

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Lenvima cápsulas 4 mg  
Lenvima cápsulas 10 mg  
Lenvatinib

**COMPOSICIÓN:**

Lenvima cápsulas 4 mg

**Cada cápsula contiene 4 mg de lenvatinib (como mesilato)**

Lenvima cápsulas 10 mg

**Cada cápsula contiene 10 mg de lenvatinib (como mesilato)**

Excipientes:

**Cada cápsula contiene:** Carbonato de calcio, Manitol, Celulosa microcristalina, **Hiprolosa**, de baja sustitución, Talco.**Composición de la cápsula:****Tapa y cuerpo color rojo-amarillento:** Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.**Composición de la Tinta de impresión:** goma laca, Óxido de hierro negro (~~E172~~), Hidróxido de potasio, Propilenglicol.**FORMA FARMACÉUTICA:**

Cápsula

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE29

**INDICACIONES:**

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

Lenvatinib está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes con carcinoma renal (CR) avanzado después de un tratamiento antiangiogénico previo.

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:****1.1 Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR $\alpha$ , KIT y RET.

Además, lenvatinib tuvo actividad antiproliferativa, directa y selectiva en las líneas hepatocelulares dependientes de la señalización del FGFR activado, lo cual se atribuye a que lenvatinib inhibe la señalización del FGFR

Con la combinación de lenvatinib y everolimus se incrementó la actividad antitumoral y antiangiogénica, lo cual quedó demostrado porque la reducción de la proliferación de células endoteliales humanas, de la formación de tubo y de la señalización del VEGF *in vitro*, así como del volumen tumoral en modelos de injerto heterólogo de carcinoma renal humano en ratones fue mayor que con cada fármaco por separado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**Medición del intervalo QT

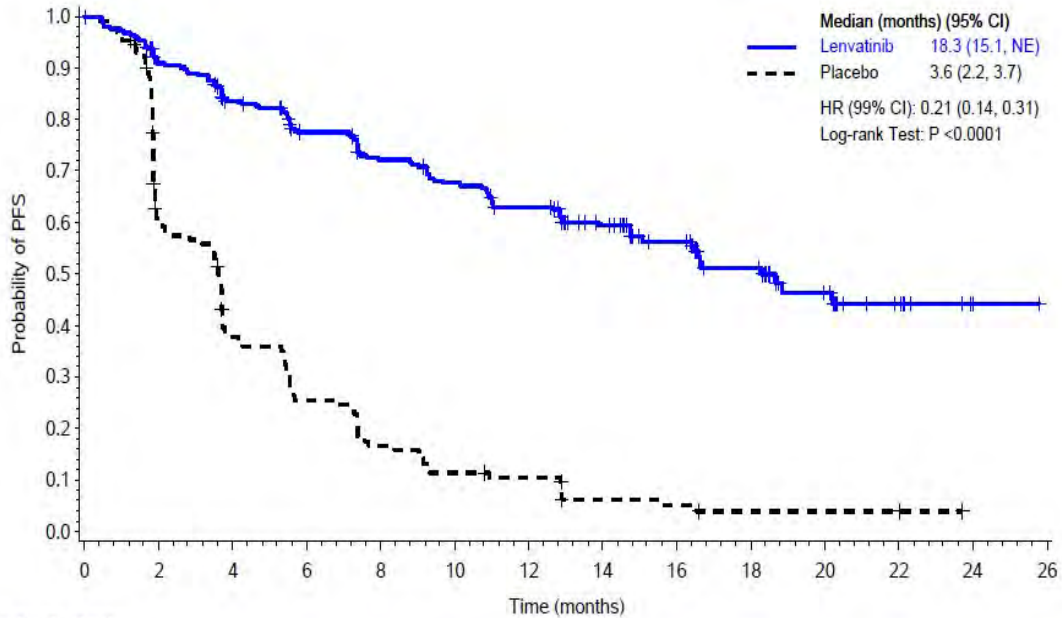
Una única dosis de 32 mg de lenvatinib no prolongó el intervalo QTc según los resultados de un exhaustivo estudio del intervalo QT realizado en voluntarios sanos; **sin embargo, se ha notificado prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en los pacientes tratados con lenvatinib que en aquellos tratados con placebo**

Experiencia clínica – Cáncer de tiroides

Se llevó a cabo un estudio (**SELECT; NCT01321554**) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 392 pacientes con CDT resistente al tratamiento con yodo radiactivo (RAI) con evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 13 meses previos a la inclusión en el estudio. “Resistente al tratamiento con yodo radioactivo” se definió como una o más lesiones medibles, ya sea sin captación de yodo en la exploración con RAI o con captación de yodo y progresión dentro de los 12 meses del tratamiento con RAI, o con una actividad acumulada del RAI >600 mCi o 22 GBq, habiéndose administrado la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica (Europa, Norteamérica y otra), antes del tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los pacientes podían haber recibido 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), y la edad ( $\leq 65$  años o  $> 65$  años). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Los pacientes del grupo de placebo podían recibir tratamiento con lenvatinib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad. Los pacientes aptos con enfermedad medible según RECIST 1.1 fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 24 mg de lenvatinib una vez al día (n=261) o placebo (n=131). Al inicio del estudio, tanto los datos demográficos como las características de la enfermedad estaban muy equilibrados entre ambos grupos. La mediana de la actividad acumulada del RAI administrado antes de la inclusión en el estudio fue de 350 mCi (12,95 GBq). De los 392 pacientes aleatorizados, el 23,7 % había recibido 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR. Desde un punto de vista histológico, un 66,1 % tenía un diagnóstico confirmado de carcinoma papilar de tiroides y un 33,9 % presentaba carcinoma folicular de tiroides con un 14,8 % de células de Hürthle y un 3,8 % de células claras. Las metástasis estaban presentes en un 99 % de los pacientes: pulmonar en el 89,3 %, de los ganglios linfáticos en el 51,5 %, ósea en el 38,8 %, hepática en el 18,1 % y cerebral en el 4,1 %. Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SSP en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo. El efecto positivo en la SSP fue similar en los subgrupos que recibieron 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR. Además, el efecto positivo en la SSP se observó en todos los subgrupos de edad, sexo, raza y región.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Figura 1 Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (Estudio 1)



Number of subjects at risk:

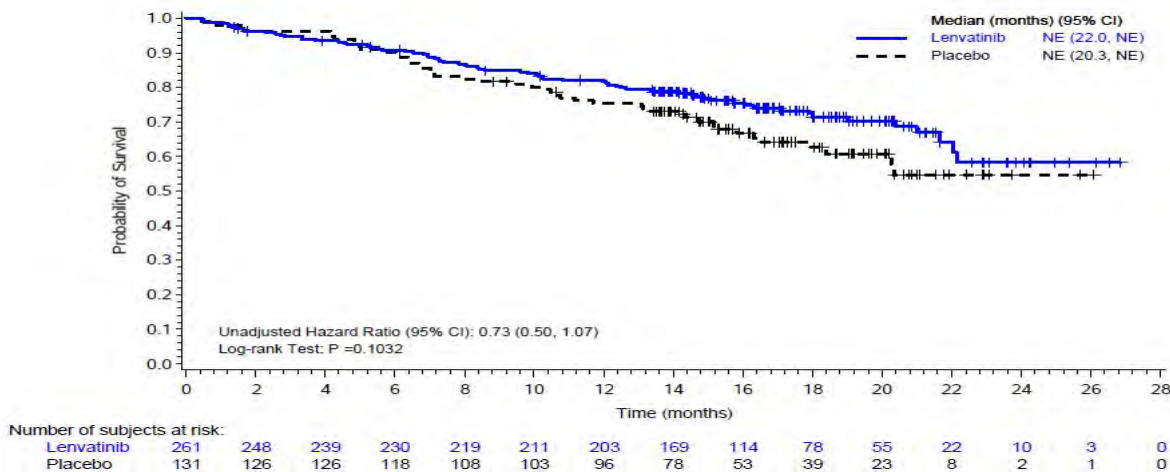
Lenvatinib	261	225	198	176	159	148	136	92	66	44	24	11	3	0
Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

Referencias:

*Probability of PFS*: probabilidad de SSP; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *HR*: razón de riesgos instantáneos; *Log-rank Test*: Prueba del orden logarítmico; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
**LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

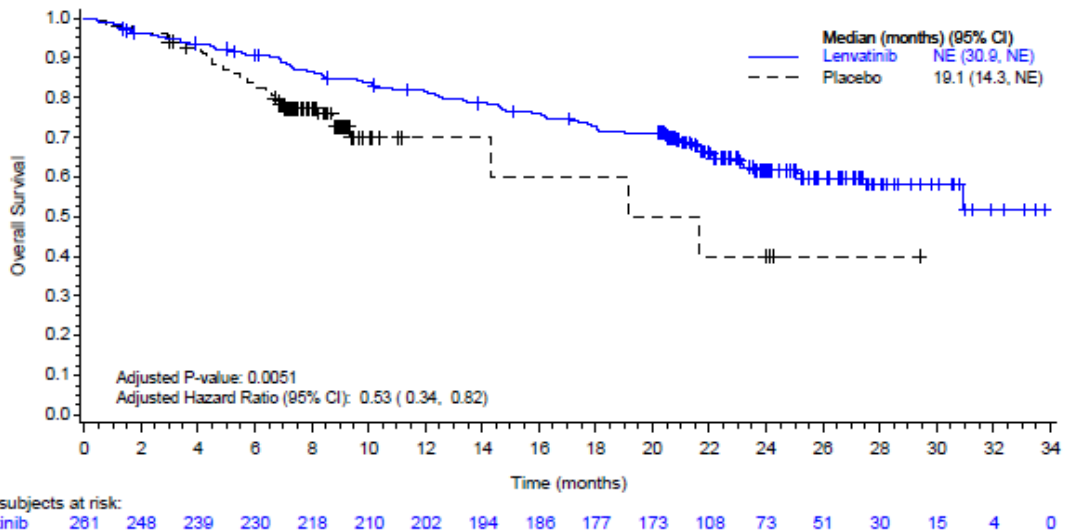
**Figura 2 Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global (Estudio 1)**



Referencias

*Probability of Survival*: probabilidad de supervivencia; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *Unadjusted Hazard Ratio*: razón de riesgos instantáneos sin ajustar; *Log-rank Test*: Prueba del orden logarítmico; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

**Figura 3 Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia ajustada con el modelo RPSFT (Estudio 1)**



Data cutoff date is 15JUN2014

Referencias:

*Overall Survival*: supervivencia global; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *Adjusted P-value*: valor p ajustado; *Adjusted Hazard Ratio*: razón de riesgos instantáneos ajustada; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

RPSFT: Modelo del tiempo de fallo estructural conservador del rango

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

La mediana se calculó con el método Kaplan-Meier y el IC del 95 % se determinó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.

