

Nº Ref.:MT2123392/23
GCHC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 34864/23
Santiago, 26 de diciembre de 2023

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Katherine Estay Castillo, Responsable Técnico y D. Andrés Felipe Tienken Fernández, Representante Legal de Laboratorio Biotoscana Farma S.P.A., ingresada bajo la referencia Nº MT2123392, de fecha de 17 de octubre de 2023, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 17 de octubre de 2023, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que se señalan en anexo adjunto.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2023101706725159, emitido por Tesorería General de la República con fecha 17 de octubre de 2023; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Laboratorio Biotoscana Farma S.P.A.

NOMBRE PRODUCTO	
F-25007/19	- LENVIMA CAPSULAS 10 mg (LENVATINIB)
F-25008/19	- LENVIMA CAPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

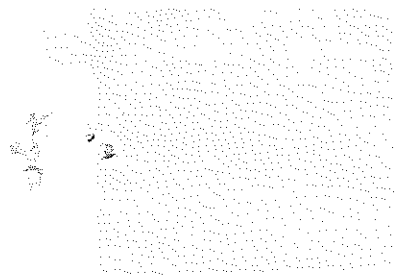
3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
JEFAT 

Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO

 **MINISTRO DE FE**
Transcrito Fielmente
Rosanna Aliaga San Martín



Handwritten text, appearing to be a list or series of entries, organized in a grid-like structure with approximately 3 columns and 10 rows. The text is extremely faint and illegible.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Lenvima cápsulas 4 mg
Lenvima cápsulas 10 mg
Lenvatinib

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

28 DIC 2023

SUBDEPTO. DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES

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, Hiprolosa de baja sustitución, Talco.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario**

Composición de la cápsula:

Tapa y cuerpo color rojo-amarillento: ~~Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario y especificaciones de producto terminado.**

Composición de la tinta de impresión: ~~goma laca, Óxido de hierro negro, Hidróxido de potasio, Propilenglicol.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario y especificaciones de producto terminado.**

FORMA FARMACÉUTICA:

Cápsula dura

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: **L01EX08**

INDICACIONES:

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

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

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Lenvatinib es un inhibidor de múltiples cinasas que ha mostrado principalmente propiedades antiangiogénicas in vitro e in vivo, y también se observó inhibición directa del crecimiento tumoral en modelos in vitro.

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 α , 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

En modelos de tumores murinos singénicos, lenvatinib redujo los macrófagos asociados a tumores, aumentó los linfocitos T citotóxicos activados y presentó una mayor actividad antineoplásica en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, en comparación con la monoterapia con cualquiera de estos fármacos.

La combinación de lenvatinib y everolimus mostró un aumento de la actividad antiangiogénica y antitumoral, como lo demuestra la disminución de la proliferación de células endoteliales humanas, la formación del tubo y la señalización de VEGF in vitro y del volumen tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón de cáncer de células renales humanas, que fue mayor que con cada una de las sustancias por separado.

Aunque no se ha estudiado directamente con lenvatinib, se postula que el mecanismo de acción en la hipertensión está mediado por la inhibición de VEGFR2 en las células del endotelio vascular. Del mismo modo, aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en la proteinuria está mediado por la regulación a la baja de VEGFR1 y VEGFR2 en los podocitos del glomérulo.

El mecanismo de acción en el hipotiroidismo no está totalmente elucidado.

El mecanismo de acción en el empeoramiento de la hipercolesterolemia con la combinación de lenvatinib y everolimus no se ha estudiado directamente y no está totalmente elucidado.

Aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en el empeoramiento de la diarrea con la combinación de lenvatinib y everolimus está mediado por la alteración de la función intestinal relacionada con los mecanismos de acción de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

medicamentos individuales: la inhibición de VEGF/VEGFR y c-KIT por parte de lenvatinib junto con la inhibición de mTOR/NHE3 por parte de everolimus

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo

El estudio SELECT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio. "refractario al yodo radioactivo" se definió como una o más lesiones medibles bien sin absorción de yodo o con progresión pese al tratamiento con yodo radioactivo (RAI), o como presentar una actividad acumulada del RAI >600 mCi o 22 GBq con 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 (≤65 años o >65 años). La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) 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 global de respuesta y la supervivencia global. Los pacientes del grupo de placebo podían optar por 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. De los 392 pacientes aleatorizados, un 76,3 % no había recibido antes tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR, un 49,0 % eran mujeres, un 49,7 % eran europeos y la mediana de la edad era de 63 años. 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 %, pleural en el 16,3 % y cerebral en el 4,1 %. La mayoría de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0, mientras que un 42,1 % presentaba un estado de 1 y un 3,9 % un estado superior a 1. La mediana de la actividad acumulada del RAI administrado antes de la inclusión en el estudio fue de 350 mCi (12,95 GBq).

