 2
Faz Planície - Goiânia - GO
CEP: 74686-100
CNPJ: 05.035.244/0001-23

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800 719 9702
(SAC)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



SAUMYA_VPROF_02
09/2024

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9.Reações Adversas	VPS	4 mg e 10 mg embalagens com 30 cápsulas duras
03/10/2024	1362706/24-8	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 1. Indicações	VPS	4 mg e 10 mg embalagens com 30 cápsulas duras
01/10/2024	1347330/24-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Versão inicial	VP e VPS	4 mg e 10 mg embalagens com 30 cápsulas duras