La razón de riesgos instantáneos está expresada como lenvatinib/placebo y se calculó mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

El valor p y el IC del 95 % de la razón de riesgos instantáneos ajustada surgen del análisis de remuestreo (*bootstrapping*).

La fecha de corte de los datos es el 15 de junio de 2014.

**Experiencia clínica – Carcinoma renal**

Se llevó a cabo un estudio (**Estudio 205: NCT01136733**) abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la seguridad y la eficacia de lenvatinib administrado solo o en combinación con everolimus en pacientes con CR metastásico o avanzado irreseccable. El estudio constaba de una Fase 1b de determinación de la dosis y de una parte de Fase 2. La parte de Fase 2 reclutó un total de 153 pacientes con carcinoma renal metastásico o avanzado irreseccable después de 1 tratamiento previo dirigido al VEGF. Entre otras cosas, se requirió que los pacientes tuvieran la confirmación histológica de CR de células claras predominante, evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad según RECIST 1.1, un tratamiento previo dirigido al VEGF y estado funcional ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) de 0 o 1.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de los 3 grupos: lenvatinib 18 g + everolimus 5 mg, lenvatinib 24 mg, o everolimus 10 mg, en una proporción 1:1:1. Los pacientes fueron estratificados por nivel de hemoglobina ( $\leq 13$  g/dL vs.  $>13$  g/dL para los hombres y  $\leq 11,5$  g/dL vs.  $>11,5$  g/dL para las mujeres) y calcio sérico corregido ( $\geq 10$  mg/dL vs.  $<10$  mg/dL).

El criterio de valoración principal de la eficacia, según la respuesta tumoral evaluada por el investigador, fue la supervivencia sin progresión del grupo de lenvatinib + everolimus vs. el grupo de everolimus y la del grupo de lenvatinib vs. el grupo de everolimus. Otros criterios de valoración de la eficacia incluyeron la supervivencia global evaluada por el investigador y la tasa de respuesta objetiva.

De los 153 pacientes asignados de manera aleatoria, el 73 % eran hombres, la mediana de edad era de 61 años, el 37 % tenían más de 65 años, el 97 % eran de raza blanca. Las metástasis estaban presentes en un 95 % de los pacientes y la enfermedad avanzada irreseccable, en un 5 %. Todos los pacientes presentaban un estado funcional ECOG inicial de 0 (55 %) o 1 (45 %) con una distribución similar entre los 3 grupos de tratamiento. Se observó riesgo alto según la clasificación del Centro oncológico Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) en el 39 % de los pacientes del grupo de lenvatinib + everolimus, en el 44 % del grupo de lenvatinib y en el 38 % del grupo de everolimus. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis fue de 32 meses en el grupo de tratamiento de lenvatinib + everolimus, de 33 meses en el grupo de lenvatinib y de 26 meses en el grupo de everolimus.

La valoración de los tumores se realizó según los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1 (RECIST). El grupo de lenvatinib + everolimus mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente importante en la SSP en comparación con el grupo de everolimus (ver la Figura 4). El grupo de lenvatinib también mostró una mejora en la SSP en comparación con el grupo de everolimus. La supervivencia global fue mayor en el grupo de lenvatinib + everolimus, tendencia que se mantuvo hasta la fecha de corte en el análisis de SG actualizado (ver la Figura 5 y la Figura 6).

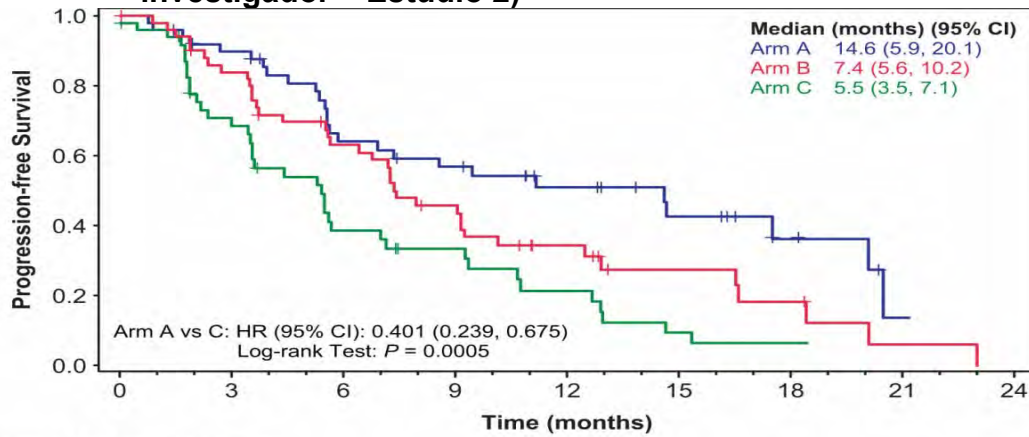
El efecto del tratamiento con la combinación respecto de la SSP y la TRO también fue respaldado por una revisión ciega de las gammagrafías realizada en forma independiente y retrospectiva. El grupo de lenvatinib + everolimus mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente importante en la SSP (Razón de riesgos instantáneos [HR]=0,50; [IC 95 %: 0,26; 0,79],  $P=0,003$ ) en comparación con el grupo de everolimus. Los resultados de la TRO fueron compatibles con los de las evaluaciones de los investigadores, 35,3 % en el grupo de lenvatinib + everolimus, con 1 respuesta completa y 17

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

respuestas parciales; ningún paciente dio una respuesta objetiva en el grupo de everolimus (valor  $p < 0,0001$ ) en favor del grupo de lenvatinib + everolimus.

**Figura 4 Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (Evaluación del investigador – Estudio 2)**



**Number of Subjects at risk:**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
— Arm A	51	41	27	23	16	10	5	1	0
— Arm B	52	41	29	20	11	6	4	1	0
— Arm C	50	29	15	11	7	3	1	0	0

**Referencias:**

*Progression-free survival*: supervivencia sin progresión; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *Arm*: Grupo; *HR*: razón de riesgos instantáneos; *Log-rank Test*: Prueba del orden logarítmico; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

Grupo A = lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg; Grupo B = lenvatinib 24 mg; Grupo C = everolimus 10 mg.

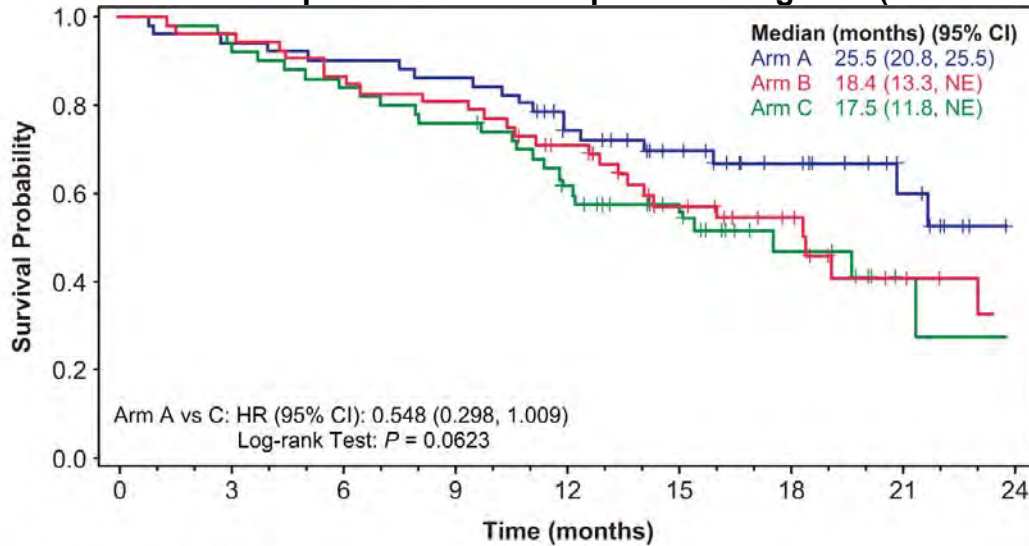
La razón de riesgos instantáneos está basada en el modelo de regresión de Cox estratificado que incluye al tratamiento como factor y a la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estrato.

Para los eventos simultáneos, se realizó la corrección mediante el método de Efron.

La mediana de supervivencia está basada en el método Kaplan-Meier y el intervalo de confianza del 95 % está basado en la fórmula de Greenwood que utiliza la transformación *log-log*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Figura 5 Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global (Estudio 2)



Number of Subjects at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
— Arm A	51	48	46	44	34	26	18	9	1
— Arm B	52	50	45	42	34	22	14	7	3
— Arm C	50	46	42	38	29	20	10	3	1

Referencias:

*Survival Probability*: probabilidad de supervivencia; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *Arm*: Grupo; *HR*: razón de riesgos instantáneos; *Log-rank Test*: Prueba del orden logarítmico; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

Grupo A = lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg; Grupo B = lenvatinib 24 mg; Grupo C = everolimus 10 mg.

La razón de riesgos instantáneos está basada en el modelo de regresión de Cox estratificado que incluye al tratamiento como factor y a la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estrato.