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo (p<0,0001) (ver Figura 1). El

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

efecto positivo en la SLP se observó en todos los subgrupos de edad (por encima o por debajo de los 65 años), sexo, raza, subtipo histológico, región geográfica, así como en aquellos que recibieron 0 o 1 tratamientos previos dirigidos al VEGF/VEGFR. Tras la confirmación de progresión de la enfermedad por parte de la revisión independiente, 109 (83,2 %) pacientes aleatorizados a placebo fueron transferidos a recibir lenvatinib sin enmascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia.

La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa [RC] más respuesta parcial [RP]) por parte de la revisión radiológica independiente fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) en el grupo tratado con lenvatinib (64,8 %) que en el grupo tratado con placebo (1,5 %). En el grupo tratado con lenvatinib, cuatro (1,5 %) pacientes obtuvieron una RC y 165 pacientes (63,2 %) tuvieron una RP, mientras que ningún paciente tratado con placebo presentó una RC y 2 (1,5 %) pacientes presentaron una RP.

La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 2,8 meses. La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva fue de 2,0 (IC del 95 %: 1,9, 3,5) meses; sin embargo, de los pacientes que experimentaron una respuesta completa o parcial a lenvatinib, se observó que el 70,4 % desarrolló la respuesta en los 30 días posteriores a la administración de la dosis de 24 mg.

El análisis de la supervivencia global fue confuso por el hecho de que a los pacientes tratados con placebo con progresión de la enfermedad confirmada se les brindó la oportunidad de recibir tratamiento con lenvatinib sin enmascaramiento. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre los grupos de tratamiento en el momento del análisis principal de la eficacia (HR=0,73; IC del 95 %: 0,50-1,07, $p=0,1032$). Ni el grupo de lenvatinib ni el grupo transferido de placebo alcanzaron la mediana de supervivencia global (SG).

Tabla N°1: Resultados de la eficacia en pacientes con CDT

	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 5,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
Valor de p ^d	<0,0001	
Pacientes que recibieron 0 tratamientos previos dirigidos al VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
Número de progresiones o muertes	76	88
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Pacientes que recibieron 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Número de progresiones o muertes	31	25
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,8; 5,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	

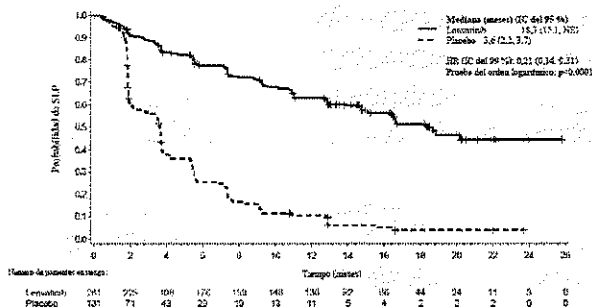
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Tasa de respuesta objetiva*		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	169 (54,8)	2 (1,5)
(IC del 95 %)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6)
Valor de p ^b	<0,0001	
Número de respuestas completas	4	0
Número de respuestas parciales	165	2
Mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva ^c meses (IC del 95 %)	2,0 (1,9; 3,5)	5,6 (1,8; 9,4)
Duración de la respuesta ^d meses, mediana (IC del 95 %)	NE (16,8; NE)	NE (NE; NE)
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	71 (27,2)	47 (34,9)
Mediana de SG en meses (IC del 95 %)	NE (22,0; NE)	NE (20,5; NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{e,*}	0,73 (0,50; 1,07)	
Valor p ^{e,*}	0,1032	

IC=intervalo de confianza; NE=no estimable. SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RPSFT= modelo *Rank Preserving Structural Failure Time*; VEGF/VEGFR=factor de crecimiento del endotelio vascular/receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

- a: Estudio radiológico independiente.
b: Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤ 65 años frente a >65 años) y tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1)
c: Estimado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.
d: Estimado con el modelo de Kaplan-Meier; el IC del 95 % se calculó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado en pacientes con una mejor respuesta global de la respuesta completa o parcial.
e: Sin ajustar el efecto de cruzamiento.

Figura 1 Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión - CDT



IC=intervalo de confianza; NE=no estimable.

Carcinoma hepatocelular

La eficacia clínica y seguridad de lenvatinib se han evaluado en un estudio de fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento (REFLECT) en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable.

En total, se aleatorizaron 954 pacientes 1:1 para recibir lenvatinib (12 mg [peso corporal inicial ≥ 60 kg] o 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.

Los pacientes fueron aptos para participar si tenían un estado de función hepática de Child-Pugh clase A y un estado 0 o 1 según la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS). Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento sistémico antineoplásico para CHC avanzado/irresecable o cualquier tratamiento anterior anti-VEGF. Las lesiones objetivo previamente tratadas con radioterapia o tratamiento locorregional debían mostrar evidencia radiográfica de la evolución de la enfermedad.