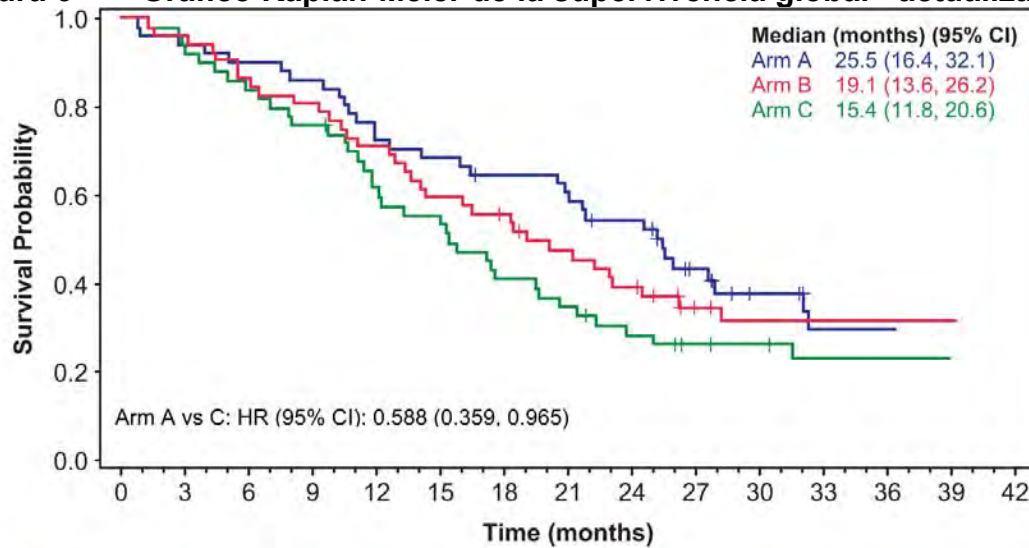
Para los eventos simultáneos, se realizó la corrección mediante el método de Efron.

La mediana de supervivencia está basada en el método Kaplan-Meier y el intervalo de confianza del 95 % está basado en la fórmula de Greenwood que utiliza la transformación *log-log*.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Figura 6 Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global - actualizado (Estudio 2)



## Number of Subjects at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
— Arm A	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0
— Arm B	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1
— Arm C	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0

## Referencias:

*Survival Probability*: probabilidad de supervivencia; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *Arm*: Grupo; *HR*: razón de riesgos instantáneos; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

Grupo A = lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg; Grupo B = lenvatinib 24 mg; Grupo C = everolimus 10 mg.

La razón de riesgos instantáneos está basada en el modelo de regresión de Cox estratificado que incluye al tratamiento como factor y a la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estrato.

Para los eventos simultáneos, se realizó la corrección mediante el método de Efron.

La mediana de supervivencia está basada en el método Kaplan-Meier y el intervalo de confianza del 95 % está basado en la fórmula de Greenwood que utiliza la transformación *log-log*.

Fecha de corte de datos: 31 JUL 2015.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

**Experiencia clínica – Carcinoma hepatocelular**

Se realizó un estudio (**REFLECT; NCT01761266**) abierto, multicéntrico en 954 pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable que fueron aleatorizados a LENVIMA (12 mg [peso corporal inicial  $\geq 60$  kg] u 8 mg [peso corporal inicial  $< 60$  kg]) administrado una vez al día por vía oral o sorafenib 400 mg administrado dos veces al día por vía oral. Se requirió que los pacientes tuvieran un diagnóstico de CH irreseccable confirmado histológica o citológicamente o un diagnóstico de CH confirmado clínicamente conforme a los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, incluida la cirrosis de cualquier etiología, o infección crónica por hepatitis B o C. Los pacientes tenían al menos 1 lesión hepática o no hepática medible según mRECIST y una equilibrada función pancreática, renal, de coagulación sanguínea, de médula ósea y del hígado. Los pacientes fueron estratificados por región, presencia o ausencia de invasión macroscópica de la vena porta (IMVP) o diseminación extrahepática (EHS) o ambas, estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0 o 1, y BW ( $< 60$  kg o  $\geq 60$  kg). La mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenía un ECOG PS inicial de 0 (63 %), puntaje 5 de Child-Pugh (76 %) y pesaba  $\geq 60$  kg (69 %). La mediana de edad era 62 años, el 84 % eran hombres, el 16 % eran mujeres, el 69 % eran asiáticos, el 1 % eran de raza negra y el 29 % eran de raza blanca.

Con relación a la supervivencia global, lenvatinib fue no inferior a sorafenib 400 mg dos veces al día. La mediana de supervivencia general fue de 13,6 meses en comparación con 12,3 meses en el caso de sorafenib con HR = 0,92 [IC 95 % de (0,79, 1,06)].

Sobre la base de la evaluación del investigador realizada según mRECIST, el tratamiento con lenvatinib causó mejoras estadísticamente significativas ( $P < 0,00001$ ) y clínicamente importantes por encima de sorafenib en los criterios de valoración secundarios SSP y TRO. El tratamiento con lenvatinib prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión (TP) en comparación con sorafenib, con una mediana de TP que fue más de dos veces mayor que la de sorafenib. Los criterios de valoración secundarios de SSP, TP y TRO fueron corroborados por una revisión de diagnósticos por imágenes realizada en forma independiente y retrospectiva. Estos resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 5 y las Figuras 7, 8 y 9.

**Tabla 1 Resultados de la eficacia en el carcinoma hepatocelular**

	<b>Lenvatinib (N= 478)</b>	<b>Sorafenib (N= 476)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, n (%)	351 (73,4)	350 (73,5)
Mediana de SG en meses (IC 95 %) <sup>a</sup>	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
Razón de riesgos instantáneos (IC 95 %) <sup>b, c</sup>	0,92 (0,79; 1,06)	
<b>Supervivencia sin progresión (SSP) según evaluación del investigador (mRECIST)</b>		
Número de eventos, n (%)	349 (73,0)	367 (77,1)
Enfermedad progresiva, n (%)	308 (64,4)	343 (72,1)
Muerte, n (%)	41 (8,6)	24 (5,0)
Mediana de SSP en meses (IC 95 %) <sup>a</sup>	7,4 (6,9; 8,8)	3,7 (3,6; 4,6)
Razón de riesgos instantáneos (IC 95 %) <sup>b, c</sup>	0,66 (0,57; 0,77)	
Valor p <sup>c, d</sup>	$< 0,00001$	
<b>Supervivencia sin progresión (SSP) según revisión independiente (mRECIST)</b>		

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Tabla 1 Resultados de la eficacia en el carcinoma hepatocelular

	<b>Lenvatinib (N= 478)</b>	<b>Sorafenib (N= 476)</b>
Mediana de SSP en meses (IC 95 %) <sup>a</sup>	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
Razón de riesgos instantáneos (IC 95 %) <sup>b,c</sup>	0,64 (0,55; 0,75)	
Valor p <sup>c,d</sup>	<0,00001	
<b>Supervivencia sin progresión (SSP) según revisión independiente (RECIST 1.1)</b>		
Mediana de SSP en meses (IC 95 %) <sup>a</sup>	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,9)
Razón de riesgos instantáneos (IC 95 %) <sup>b,c</sup>	0,65 (0,56; 0,77)	
Valor p <sup>c,d</sup>	<0,00001	
<b>Tiempo hasta la progresión según evaluación del investigador (mRECIST)</b>		
Pacientes con progresión de la enfermedad, n (%) <sup>c</sup>	308 (64,4)	343 (72,1)
Pacientes cuyos datos se omiten, n (%)	170 (35,6)	133 (27,9)
Mediana (IC 95 %) <sup>a</sup>	8,9 (7,4; 9,2)	3,7 (3,6; 5,4)
Razón de riesgos instantáneos (IC 95 %) <sup>b,c</sup>	0,63 (0,53; 0,73)	
Valor p <sup>c,d</sup>	<0,00001	
<b>Tiempo hasta la progresión según revisión independiente (mRECIST)</b>		
Mediana de TP en meses (IC 95 %) <sup>a</sup>	7,4 (7,2; 9,1)	3,7 (3,6; 3,9)
Razón de riesgos instantáneos (IC 95 %) <sup>b,c</sup>	0,60 (0,51; 0,71)	
Valor p <sup>c,d</sup>	<0,00001	
<b>Tiempo hasta la progresión según revisión independiente (RECIST 1.1)</b>		
Mediana de TP en meses (IC 95 %) <sup>a</sup>	7,4 (7,3; 9,1)	3,7 (3,6; 5,4)
Razón de riesgos instantáneos (IC 95 %) <sup>b,c</sup>	0,61 (0,51; 0,72)	
Valor p <sup>c,d</sup>	<0,00001	
<b>Tasa de respuesta objetiva según evaluación del investigador (mRECIST)</b>		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	115 (24,1)	44 (9,2)
(IC 95 %) <sup>f</sup>	(20,2; 27,9)	(6,6; 11,8)
Respuestas completas, n (%)	6 (1,3)	2 (0,4)
Respuestas parciales, n (%)	109 (22,8)	42 (8,8)
Cociente de probabilidades (IC 95 %) <sup>g</sup>	3,13 (2,15; 4,56)	
Valor p <sup>d,g</sup>	<0,00001	
<b>Tasa de respuesta objetiva según revisión independiente (mRECIST)</b>		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	194 (40,6)	59 (12,4)
(IC 95 %) <sup>f</sup>	(36,2; 45,0)	(9,4; 15,4)
Cociente de probabilidades (IC 95 %) <sup>g</sup>	5,01 (3,59; 7,01)	
Valor p <sup>d,g</sup>	<0,00001	
<b>Tasa de respuesta objetiva según</b>		

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**Tabla 1 Resultados de la eficacia en el carcinoma hepatocelular**

	<b>Lenvatinib (N= 478)</b>	<b>Sorafenib (N= 476)</b>
<b>revisión independiente (RECIST 1.1)</b>		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	90 (18,8)	31 (6,5)
(IC 95 %) <sup>f</sup>	(15,3; 22,3)	(4,3; 8,7)
Cociente de probabilidades (IC 95 %) <sup>g</sup>	3,34 (2,17; 5,14)	
<b>Valor p <sup>d,g</sup></b>	<b>&lt;0,00001</b>	

Fecha de corte de datos: 13 nov 2016.

El margen de no inferioridad para la HR de lenvatinib versus sorafenib es de 1,8. Los porcentajes se basan en la cantidad total de pacientes dentro del grupo de tratamiento correspondiente en el grupo completo de análisis.

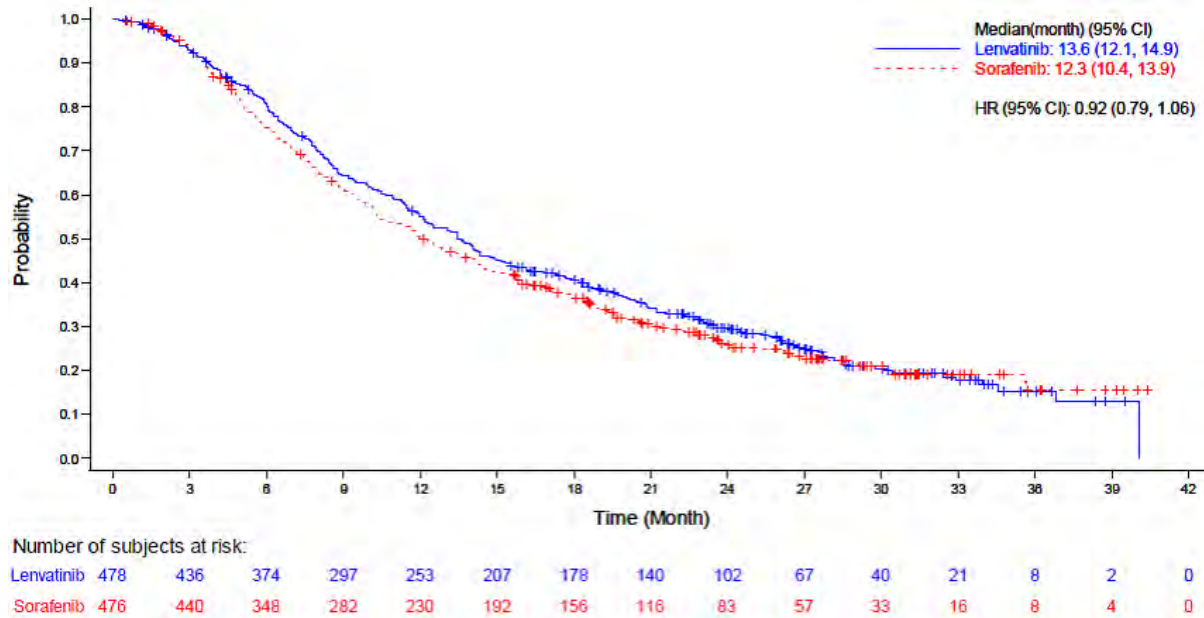
IC = intervalo de confianza; ECOG PS = Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este ; HR = razón de riesgos instantáneos; OS = supervivencia global

- a Los cuartiles se calculan por el método Kaplan-Meier y los IC del 95 % se calculan aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.
- b Razón de riesgos instantáneos para lenvatinib vs. sorafenib, basada en un modelo de Cox que incluye al grupo de tratamiento como factor.
- c Estratificado por región (Región 1: Asia-Pacífico; Región 2: Regiones occidentales), invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática o ambas (sí, no), ECOG PS (0, 1) y peso corporal (<60 kg, ≥60 kg).
- d Valor p para el análisis de superioridad de lenvatinib versus sorafenib.
- e En este análisis, las muertes no se contabilizaron como eventos de progresión.
- f El IC del 95 % se calculó utilizando aproximación normal asintótica.
- g El cociente de probabilidades y el valor p (para el análisis de superioridad) se calcularon utilizando el método Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por factores de estratificación del sistema IxRS.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**Figura 7** Curva de Kaplan-Meier y análisis de supervivencia global con factores de estratificación registrados en el sistema IxRS – Grupo completo de análisis



## Referencias:

*Probability*: probabilidad; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *HR*: razón de riesgos instantáneos; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

Notas a pie de página de la Figura 7:

Fecha de corte de datos = 13 nov 2016.

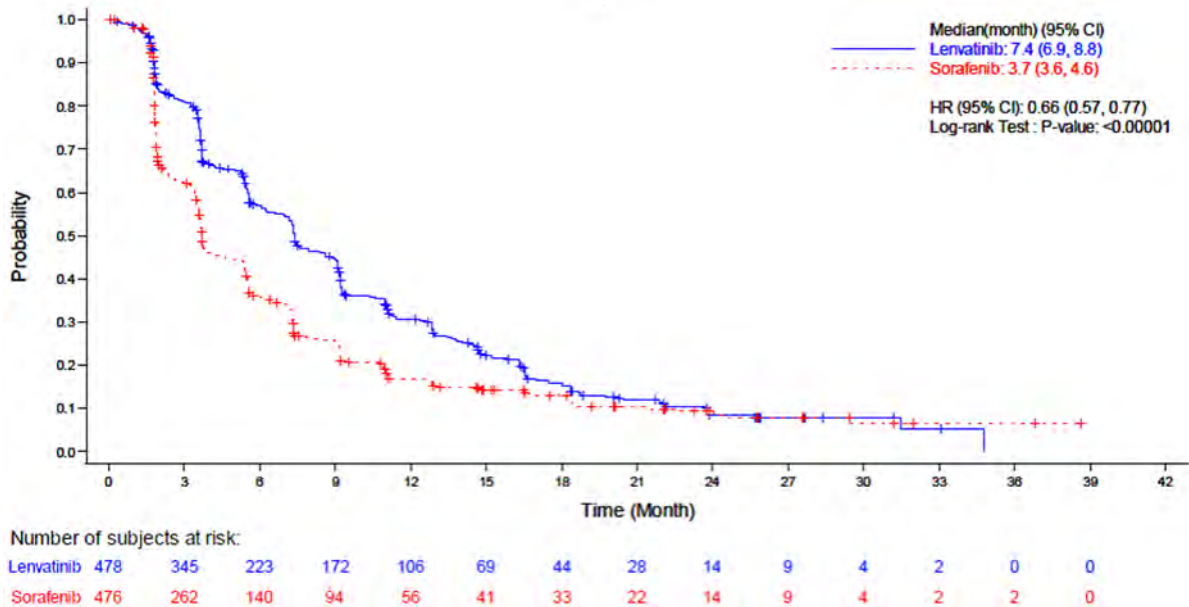
Margen de no inferioridad para la razón de riesgos instantáneos (HR: lenvatinib vs. Sorafenib = 1,08).

La mediana se calculó con el método Kaplan-Meier y el IC del 95 % se determinó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.

La HR se calculó a partir del modelo de riesgo proporcional de Cox que incluye el tratamiento como variable independiente y está estratificado por los factores de estratificación del sistema IxRS. El método de Efron se utilizó para eventos simultáneos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**Figura 8** Curva de Kaplan-Meier y análisis de supervivencia sin progresión con factores de estratificación registrados en el sistema IxRS – Grupo completo de análisis



Referencias:

*Probability*: probabilidad; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *Log-rank Test*: Prueba del orden logarítmico; *P-value*: valor p; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

Fecha de corte de datos = 13 nov 2016.

La mediana se calculó con el método Kaplan-Meier y el IC del 95 % se determinó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.

La razón de riesgos instantáneos está expresada como lenvatinib:sorafenib y se calculó a partir del modelo de riesgo proporcional de Cox que incluye al tratamiento como variable independiente y está estratificado por los factores de estratificación del sistema IxRS. El método de Efron se utilizó para eventos simultáneos.

Valor p para el análisis de superioridad (Lenvatinib vs. sorafenib); se calculó utilizando la prueba del orden logarítmico estratificada por los factores de estratificación del sistema IxRS.

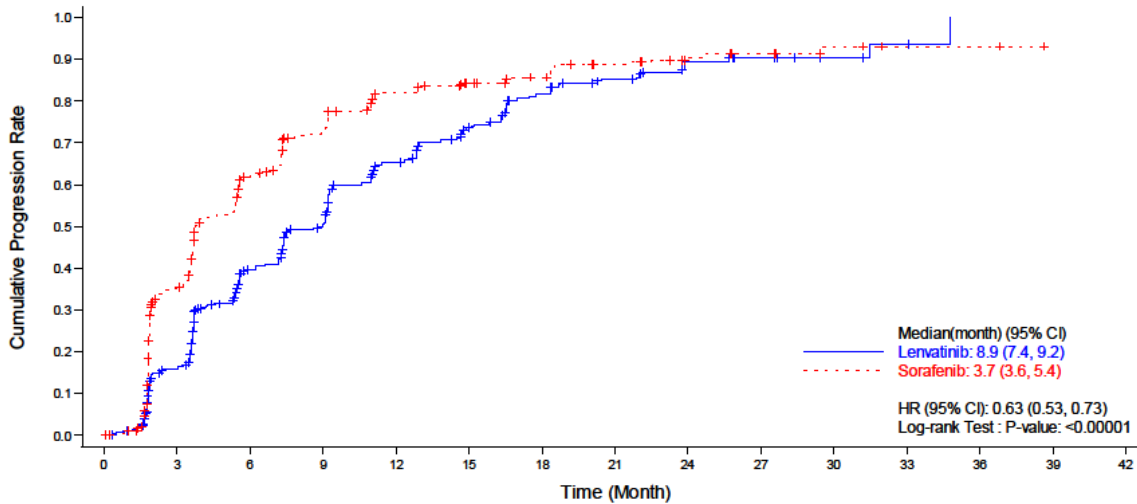
+ = observaciones omitidas.

IC = intervalo de confianza; HR = razón de riesgos instantáneos; IxRS = sistema interactivo de respuesta.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**Figura 9** Curva de Kaplan-Meier y análisis de tiempo hasta la progresión con factores de estratificación registrados en el sistema IxRS – Grupo completo de análisis



Number of subjects at risk:

Lenvatinib	478	341	218	170	106	69	43	28	14	9	4	2	0	0
Sorafenib	476	258	139	94	55	41	33	22	14	9	4	2	2	0

## Referencias:

*Cumulative Progression Rate*: Tasa de progresión acumulada; *Median (months)*: mediana (meses); *CI*: IC; *Log-rank Test*: Prueba del orden logarítmico; *Time (months)*: Tiempo (meses); *Number of subjects at risk*: Número de pacientes en riesgo.

Fecha de corte de datos: 13 nov 2016.

La mediana se calculó utilizando el método Kaplan-Meier y el IC del 95 % se determinó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.

La razón de riesgos instantáneos está expresada como lenvatinib:sorafenib y se calculó a partir del modelo de riesgo proporcional de Cox que incluye al tratamiento como variable independiente y está estratificado por los factores de estratificación del sistema IxRS. El método de Efron se utilizó para eventos simultáneos.