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

También se excluyeron los pacientes con una ocupación hepática del ≥ 50 %, invasión clara del conducto biliar o una rama principal de la vena portal (Vp4) en las imágenes.

- Las características de la enfermedad inicial y demográficas fueron similares entre los grupos de lenvatinib y sorafenib y se muestran a continuación para los 954 pacientes aleatorizados:
- Edad media: 62 años
- Hombres: 84 %
- Blancos: 29 %, Asiáticos: 69 %, Negros o afroamericanos: 1,4 %
- Peso corporal: <60 kg -31 %, 60-80 kg - 50 %, >80 kg - 19 %
- Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0: 63 %, ECOG PS de 1: 37 %
- Child-Pugh A: 99 %, Child-Pugh B: 1 %
- Etiología: Hepatitis B (50 %), Hepatitis C (23 %), alcohol (6 %)
- Ausencia de invasión macroscópica de la vena portal (MPVI): 79 %
- Ausencia de MPVI, extensión tumoral extrahepática (EHS) o ambas: 30 %
- Cirrosis subyacente (mediante revisión independiente de imágenes): 75 %
- Clínica de Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC) estadio B: 20 %; BCLC estadio C: 80 %
- Tratamientos anteriores: hepatectomía (28 %), radioterapia (11 %), tratamientos locorreregionales incluyendo (quemó) embolización transarterial (52 %), ablación por radiofrecuencia (21 %) e inyección percutánea de etanol (4 %)

La variable principal de eficacia fue la supervivencia general (SG). Lenvatinib no fue inferior para SG comparado con sorafenib con HR = 0,92 [IC del 95 % de (0,79; 1,06)] y una SG media de 13,6 meses frente a 12,3 meses (ver Tabla 2 y Figura 2). Los resultados para variables sustitutas (SLP y TGR) se presentan en la Tabla 2 siguiente.

Tabla N°2: Resultados de eficacia del estudio REFLECT en CHC

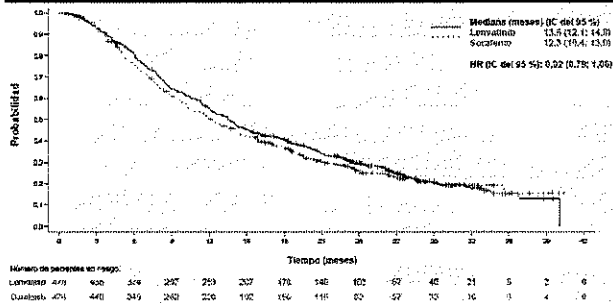
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Parámetro de eficacia	Cociente de tasas instantáneas (HR) ^{a,b} (IC del 95 %)	Valor de p ^d	Mediana (IC del 95 %) ^c	
			Levatinib (N= 478)	Sorafenib (N=476)
SG	0,92 (0,79; 1,06)	NA	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
SLP ^e (mRECIST)	0,64 (0,55; 0,75)	<0,00001	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
			Porcentajes (IC del 95 %)	
TGR ^{g,h} (mRECIST)	NA	<0,00001	41 % (36 %; 45 %)	12 % (9 %; 15 %)

Fecha de corte de los datos: 13 nov 2016.

- El cociente de tasas instantáneas (HR) es para lenvatinib frente a sorafenib, basado en el modelo de Cox que incluye el grupo de tratamiento como un factor.
- Estratificado por región (Región 1: Asia-Pacífico; Región 2: Occidental), invasión macroscópica de la vena portal o extensión extrahepática o ambas (sí, no), ECOG PS (0, 1) y peso corporal (<60 kg, ≥60 kg).
- Los resultados se basan en respuestas confirmadas y sin confirmar.
- El valor de p es para la prueba de superioridad de lenvatinib frente a sorafenib.
- Los cuartiles se calculan mediante el método de Kaplan-Meier, y los IC del 95 % se calculan con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.
- Tasa de respuesta (respuesta completa o parcial)
- Según análisis retrospectivo del estudio radiológico independiente. La duración media de la respuesta objetiva fue de 7,3 (IC del 95 % 5,6; 7,4) meses en el grupo de lenvatinib y de 6,2 (IC del 95 % 3,7; 11,2) meses en el grupo de sorafenib.

Figura N°2: Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier - CHC



- Fecha de corte de los datos = 13 nov 2016.
- Margen de no inferioridad para el cociente de tasas instantáneas (HR: lenvatinib frente a sorafenib = 1,08).
- La mediana se calculó con el método de Kaplan-Meier y el intervalo de confianza del 95 % se interpretó con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.
- El HR se calculó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox con tratamiento como una variable independiente y estratificada mediante factores de estratificación LRS. Se utilizó el método Efron para los vínculos.
- + = observaciones censuradas.

En los análisis de subgrupos mediante factores de estratificación (presencia o ausencia de MPVI o EHS o ambos, ECOG PS 0 o 1, BW <60 kg o ≥60 kg y región) el HR favoreció de manera sistemática a lenvatinib sobre sorafenib, con la excepción de la región occidental [HR de 1,08 (IC del 95 % 0,82; 1,42], pacientes sin EHS [HR de 1,01 (IC del 95 % 0,78; 1,30)]

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

y pacientes sin MPVI, EHS o ambos [HR de 1,05 (0,79; 1,40)]. Los resultados de los análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela.

La duración media del tratamiento fue de 5,7 meses (T1: 2,9, T3: 11,1) en el grupo de lenvatinib y de 3,7 meses (T1: 1,8, T3: 7,4) en el grupo de sorafenib.

En ambos grupos de tratamiento en el estudio REFLECT, la SG media fue de 9 meses más en los sujetos que recibieron terapia anticáncer postratamiento que en los que no, aproximadamente. En el grupo de lenvatinib, la SG media fue de 19,5 meses (IC del 95 %: 15,7; 23,0) para los sujetos que recibieron terapia antineoplásica postratamiento (43 %) y 10,5 meses (IC del 95 %: 8,6; 12,2) que en los que no. En el grupo de sorafenib, la SG media fue de 17,0 meses (IC del 95 %: 14,2; 18,8) para los sujetos que recibieron terapia anticáncer postratamiento (51 %) y 7,9 meses (IC del 95 %: 6,6; 9,7) que en los que no. La SG media fue aproximadamente de 2,5 meses más en el grupo de lenvatinib en comparación con el grupo de sorafenib en ambos subgrupos de sujetos (con o sin terapia antineoplásica postratamiento).

Tratamiento de segunda línea de pacientes con CCR (en combinación con everolimus)

Se realizó el estudio 205, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto para determinar la seguridad y la eficacia de lenvatinib administrado en monoterapia o en combinación con everolimus en pacientes con CCR irreseccable avanzado o metastásico. El estudio consistió en una parte de fase 1b de búsqueda de dosis y una parte de fase 2. La parte de fase 1b incluyó a 11 pacientes tratados con la combinación de 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus. En la parte de fase 2 participaron un total de 153 pacientes con CCR irreseccable avanzado o metastásico que habían recibido un tratamiento previo dirigido al VEGF. Un total de 62 pacientes recibieron la combinación de lenvatinib y everolimus a la dosis recomendada. Entre otros requisitos, los pacientes debían contar con confirmación histológica de CCR predominantemente de células claras, evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, un tratamiento previo dirigido al VEGF y un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este [Eastern Cooperative Oncology Group] (ECOG) de 0 o 1.

Se aleatorizó a los pacientes a uno de los 3 grupos de tratamiento: 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus, 24 mg de lenvatinib o 10 mg de everolimus utilizando una proporción 1:1:1. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (≤ 13 g/dl frente a >13 g/dl para los hombres y $\leq 11,5$ g/dl frente a $>11,5$ g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dl frente a <10 mg/dl). La mediana de dosis diaria media en el grupo de combinación por paciente fue de 13,5 mg de lenvatinib (75,0 % de la dosis prevista de 18 mg) y 4,7 mg de everolimus (93,6 % de la dosis prevista de 5 mg). El nivel de dosis final en el grupo de combinación fue de 18 mg para el 29 % de los pacientes, 14 mg para el 31 % de los pacientes, 10 mg para el 23 % de los pacientes, 8 mg para el 16 % de los pacientes y 4 mg para el 2 % de los pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

De los 153 pacientes aleatorizados al tratamiento, el 73 % eran hombres, la mediana de edad era de 61 años, el 37 % tenía 65 años o más, el 7 % tenía 75 años o más, y el 97 % era de raza blanca. El 95 % de los pacientes presentaba metástasis y el 5 % presentaba enfermedad avanzada irsecable. Todos los pacientes presentaban un estado funcional inicial según ECOG de 0 (55 %) o de 1 (45 %) con una distribución similar entre los 3 grupos de tratamiento. Se observó un riesgo de mal pronóstico conforme al MSKCC [Memorial Sloan Kettering Cancer Center] en el 39 % de los pacientes del grupo de lenvatinib más everolimus, en el 44 % del grupo de lenvatinib y en el 38 % del grupo de everolimus. Se observó un riesgo de mal pronóstico conforme al IMDC [International mRCC Database Consortium] en el 20 % de los pacientes del grupo de lenvatinib más everolimus, en el 23 % de los pacientes del grupo de lenvatinib y en el 24 % de los pacientes del grupo de everolimus. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera dosis fue de 32 meses en el grupo de tratamiento con lenvatinib más everolimus, de 33 meses en el grupo de lenvatinib y de 26 meses en el grupo de everolimus. Todos los pacientes habían recibido un tratamiento previo con un inhibidor de VEGF; el 65 % con sunitinib, el 23 % con pazopanib, el 4 % con tivozanib, el 3 % con bevacizumab, el 2 % con sorafenib y el 2 % con axitinib.