Valor p para el análisis de superioridad de lenvatinib vs. sorafenib; se calculó utilizando la prueba del orden logarítmico estratificada por los factores de estratificación del sistema IxRS.

IC = intervalo de confianza; HR = razón de riesgos instantáneos; IxRS = sistema interactivo de respuesta por voz/web.

## Valoración de la calidad de vida (CV) en pacientes con CH

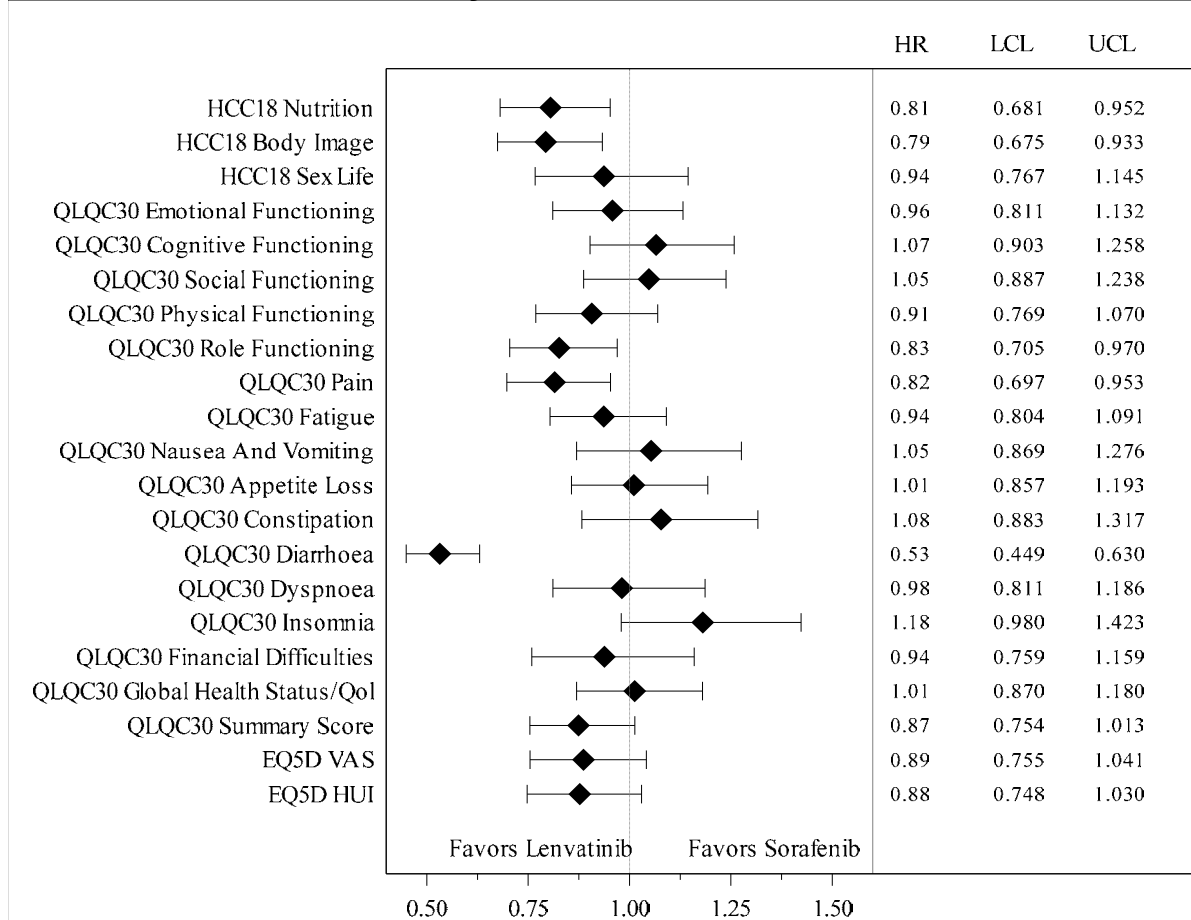
Se administraron tres cuestionarios de CV: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 y EQ-5D-3L.

En comparación con los pacientes tratados con lenvatinib, los que recibieron tratamiento con sorafenib presentaron mayores riesgos de acelerar el empeoramiento clínicamente importante de los síntomas y funciones de los dominios de nutrición (valor nominal  $p = 0,0113$ ) e imagen corporal (valor nominal  $p = 0,0051$ ) según la escala EORTC QLQ-HCC18, así como de los dominios de dolor (valor nominal  $p = 0,0105$ ), diarrea (valor nominal  $p < 0,0001$ ) y función de rol (valor nominal  $p = 0,0193$ ) según la escala EORTC QLQ-C30.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**Figura 10 Razón de riesgos instantáneos del tiempo hasta el empeoramiento clínicamente importante de los dominios según las escalas EQ-5D, EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-HCC18**



## Referencias:

*Nutrition*: nutrición; *Body Image*: imagen corporal; *Sex Life*: vida sexual; *Emotional Functioning*: función emocional; *Cognitive Functioning*: función cognitiva; *Social Functioning*: función social; *Physical Functioning*: función física; *Role Functioning*: función de rol; *Pain*: dolor; *Fatigue*: fatiga; *Nausea And Vomiting*: náuseas y vómitos; *Appetite Loss*: pérdida de apetito; *Constipation*: estreñimiento; *Diarrhoea*: diarrea; *Dyspnoea*: disnea; *Insomnia*: insomnio; *Financial Difficulties*: dificultades económicas; *Global Health Status/QoL*: estado de salud general/Calidad de vida; *Summary Score*: resumen de puntuación; *Favours Lenvatinib*: favorece a lenvatinib; *Favours Sorafenib*: favorece a sorafenib.

## Propiedades farmacocinéticas

**Se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de lenvatinib en adultos sanos y adultos con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y tumores sólidos.**

Absorción

Lenvatinib se absorbe rápidamente tras la administración oral. La  $t_{max}$  se observa normalmente 1-4 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan al grado de absorción, pero ralentizan la velocidad de absorción. Cuando se administra con alimentos a voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se demoran 2 horas.

En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatinib una vez al día, la exposición a lenvatinib ( $C_{max}$  y AUC) aumentó en proporción directa a la dosis administrada en el intervalo de 3,2 a 32 mg. Lenvatinib muestra una acumulación mínima en el estado estacionario.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Por encima de este intervalo, la mediana del índice de acumulación (Rac) osciló entre 0,96 (20 mg) y 1,54 (6,4 mg).

Distribución

La unión *in vitro* de lenvatinib a las proteínas de plasma humano es elevada y oscila entre el 98 % y el 99 % (0,3-30 µg/ml, mesilato). Lenvatinib se unió principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa-1 glucoproteína ácida y la gammaglobulina.

*In vitro*, el coeficiente de concentración sangre-plasma de lenvatinib osciló entre el 0,589 y el 0,608 (0,1 - 10 µg/mL, mesilato).

Lenvatinib es un sustrato de la P-gp y la BCRP. Lenvatinib no es un sustrato de OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K o BSEP.

Biotransformación

*In vitro*, el citocromo P450 3A4 fue la isoforma predominante (>80 %) implicada en el metabolismo de lenvatinib mediado por el citocromo P450. *In vivo*, los inductores y los inhibidores del CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición a lenvatinib (ver la sección 4.5).

En los microsomas hepáticos humanos, la forma desmetilada de lenvatinib (M2) se identificó como el metabolito principal. M2' y M3', los metabolitos principales en las heces humanas, se formaron a partir de M2 y lenvatinib, respectivamente, por acción de la aldehído oxidasa.

En las muestras plasmáticas recogidas hasta 24 horas después de la administración, lenvatinib constituyó el 97 % de la radioactividad en los radiocromatogramas plasmáticos mientras que el metabolito M2 representó un 2,5 % adicional. Según el AUC<sub>0-inf</sub>, lenvatinib representó el 60 % y el 64 % de la radioactividad total en plasma y sangre, respectivamente.

Los datos de un estudio de excreción/balance de masa en humanos indican que lenvatinib se metaboliza ampliamente en los humanos. Las principales vías metabólicas en humanos fueron la oxidación por la aldehído oxidasa, la desmetilación mediante CYP3A4, la conjugación de glutatión con la eliminación del grupo O-arilo (fracción clorobencilo) y las combinaciones de estas vías seguidas de más biotransformaciones (p. ej., glucuronidación, hidrólisis de la fracción de glutatión, degradación de la fracción cisteína y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteiniglicina con la posterior dimerización). Estas vías metabólicas *in vivo* se alinean con los datos de los estudios *in vitro* realizados con biomateriales humanos.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la C<sub>max</sub>. La vida media exponencial terminal de lenvatinib es aproximadamente de 28 horas.

Tras la administración de lenvatinib radiomarcado a 6 pacientes con tumores sólidos, aproximadamente dos tercios y un cuarto del marcado radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito M2 fue el analito predominante en las heces (~5 % de la dosis), seguido de lenvatinib (~2,5 %).

Linealidad/No linealidadProporcionalidad de la dosis y acumulación

**En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatinib una vez al día, la exposición a lenvatinib (C<sub>max</sub> y AUC) aumentó en proporción directa a la dosis administrada en el rango de 3,2 a 32 mg una vez al día.**

**Lenvatinib muestra una acumulación mínima en el estado estacionario. Por encima de este rango, la mediana del índice de acumulación osciló entre 0,96 (20 mg) y 1,54 (6,4 mg). El índice**



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**de acumulación en sujetos con CHC con insuficiencia hepática leve y moderada fue similar al notificado para otros tumores sólidos.**

Poblaciones especiales*Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia hepática leve y 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). Se evaluó una dosis de 5 mg en 6 pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Ocho pacientes sanos con datos demográficos compatibles formaron el grupo de control y recibieron una dosis de 10 mg.

La mediana de la vida media fue comparable en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, así como en aquellos con una función hepática normal, y osciló entre las 26 y las 31 horas.

El porcentaje de la dosis de lenvatinib eliminado en la orina fue bajo en todas las cohortes (<2,16 % en todas las cohortes de tratamiento).