La variable primaria de la eficacia, basada en la respuesta del tumor evaluada por el investigador, fue la libre deSLP del grupo de lenvatinib más everolimus frente al grupo de everolimus, y del grupo de lenvatinib frente al grupo de everolimus. Otros criterios de valoración de la eficacia incluyeron la SG y la TRO evaluada por el investigador. Las evaluaciones tumorales se analizaron según RECIST 1.1.

El grupo de lenvatinib más everolimus mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SLP en comparación con el grupo de everolimus (ver la Tabla 3 y la Figura 3). Según los resultados de un análisis explorador post hoc en un número limitado de pacientes por subgrupo, se observó el efecto positivo en la SLP independientemente del tratamiento previo dirigido a VEGF utilizado: sunitinib (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,356 [IC del 95 %: 0,188, 0,674] u otros tratamientos (HR = 0,350 [IC del 95 %: 0,148, 0,828])). El grupo de lenvatinib mostró asimismo una mejoría en la SLP en comparación con el grupo de everolimus. La supervivencia global fue mayor en el grupo de lenvatinib más everolimus (ver la Tabla 3 y la Figura 4). El estudio no tenía la potencia suficiente para el análisis de la SG.

El efecto del tratamiento con la combinación en la SLP y en la TRO fue respaldado asimismo por una revisión post hoc, retrospectiva, independiente y enmascarada de las imágenes. El grupo de lenvatinib más everolimus mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SLP en comparación con el grupo de everolimus. Los resultados para la TRO coincidieron con los de las evaluaciones de los investigadores: 35,3 % en el grupo de lenvatinib más everolimus, con una respuesta completa y 17 respuestas parciales; ningún paciente presentó una respuesta objetiva en el grupo de everolimus (P <0,0001 a favor del grupo de lenvatinib más everolimus).

Tabla 3. Resultados de la eficacia tras un tratamiento previo dirigido a VEGF en el estudio 205 de CCR

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

	Levatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Levatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Supervivencia libre de progresión (SLP)* según la evaluación del investigador			
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95 %) ^b levatinib + everolimus frente a everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valor de p levatinib + everolimus frente a everolimus	0,0005	-	-
Supervivencia libre de progresión (SLP)* según la revisión <i>post hoc</i>, retrospectiva e independiente			
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95 %) ^b levatinib + everolimus frente a everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Valor de p levatinib + everolimus frente a everolimus	0,003	-	-
Supervivencia global^f			
Número de muertes, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95 %)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^b levatinib + everolimus frente a everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-

	Levatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Levatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Tasa de respuesta objetiva, n (%) según la evaluación del investigador			
Respuestas completas	1 (2)	0	0
Respuestas parciales	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Tasa de respuesta objetiva	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Enfermedad estable	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Duración de la respuesta, meses, mediana (IC del 95 %)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,3, 9,4)

La evaluación del tumor se basó en los criterios RECIST 1.1. Fecha de corte de los datos: 13 de junio de 2014.

Los porcentajes se basan en el número total de pacientes en el conjunto de análisis completo dentro de cada grupo de tratamiento relevante.

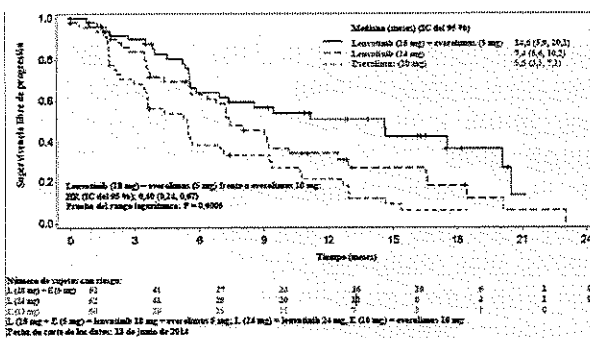
IC: intervalo de confianza; NE: no estimable.

^a Las estimaciones puntuales se basan en el método de Kaplan-Meier y los IC del 95 % se basan en la fórmula de Greenwood utilizando la transformación log-log.

^b El cociente de riesgos instantáneos se basa en el modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como un factor covariable y la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estratos. Se utilizó el método de Efron para corregir los acontecimientos simultáneos.

^f Fecha de corte de los datos: 31 de julio de 2015.

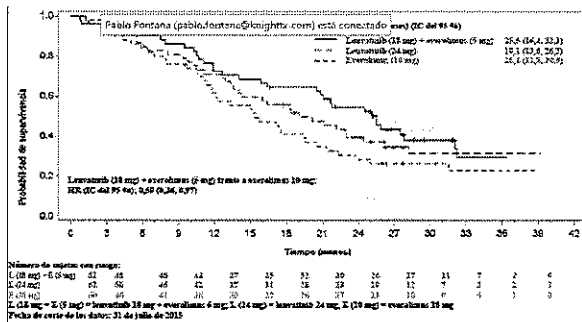
Figura N°3: Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador)



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Figura N°4: Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global

**Prolongación del intervalo QT**

Una única dosis de 32 mg de lenvatinib no prolongó el intervalo QT/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 (ver las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas")

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con lenvatinib en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo, carcinoma hepatocelular (CHC) y carcinoma de células renales (CCR). (ver sección "Posología y forma de administración" para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

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. Si se administra con alimentos a adultos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se demoran 2 horas. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta en humanos; no obstante, los datos obtenidos a partir de un estudio de balance de masa apuntan a que está en torno al 85 %. Lenvatinib presentó una buena biodisponibilidad oral en perros (70,4 %) y en monos (78,4 %).

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 $\mu\text{g/ml}$, mesilato). Lenvatinib se unió principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa-1 glucoproteína ácida y la gammaglobulina. Se observó una unión a las proteínas plasmáticas similar (del 97 % al 99 %) independiente de las concentraciones de lenvatinib (de 0,2 a 1,2 $\mu\text{g/ml}$) en el plasma de sujetos con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y los correspondientes sujetos sanos.

In vitro, la unión a eritrocitos de lenvatinib osciló entre el 0,589 y el 0,608 (0,1-10 $\mu\text{g/ml}$, mesilato).

Los estudios in vitro indican que lenvatinib es un sustrato para la P-gp y la BCRP. Lenvatinib muestra actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la BCRP y la P-gp. De igual modo, no se observó ninguna inducción de la expresión del ARNm de la P-gp. Lenvatinib no es un sustrato de OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 o BSEP. En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de la aldehído oxidasa.

En los pacientes, la mediana del volumen de distribución aparente (V_d) de la primera dosis osciló entre 50,5 l y 92 l y normalmente fue uniforme entre los grupos de dosis de 3,2 mg a 32 mg. La mediana del volumen de distribución aparente en equilibrio (V_{deq}) análogo normalmente también fue uniforme y osciló entre 43,2 l y 121 l.

Biotransformación

In vitro, la CYP3A4 demostró ser la isoforma predominante (>80 %) implicada en el metabolismo de lenvatinib mediado por el citocromo P450. No obstante, los datos in vivo indicaron que las vías no mediadas por el citocromo P450 representaron una porción significativa del metabolismo global de lenvatinib. Por consiguiente, in vivo, los inductores y los inhibidores de la CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición a lenvatinib (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

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(0-inf), 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 la CYP3A4, la conjugación de glutatión con la eliminación del grupo O-arilo (fracción clorofenilo), 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.

Estudios de transportadores in vitro

Para los siguientes transportadores, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, y BSEP, se excluyó una inhibición clínicamente relevante teniendo en cuenta un valor de corte de IC50 > 50 × Cmax, no ligada.

Lenvatinib mostró actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y la P-gp. De igual modo, no se observó ninguna inducción de la expresión del ARNm de la P-gp.

Lenvatinib mostró un efecto inhibitor mínimo o nulo sobre el OATP1B3 y MATE2-K. Lenvatinib inhibe débilmente MATE1. En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de la aldehído oxidasa.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la Cmax. La semivida exponencial terminal media 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 M3' fue el analito predominante en las heces (~17 % de la dosis), seguido de M2' (~11 % de la dosis) y M2 (~4,4 % de la dosis).

Linealidad/No linealidad

Proporcionalidad de la dosis y acumulación

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatinib una vez al día, la exposición a lenvatinib (Cmax 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 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 semivida fue comparable en los pacientes con insuficiencia 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 AUC0-t y los datos del AUC0-inf fue del 119 %, 107 % y 180 % de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Se determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los sujetos con insuficiencia hepática era similar a la de los respectivos sujetos sanos emparejados, y no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración. Ver sección "Posología y forma de administración", para la posología recomendada.