La exposición a lenvatinib, según los valores del  $AUC_{0-t}$  y los datos del  $AUC_{0-inf}$  con ajuste de la dosis fue del 119 %, 107 % y 180 % de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los pacientes con insuficiencia hepática. Ver la sección Posología y modo de administración para conocer la posología recomendada.

*Insuficiencia renal*

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia renal leve, 6 pacientes con insuficiencia renal moderada y 6 pacientes con insuficiencia renal grave, y se comparó con la de 8 voluntarios sanos con datos demográficos compatibles. Los márgenes de depuración de creatinina para la insuficiencia renal se definieron de la siguiente manera: normal, depuración de creatinina  $\geq 81$  mL/min; leve, depuración de creatinina de 50 a 80 mL/min; moderada, depuración de creatinina de 30 a 49 mL/min; y grave, depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min. No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal. La exposición a lenvatinib, según los datos del  $AUC_{0-inf}$ , fue del 101 %, 90 % y 122 % de los valores normales en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios con valores normales. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los pacientes con insuficiencia renal. Ver la sección Posología y Modo de Administración para conocer la posología recomendada.

*Sexo*

Según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes que recibieron hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, el sexo no tuvo efectos significativos en la depuración aparente Cl/F.

*Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)*

Según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes que recibieron hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, la edad no tuvo efectos significativos en la Cl/F.

*Raza*

Según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes que recibieron hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, la raza (japonés frente a otra, raza blanca frente a otra) no tuvo efectos significativos en la Cl/F.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg***Población pediátrica*

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de lenvatinib en pacientes pediátricos.

*Valoración genómica de los parámetros farmacocinéticos de lenvatinib*

Dado el metabolismo extenso de lenvatinib, se investigó el efecto de fenotipos seleccionados de enzimas metabolizadoras de fármacos sobre la depuración de lenvatinib utilizando datos obtenidos de la plataforma de genotificación por microarreglos del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos (DMET Plus) de Affymetrix. Ninguno de los fenotipos de CYP3A5, CYP1A2, CYP2A6 y CYP2C19 tuvo un efecto significativo sobre la depuración de lenvatinib.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas (hasta 39 semanas), lenvatinib produjo cambios toxicológicos en varios órganos y tejidos asociados a los efectos farmacológicos previstos de lenvatinib como inhibidor de los receptores tirosina-cinasa del VEGF y mediante la inhibición de la angiogénesis, incluidos hipocelularidad testicular, atresia folicular ovárica y lesiones arteriales (necrosis fibrinoide arterial, degeneración medial o hemorragia) en ratas, perros y monos *Cynomolgus*. Estos cambios toxicológicos fueron reversibles al final de un período de recuperación de 4 semanas en todas las especies de animales analizadas. Los órganos blanco en las ratas jóvenes que recibieron lenvatinib en dosis de hasta 10 mg/kg fueron los mismos que en las ratas adultas, aunque la mortalidad se observó antes en las ratas jóvenes a 10 mg/kg que en las ratas adultas que recibieron la misma dosis. Se observó también retraso del crecimiento y retraso secundario del desarrollo físico en las ratas jóvenes.

Genotoxicidad

Lenvatinib no fue mutagénico en las pruebas de Ames y de linfoma de ratón *in vitro*, y no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se observaron cambios testiculares y ováricos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales a exposiciones por debajo de la exposición clínica prevista (según el AUC) a la dosis recomendada máxima en los seres humanos.

La administración de lenvatinib durante la organogénesis produjo mortalidad embrionaria y teratogenicidad en ratas y conejos a exposiciones inferiores a la exposición clínica (según el AUC o la superficie corporal, respectivamente) a la dosis recomendada máxima en los seres humanos. En las ratas se observaron malformaciones esqueléticas y externas fetales en dosis de 0,1 mg/kg y mayores, y no se identificó una dosis máxima sin efectos adversos observados en el feto. En los conejos se observaron malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales a 0,1 y 0,5 mg/kg. La NOAEL (Dosis máxima sin efectos adversos observados) en el feto en el estudio realizado con conejos fue de 0,03 mg/kg. Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial teratogénico, relacionado posiblemente con la actividad farmacológica de lenvatinib como agente antiangiogénico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

La mortalidad fue la toxicidad limitante de la dosis en las ratas jóvenes a las que se inició la administración de lenvatinib el día postnatal 7 o 21. Esta toxicidad se observó a exposiciones que fueron 125 o 12 veces respectivamente inferiores en comparación con la exposición a la que se observó la mortalidad en las ratas adultas, lo que apunta a una mayor sensibilidad a la toxicidad a edades menores. Por lo tanto, la mortalidad puede atribuirse a las complicaciones relacionadas con las lesiones duodenales primarias con una posible contribución de las toxicidades adicionales en los órganos diana inmaduros.

La toxicidad de lenvatinib fue más marcada en las ratas jóvenes (dosis iniciada el día postnatal 7) frente a aquellas que iniciaron la dosis el día postnatal 21 y la mortalidad y algunas toxicidades se observaron antes en las ratas jóvenes a 10 mg/kg que en las ratas adultas que recibieron la misma dosis. Se observaron también retraso del crecimiento, retraso secundario del desarrollo físico y lesiones atribuibles a los efectos farmacológicos (incisivos, fémur [crecimiento de la placa epifisaria], riñones, glándulas suprarrenales y duodeno) en las ratas jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Si el paciente omite una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitir dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

El tratamiento se debe continuar mientras se observen beneficios clínicos o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

Antes de interrumpir el tratamiento con lenvatinib o de reducir la dosis, debe iniciarse un tratamiento médico óptimo para las náuseas, los vómitos y la diarrea; sin embargo, la toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Posología – Cáncer de tiroides

*Pauta posológica inicial*

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

*Control y ajuste de la dosis*

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas

(p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 2.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**Tabla 2** Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (Cáncer de tiroides)<sup>a,b</sup>

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral <sup>b</sup>	Una cápsula de 10 mg

<sup>a</sup> Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (24, 20, o 14 mg/día)

<sup>b</sup> Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 10 mg

*Suspensión*

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Posología – Carcinoma renal*Pauta posológica inicial*

La dosis recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. La dosis diaria de lenvatinib debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis. La dosis diaria de everolimus debe ajustarse según corresponda de acuerdo con la información sobre prescripción del fabricante.

Lenvatinib y everolimus deben tomarse a la misma hora todos los días, con o sin alimentos

*Control y ajuste de la dosis*

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 2. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa a grado 0-1 o valor inicial, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 2.

En el caso de las toxicidades que se consideran relacionadas con el everolimus, el tratamiento debe interrumpirse, reducirse para alternar la dosis diaria, o suspenderse; ver la información sobre prescripción de everolimus para conocer las pautas del ajuste de la dosis en caso de toxicidad, así como las contraindicaciones y otra información relevante sobre seguridad.

En el caso de las toxicidades que se consideran relacionadas tanto con lenvatinib como con everolimus, debe reducirse el lenvatinib (ver la Tabla 2) antes de reducir el everolimus.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

**Tabla 3 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CR)<sup>a,b</sup>**

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
Dosis diaria recomendada	18 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más dos cápsulas de 4 mg
Primera reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Segunda reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg
Tercera reducción de la dosis	8 mg una vez al día por vía oral <sup>b</sup>	Dos cápsulas de 4 mg

<sup>a</sup> Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (18, 14, o 10 mg/día)

<sup>b</sup> Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 8 mg

*Suspensión*

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Posología – Carcinoma hepatocelular*Pauta posológica inicial*

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal < 60 kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal ≥ 60 kg. La dosis diaria debe modificarse, según corresponda, de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis

*Control, ajuste de la dosis y suspensión*

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. En la Tabla 3 se presentan los detalles del control, el ajuste de la dosis y la suspensión.

**Tabla 4 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CH)**

Dosis inicial		≥60 kg BW 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	<60 kg BW 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
<b>Toxicidades persistentes e intolerables grado 2 o grado 3<sup>a</sup></b>			
Reacción adversa	Modificación	Dosis ajustada <sup>b</sup> (≥60 kg BW)	Dosis ajustada <sup>b</sup> (<60 kg BW)
Primera aparición <sup>c</sup>	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial <sup>d</sup>	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Segunda aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial <sup>d</sup>	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral
Tercera aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial <sup>d</sup>	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral	Suspender

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

**Toxicidades potencialmente mortales (Grado 4): Suspender<sup>e</sup>**

- |   |  |
|---|--|
| 1 | Iniciar un tratamiento médico para las náuseas, los vómitos o la diarrea antes de interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.   |
| 2 | Reducir la dosis sucesivamente en función del nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg cada 2 días)                         |
| 3 | Toxicidad hematológica o proteinuria-no se requiere ajustar la dosis en la primera aparición                                       |
| 4 | El tratamiento puede reiniciarse cuando la toxicidad hematológica o la proteinuria mejoren a grado 2                               |
| 5 | Se excluyen las anormalidades de laboratorio que no se consideran potencialmente mortales, las cuales deben tratarse como grado 3. |

*Poblaciones especiales*

*Cáncer de tiroides*

Los pacientes  $\geq 75$  años, de raza asiática, con comorbilidades (tales como hipertensión e insuficiencia hepática o renal) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

*Carcinoma renal*

No hay datos disponibles con la combinación en la mayoría de las poblaciones especiales. La siguiente información surge de la experiencia clínica con el agente único lenvatinib en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 18 mg de lenvatinib con 5 mg de everolimus administrados una vez al día, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

*Carcinoma hepatocelular*

Los pacientes  $\geq 75$  años, de raza blanca o de sexo femenino, o aquellos con insuficiencia hepática inicial más grave (puntaje 6 de Child-Pugh A en comparación con puntaje 5) parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Los pacientes con CH, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática moderada y grave o insuficiencia renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) para un peso corporal  $< 60$  kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) para un peso corporal  $\geq 60$  kg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

*Cáncer de tiroides, carcinoma renal y carcinoma hepatocelular*

*Pacientes con hipertensión*

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe controlarse periódicamente durante el tratamiento (ver la sección Advertencias y precauciones) Cuando sea necesario, el control de la hipertensión debe realizarse según las recomendaciones de la Tabla 4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

**Tabla 5 Control recomendado de la hipertensión**

<b>Nivel de tensión arterial (TA)</b>	<b>Acción recomendada</b>
TA sistólica $\geq 140$ mmHg hasta 160 mmHg o TA diastólica $\geq 90$ mmHg hasta 100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre O Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento antihipertensivo adicional
TA sistólica $\geq 160$ mmHg o TA diastólica $\geq 100$ mmHg pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suspender la administración de lenvatinib</li> <li>2. Cuando la TA sistólica sea <math>\leq 150</math> mmHg, la TA diastólica <math>\leq 95</math> mmHg y el paciente haya recibido una dosis estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida</li> </ol>
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere actuar inmediatamente. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado

*Pacientes con insuficiencia hepática***Cáncer de tiroides y CR**

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada para el cáncer de tiroides es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg), y para el CR, 10 mg de lenvatinib en combinación con la dosis de everolimus recomendada en la información sobre prescripción de dicho medicamento, administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente

**CH**

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con CH e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), que fue la población incluida en el estudio aleatorizado de CH. Existen datos limitados en pacientes con CH e insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Sobre la base de dicha información, la dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 8 mg, independientemente del peso corporal. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada puede ser necesario un control adicional de las reacciones adversas que requieran ajustes de la dosis. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

*Pacientes con insuficiencia renal***Cáncer de tiroides y CR**

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg) para el cáncer de tiroides, y de 10 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus para el CR, administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por lo tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg****CH**

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con CH e insuficiencia renal leve o moderada. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia renal grave.

*Población de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes  $\geq 75$  años.

*Pacientes pediátricos*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de lenvatinib en niños y adolescentes  $< 18$  años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Lenvatinib debe tomarse a la misma hora todos los días, con o sin alimentos. Las cápsulas de lenvatinib deben tragarse enteras con agua.

Como alternativa, pueden colocarse las cápsulas de lenvatinib en una cucharada de agua o en un vaso pequeño con jugo de manzana para hacer una suspensión. Dejar las cápsulas en el líquido durante al menos 10 minutos. Revolver durante al menos 3 minutos. Beber la mezcla. Después de beberla, agregar la misma cantidad de agua o jugo de manzana (una cucharada) al vaso. Hacer girar el contenido del vaso varias veces y tragar el líquido adicional.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes.  
Lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**Hipertensión

Se han informado casos de hipertensión en pacientes tratados con lenvatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 16 días en el estudio de CDT, de 34 días en el estudio de CR y de 26 días en el estudio de CH.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de lenvatinib. Se han informado complicaciones serias de casos de hipertensión mal controlada, incluida la disección aórtica. La tensión arterial debe controlarse después de 1 semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Si un paciente presenta TA sistólica  $\geq 140$  mmHg o TA diastólica  $\geq 90$  mmHg, se indica un tratamiento activo (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 4, para conocer el tratamiento recomendado de la hipertensión).

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib. La proteinuria debe controlarse periódicamente. Si se detecta proteinuria  $\geq 2+$  en tira reactiva de orina, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 1 Cáncer de tiroides, Tabla 2 CR y Tabla 3 CH). Se debe suspender el tratamiento en caso de síndrome nefrótico.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**Disfunción e insuficiencia renal / Toxicidad gastrointestinal

Se han informado casos de insuficiencia renal (incluida la disfunción renal) en pacientes tratados con lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal. Puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 1 Cáncer de tiroides, Tabla 2 CR y Tabla 3 CH)

Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca y de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas o signos clínicos de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 1 Cáncer de tiroides, Tabla 2 CR y Tabla 3 CH).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han informado eventos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con lenvatinib (<1 %). El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefaleas, convulsiones, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR. Deben tomarse las medidas adecuadas para controlar la tensión arterial (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 4 Tratamiento recomendado de la hipertensión). En los pacientes con signos o síntomas de SLPR, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 1 Cáncer de tiroides, Tabla 2 CR y Tabla 3 CH).

Hepatotoxicidad

En el CTD y en el CR, las reacciones adversas hepáticas informadas con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib fueron: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y aumento de la bilirrubina sérica. Se han informado casos de fallo hepático y de hepatitis aguda (<1 %) en pacientes con CTD y CR tratados con lenvatinib. Los eventos de fallo hepático fueron generalmente informados en pacientes con metástasis hepática progresiva.

Las reacciones adversas hepáticas, entre ellas la encefalopatía hepática y fallo hepático (incluidas las reacciones con un desenlace mortal), se informaron con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib que padecen CH que en los que padecen CTD y CR. Los pacientes con insuficiencia hepática más grave y/o mayor carga tumoral en el hígado al inicio del tratamiento tenían mayor riesgo de presentar encefalopatía hepática y fallo hepático. Los casos de encefalopatía hepática se presentaron con más frecuencia en los pacientes de 75 años y mayores. Aproximadamente la mitad de los eventos de fallo hepático se informaron en pacientes con progresión de la enfermedad.

Las pruebas funcionales hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con CH para detectar cualquier empeoramiento de la función hepática, incluida la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 1 Cáncer de tiroides, Tabla 2 CR y Tabla 3 CH).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

Eventos hemorrágicos

Se han informado eventos hemorrágicos serios en pacientes tratados con lenvatinib. El evento hemorrágico informado con más frecuencia fue la epistaxis leve. Sin embargo, se han informado sangrados serios asociados al tumor, incluidos eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe tener en cuenta el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con lenvatinib. En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 1 Cáncer de tiroides, Tabla 2 CR y Tabla 3 CH).

**En pacientes con cirrosis hepática, la detección de varices esofágicas y su posterior tratamiento se deben realizar, según la atención médica habitual, antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib.**

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han informado eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con lenvatinib. Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido un evento tromboembólico arterial en los 6 meses previos. **Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe suspender lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.**

Formación de fistulas y perforación gastrointestinal

Se han informado casos de formación de fistulas o de perforación gastrointestinal y sus secuelas en pacientes tratados con lenvatinib. En los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización con lenvatinib, se informaron casos de fistulas (p. ej., fistulas gastrointestinales, broncopleurales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas, faríngeas y en el aparato genital femenino). Además, se han informado casos de neumotórax con y sin evidencia clara de una fistula broncopleural. Algunos informes de perforación gastrointestinal, fistula y neumotórax estuvieron asociados a la regresión tumoral o necrosis. En la mayoría de los casos de formación de fistula o de perforación gastrointestinal, los pacientes tenían factores de riesgo como radioterapia o cirugía previas. En caso de formación de fistula o de perforación gastrointestinal, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración, Tabla 1 Cáncer de tiroides, Tabla 2 CR y Tabla 3 CH).

Diarrea

**Se han notificado con frecuencia casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente se produce en las primeras fases del tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea de grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico.**

Prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo del intervalo QT realizado en voluntarios sanos, se evaluó el efecto de una dosis única de 32 mg de lenvatinib en el intervalo QT/QTc. En este estudio, el lenvatinib no prolongó el intervalo QT/QTc. Se ha informado prolongación del intervalo QT/QTc con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib. Se deben controlar los electrocardiogramas de los pacientes con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. Las anomalías electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg****Hipocalcemia**

Se han informado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con lenvatinib. Se deben controlar los niveles de calcio sérico periódicamente y reponer el calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe interrumpir o ajustar la dosis de lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

**Disfunción tiroidea y alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)**

Se han informado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe controlar la función tiroidea, T3, T4 y TSH, antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo debe tratarse según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo.

**Dificultades para la cicatrización de heridas**

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de lenvatinib en la cicatrización de heridas. Se han informado casos de cicatrización lenta en pacientes que toman lenvatinib. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con lenvatinib en los pacientes que se sometan a una cirugía mayor. Existe experiencia clínica limitada en relación con el tiempo que debe transcurrir antes de reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor debe basarse en que la herida haya cicatrizado adecuadamente según el criterio clínico

**Mujeres en edad fértil**

**Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes después de finalizar el tratamiento. Se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos hormonales.**

**Fístula no gastrointestinal**

**Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir tratamiento con lenvatinib. En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se observaron casos de formación o crecimiento de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos (p. ej., fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se han notificado casos de neumotórax con o sin indicios claros de fístula broncopleurales. Algunas notificaciones de fístula y neumotórax se produjeron en asociación con regresión del tumor o necrosis. La radioterapia y la cirugía previas pueden ser factores de riesgo contribuyentes. Las metástasis de pulmón también pueden aumentar el riesgo de neumotórax. No se debe iniciar el tratamiento con lenvatinib en pacientes con fístulas a fin de evitar que empeoren, y se debe suspender el tratamiento con lenvatinib de manera definitiva en pacientes con afectación esofágica o traqueobronquial y con cualquier fístula de grado 4. Se dispone de información limitada relativa al uso de la interrupción o reducción de la dosis en el tratamiento de otros acontecimientos, aunque en algunos casos se observó un empeoramiento y se debe tener precaución. Al igual que otros agentes de la misma clase, lenvatinib puede afectar negativamente al proceso de curación de las heridas.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LENVIMA CÁPSULAS 4 mg****INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

Las interacciones medicamentosas y de otro tipo que se detallan a continuación son relevantes para el uso de lenvatinib como monoterapia. Cuando lenvatinib se usa en combinación con everolimus, también debe hacerse referencia a la información sobre prescripción de everolimus del fabricante.

**Efecto sobre el citocromo P450 o las enzimas UGT**

Lenvatinib no es considerado un inductor o inhibidor potente del citocromo P450 o de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT).

Sobre la base de simulaciones a partir de un modelo farmacocinético con sustento fisiológico desarrollado para lenvatinib, no se prevé un riesgo de interacción medicamentosa significativo entre lenvatinib y midazolam (sustrato de CYP3A4) o repaglinida (sustrato de CYP2C8) a una dosis de 24 mg de lenvatinib. Esto también se ha confirmado en un estudio clínico que determina el efecto de lenvatinib sobre midazolam, en pacientes con tumores sólidos avanzados.

**Otros antineoplásicos**

La administración simultánea de lenvatinib, carboplatino y paclitaxel no tiene un efecto significativo en la farmacocinética (PK) de ninguno de estos tres fármacos.