No hay datos suficientes para los pacientes con CHC con Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada, 3 pacientes tratados con lenvatinib en el ensayo pivotal) y no hay datos disponibles en pacientes con CHC Child-Pugh C (insuficiencia hepática grave). Lenvatinib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición puede aumentar en estas poblaciones de pacientes.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

con insuficiencia renal grave, y se comparó con la de 8 pacientes sanos con datos demográficos compatibles. 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 la normalidad en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los sujetos con insuficiencia renal era similar a la de los respectivos sujetos sanos emparejados, y no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración. Ver sección "Posología y forma de administración", para la posología recomendada.

Edad, sexo, peso, raza

Según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes que recibieron hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, la edad, el sexo, el peso y la raza (japonés frente a otra, raza blanca frente a otra) no tuvieron efectos con relevancia clínica en la eliminación (Ver sección "Posología y forma de administración")

Población pediátrica

No se han estudiado pacientes pediátricos.

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.

Genotoxicidad

Lenvatinib no fue genotóxico.

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. **Estos hallazgos fueron reversibles al final del periodo de recuperación de 4 semanas.**

La administración de lenvatinib durante la organogénesis produjo mortalidad embrionaria y teratogenicidad en ratas (malformaciones esqueléticas y externas fetales) a exposiciones inferiores a la exposición clínica (según el AUC) a la dosis máxima tolerada en humanos, y en conejos (malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales) a exposiciones inferiores a la exposición clínica en base a la superficie corporal (mg/m²) a la dosis máxima tolerada en humanos. Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

teratogénico, relacionado posiblemente con la actividad farmacológica de lenvatinib como agente antiangiogénico.

En ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche.

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:

El tratamiento con LENVIMA debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

Con objeto de evitar la interrupción del tratamiento con lenvatinib o la reducción de la dosis, se debe administrar previamente algún tratamiento o terapia para evitar las náuseas, los vómitos y la diarrea. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Posología

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.

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 4**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Tabla 4 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (Cáncer de tiroides)^{a,b}

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 ^b	Una cápsula de 10 mg

^a Se debe considerar reducciones de dosis adicionales en función de cada paciente, puesto que se dispone de datos limitados para dosis inferiores a 10mg.

^b Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (24,20 o 14 mg/día)

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 y, en caso necesario, de everolimus se deben modificar según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Control y ajuste de la dosis

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 5. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción del tratamiento con lenvatinib, 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 precisan la interrupción del tratamiento con lenvatinib **o de la combinación** hasta que se observe una mejoría de la reacción al grado 0-1 o al valor inicial. **Se debe iniciar un manejo médico óptimo (es decir, tratamiento o terapia) para las náuseas, los vómitos y la diarrea antes de interrumpir el tratamiento con lenvatinib**

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

o de reducir la dosis; se tratará activamente la toxicidad gastrointestinal para reducir el riesgo de desarrollo de insuficiencia o disfunción renal (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Para las toxicidades que se piense que están asociadas a lenvatinib (ver tabla 6), una vez que la reacción adversa remita o mejore al grado 0-1 o valor inicial, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la **Tabla 5**.

Para las toxicidades que se piense que están asociadas con el everolimus, se debe interrumpir, reducir a una pauta cada dos días o suspender el tratamiento (ver la ficha técnica de everolimus para más información sobre las recomendaciones de ajuste de la dosis con respecto a las reacciones adversas específicas).

Para las toxicidades que se piense que están asociadas tanto a lenvatinib como a everolimus, se debe reducir la dosis de lenvatinib (ver la Tabla 5) antes de reducir la de everolimus.

Tabla 5 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada de lenvatinib^a

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 ^b	Dos cápsulas de 4 mg

^a Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 8 mg

Tabla 6. Reacciones adversas que precisan la modificación de la dosis de lenvatinib

Reacción adversa	Gravedad	Acción	Reducir la dosis y reanudar lenvatinib
Hipertensión	Grado 3 (a pesar del tratamiento antihipertensor óptimo)	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o 2. Ver instrucciones detalladas en la Tabla 8 de la sección "Advertencias y precauciones"
	Grado 4	Suspender	No reanudar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Proteinuria	≥2 g/24 horas	Interrumpir	Remite a menos de 2 g/24 horas
Síndrome nefrótico	-----	Suspender	No reanudar
Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
<u>Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)</u>	Cualquier grado	Interrumpir	Contemplar reanudar a una dosis reducida si remite a grado 0-1
Hepatotoxicidad	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Tromboembolias arteriales	Cualquier grado	Suspender	No reanudar
Hemorragia	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Perforación o fístula GI	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fístula no GI	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del intervalo QT	>500 ms	Interrumpir	Remite a <480 ms o valor inicial
Diarrea	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4 (a pesar del tratamiento médico)	Suspender	No reanudar
* Las anomalías de laboratorio de grado 4 que no se consideren potencialmente mortales pueden tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).			

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Suspensión

Se deben suspender todos los tratamientos en caso de reacciones adversas 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).