**Efecto de los inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP**

Lenvatinib puede administrarse, sin ajustar la dosis, con inhibidores de CYP3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

**Efecto de los inhibidores de P-gp**

Sobre la base de un estudio realizado en voluntarios sanos, lenvatinib puede administrarse, sin ajustar la dosis, con inhibidores de P-gp.

**Efecto de inductores de CYP3A y P-gp**

Lenvatinib puede administrarse, sin ajustar la dosis, con inductores de CYP3A y P-gp sobre la base de un estudio en el que se administró a voluntarios sanos dosis repetidas de rifampicina (600 mg durante 21 días) y una dosis única de lenvatinib (24 mg, Día 15). El efecto de la inducción de CYP3A se estimó por separado comparando los parámetros PK de lenvatinib después de la administración de dosis únicas y múltiples de rifampicina. Se previó una disminución de la AUC y de la  $C_{max}$  de lenvatinib en un 30 % y un 15 %, respectivamente, después de inducción potente al no haber inhibición aguda de P-gp. Esto se encuentra respaldado por un análisis PK poblacional del cual resultó que los inductores de CYP3A4 aumentaron la depuración total aparente (Cl/F) en un 30 %.

**Reguladores del pH gástrico**

En un análisis PK poblacional de pacientes a los que se administraba hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, los agentes que aumentan el pH gástrico (bloqueadores del receptor H2, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos) no tuvieron un efecto significativo en la exposición a lenvatinib.

**Estudios *in vitro******Inhibición del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos***

*In vitro*, lenvatinib exhibió un efecto inhibitorio sobre CYP2C8 (IC<sub>50</sub> – Concentración inhibitoria máxima al 50 %: 10,1 μmol/L), efectos inhibitorios débiles sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, y prácticamente ningún efecto inhibitorio sobre CYP2A6 y CYP2E1 en los microsomas hepáticos humanos. Se observó que lenvatinib inhibe de forma dependiente del tiempo la formación de 1-hidroximidazolam (CYP3A) a partir de midazolam.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

En los microsomas hepáticos humanos, lenvatinib inhibió directamente UGT 1<sup>a</sup>1 y UGT1A4 pero evidenció poca inhibición, o ninguna, sobre UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. En el tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 µmol/L de lenvatinib, no se observó inducción de las actividades de las enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7, o de sus expresiones del ARNm (ácido ribonucleico mensajero).

Lenvatinib mostró actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la BCRP y la P-gp.

Lenvatinib mostró efectos inhibitorios sobre el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP) 1B1, y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), pero un efecto inhibitorio mínimo o nulo sobre el OATP1B3 y el transportador de proteínas de extrusión de multidrogas y toxinas 2 (MATE2)-K. Lenvatinib inhibe débilmente el MATE1.

En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de la aldehído oxidasa (AO) (IC 50>100 µmol/L).

*Inducción del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos*

El tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 µmol/L de lenvatinib aumentó ligeramente la actividad de la enzima CYP3A ( $\leq 1,54$  veces) y la expresión del ARNm de CYP3A4 ( $\leq 1,65$  veces). No se observaron efectos sobre las actividades de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9 o la expresión del ARNm.

*In vitro*, lenvatinib no indujo las actividades de las enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, o UGT2B7, o las expresiones del ARNm.

El tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 µmol/L de lenvatinib no demostró potencia de inducción alguna sobre la expresión del ARNm de la P-gp.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

La información sobre fertilidad, embarazo y lactancia que se presenta a continuación es relevante para el uso de lenvatinib como monoterapia. Al usar lenvatinib en combinación con everolimus, debe observarse lo descrito a continuación, así como referirse a la información sobre prescripción de everolimus del fabricante.

Fertilidad

Se desconocen los efectos en los humanos. No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, los resultados de los estudios de toxicología general realizados en ratas, monos y perros sugieren que lenvatinib puede afectar la fertilidad.

**Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes tras finalizar el tratamiento.**

Embarazo

No hay datos suficientes en torno al uso de lenvatinib en mujeres embarazadas. La administración oral de lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a la dosis humana recomendada produjo embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y conejos.

No se debe utilizar lenvatinib durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y tras considerar detenidamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto. Las mujeres deben evitar quedar embarazadas y utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con lenvatinib.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg****Lactancia**

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche materna. En las ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede descartar el riesgo en recién nacidos o lactantes y, por lo tanto, lenvatinib no debe utilizarse durante la lactancia.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:**

La influencia de Lenvatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña y se debe a ciertos efectos adversos como fatiga o mareos. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS:****Tabla de reacciones adversas**

En la Tabla 5 se muestran las categorías de frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en los pacientes de ensayos clínicos**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b> (Terminología del MedDRA )	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias		Absceso perineal	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Linfopenia <sup>a</sup>	Infarto esplénico	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre‡		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia‡ Hipopotasemia Pérdida de peso Disminución del apetito	Deshidratación Hipomagnesemia <sup>b</sup> Hipercolesterolemia <sup>b</sup>		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Disgeusia	Accidente cerebrovascular	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico transitorio	

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Sistema de clasificación de órganos (Terminología del MedDRA <sup>*</sup> )	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio <sup>e,†</sup> Insuficiencia cardíaca Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección		
Trastornos vasculares	Hemorragia <sup>d, †, ‡</sup> Hipertensión arterial <sup>e, ‡</sup> Hipotensión arterial			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Embolia pulmonar <sup>†</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal <sup>f</sup> Vómitos Náuseas Inflamación bucal <sup>g</sup> Dolor bucal <sup>h</sup> Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Fístula anal Meteorismo Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Pancreatitis	



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## LENVIMA CÁPSULAS 4 mg

Trastornos hepatobiliares		Aumento de la aspartato aminotransferasa <sup>†</sup> Hipoalbuminemia <sup>†</sup> Aumento de la alanina aminotransferasa <sup>†</sup> Aumento de la fosfatasa alcalina sérica Función hepática anormal Aumento de la $\gamma$ -glutamyl-transferasa Aumento de la bilirrubina sérica <sup>†</sup> Colecistitis	Lesión hepatocelular/hepatitis <sup>i</sup>	
---------------------------	--	--	---	--

Sistema de clasificación de órganos (Terminología del MedDRA )	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Rash cutáneo Alopecia	Hiperqueratosis		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades dolor musculoesquelético			
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria <sup>†</sup>	Casos de insuficiencia renal <sup>j, †</sup> Disfunción renal Aumento de creatinina sérica Aumento de urea sérica		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Malestar		Fístula no gastrointestinal <sup>k</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****LENVIMA CÁPSULAS 4 mg**

\*: Versión 16.1 del diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (MEdDRA). Los términos preferidos han sido reasignados a la clase de órganos o sistemas más relevante para el órgano diana.

†: Incluye casos con un desenlace mortal.

‡: Ver sección 4.8. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para una explicación más detallada.

Se han combinado los siguientes términos:

- a: La trombocitopenia incluye: trombocitopenia y disminución de la cifra de trombocitos. La linfopenia incluye: linfopenia y disminución de la cifra de linfocitos.
- b: La hipomagnesemia incluye: hipomagnesemia y disminución de los niveles de magnesio en sangre. La hipercolesterolemia incluye: hipercolesterolemia y aumento de los niveles de colesterol en sangre.
- c: El infarto de miocardio incluye: infarto de miocardio e infarto de miocardio agudo.
- d: La hemorragia incluye: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma, hemorragia vaginal, hemorragia conjuntival, hemorragia hemorroidal, hemorragia intracraneal de origen tumoral, hemorragia laríngea, equimosis, propensión a hematomas, hemorragia postquirúrgica, púrpura, hemorragia en la piel, aneurisma roto, hemorragia arterial, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastroduodenitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia, ictus hemorrágico, melena, metrorragia, sangrado en el lecho ungueal, hemorragia pleural, hemorragia postmenopáusica, proctitis hemorrágica, hematoma renal, hemorragia esplénica, hemorragia lineal subungueal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia traqueal, hemorragia tumoral.
- e: La hipertensión arterial incluye: hipertensión arterial, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica y aumento de la tensión arterial.
- f: El dolor abdominal y gastrointestinal incluye: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor a la palpación del abdomen, molestia epigástrica y dolor gastrointestinal.
- g: La inflamación bucal incluye: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal y mucositis. h: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia y dolor bucofaringeo.
- i: La lesión hepatocelular y la hepatitis incluyen: lesión hepática medicamentosa, esteatosis hepática y lesión hepática colestásica.
- j: Los casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda y necrosis tubular renal.
- k: La fístula no gastrointestinal incluye casos de fístulas que se producen fuera del estómago y de los intestinos, tales como fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y fístulas en el aparato genital femenino.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg****SOBREDOSIS:**

Se han informado casos de sobredosis con lenvatinib con administraciones únicas de 6 a 10 veces la dosis diaria recomendada. Estos casos se asociaron con reacciones adversas compatibles con el perfil de seguridad conocido de lenvatinib o no presentaron reacciones adversas.

No hay ningún antídoto específico para tratar la sobredosis con lenvatinib. Ante la sospecha de una sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con lenvatinib e iniciarse un tratamiento complementario.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

No conservar a temperatura superior a **30°** C. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

**PRESENTACIONES:**

- Caja con **X** cápsulas de Lenvima capsulas 4 mg conteniendo cada uno 4 mg de Lenvatinib.
- Caja con **X** cápsulas de Lenvima capsulas 10 mg conteniendo cada uno 10 mg de Lenvatinib.

**MANTENER EL MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica**

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas**

**Elaborado en:**

**Eisai Co. Ltd, 1, Kawashimatakehaya-machi, Kakamigahara-shi, Gifu-ken, 501-6195, Japón**  
**Acondicionado por Eisai Manufacturing Limited European Knowledge Centre, Mosquito**  
**Way, Hatfield, Hertfordshire AL109 9SN, Reino Unido y/o Selenin S.A. Ruta 101 Km 23500,**  
**Parque de las Ciencias, Macromanzana 3C, Canelones, Uruguay**

**Importado y comercializado por su representante en Chile:**

Biotoscana Farma S.p.A, Los Militares N° 5001, piso 12, Las Condes, Santiago, Chile.

Fecha de revisión del texto: Noviembre 2018, (Basado en el SmPC de EMA de 21 de Septiembre de 2017 y Prospecto de Eisai Limited Versión 09)