Los grados se basan en los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

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 7** se presentan los detalles del control, el ajuste de la dosis y la suspensión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Tabla 7 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CHC)

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)
Toxicidades persistentes e intolerables grado 2 o grado 3^a			
Reacción adversa	Modificación	Dosis ajustada ^b (≥60 kg BW)	Dosis ajustada ^b (<60 kg BW)
Primera aparición ^c	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	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 ^d	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 ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral	Suspender
Toxicidades potencialmente mortales (Grado 4): Suspender^e			
<p>a. Iniciar un tratamiento médico para las náuseas, los vómitos o la diarrea antes de interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.</p> <p>b. Reducir la dosis sucesivamente en función del nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg cada 2 días)</p> <p>c. Toxicidad hematológica o proteinuria-no se requiere ajustar la dosis en la primera aparición</p> <p>d. <u>Para la toxicidad hematológica, se puede reiniciar la administración cuando remita a grado 2; proteinuria, cuando remita a menos de 2 g/24 horas</u></p> <p>e. <u>Excluidas anomalías de laboratorio no potencialmente mortales, que se deben tratar como grado 3.</u></p>			

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Los grados se basan en los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

*Poblaciones especiales
Cáncer de tiroides*

Los pacientes ≥ 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

Los pacientes ≥ 65 años de edad, con hipertensión arterial inicial o aquellos con insuficiencia renal parecen presentar una reducción de la tolerabilidad a lenvatinib (ver sección "Reacciones adversas").

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado de lenvatinib y everolimus en la mayoría de las poblaciones especiales. La siguiente información procede de la experiencia clínica con lenvatinib en monoterapia en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave (ver a continuación), deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 18 mg de lenvatinib con 5 mg de everolimus una vez al día según esté indicado, para que luego se pueda ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

Carcinoma hepatocelular

Los pacientes ≥ 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 ≥ 60 kg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

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).

Pacientes con insuficiencia hepática

Cáncer de tiroides y Carcinoma renal

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado en pacientes con insuficiencia hepática. 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 inicial recomendada de lenvatinib para el cáncer de tiroides es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg), y para el CR es de 10 mg una vez al día en combinación con la dosis de everolimus recomendada para los pacientes con insuficiencia hepática grave en la ficha técnica de everolimus. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. **El tratamiento combinado se debe utilizar en los pacientes con insuficiencia hepática grave únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo. (ver sección "Reacciones adversas").**

Carcinoma hepatocelular

En las poblaciones de pacientes que participaron en el estudio de CHC no se requirieron ajustes de dosis según la función hepática en aquellos pacientes que tenían insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Los datos disponibles tan limitados no permiten una recomendación de dosis para los pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). En estos pacientes se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general. No se ha estudiado lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se recomienda utilizarlo en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal

Cáncer de tiroides y Carcinoma renal

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.

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Carcinoma hepatocelular

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con 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 ≥ 75 años de edad.

Pacientes pediátricos

Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). No se dispone de datos.

Raza

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de raza (ver sección "Propiedades farmacocinéticas"). Se dispone de datos limitados sobre su uso en pacientes que no sean de raza blanca o asiática. (consultar la sección "Reacciones adversas").

Peso corporal inferior a 60 kg

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de peso corporal. Se dispone de datos limitados sobre el tratamiento con lenvatinib combinado con everolimus en pacientes con CCR con un peso corporal inferior a 60 kg (ver sección "Reacciones adversas").

Estado funcional

Los pacientes con un estado funcional de 2 o mayor según ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] fueron excluidos del estudio 205 de CCR (ver sección Propiedades farmacodinámicas").

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. **Los cuidadores no deben abrir la cápsula para evitar la exposición repetida al contenido de la cápsula.**

Como alternativa, pueden colocarse las cápsulas de lenvatinib sin romperlas ni machacarlas 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

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 notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección "Reacciones adversas"). La tensión arterial (TA) debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensor durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han notificado complicaciones graves de hipertensión arterial no controlada, incluida la disección aórtica. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA (tensión arterial) elevada. La TA debe vigilarse tras una semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes. La elección del tratamiento antihipertensivo debe personalizarse conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los sujetos previamente normotensos, se debe comenzar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe TA elevada. En el caso de los pacientes que ya tomen medicamentos antihipertensivos, se puede aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo que tome, si procede, o se debe añadir uno o más antihipertensivos de una clase diferente del antihipertensivo que esté tomando. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión arterial debe realizarse conforme a las recomendaciones de la Tabla 8.

Tabla 8 Control recomendado de la hipertensión

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica ≥ 140 mmHg hasta 160 mmHg o TA diastólica ≥ 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

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

TA sistólica ≥ 160 mmHg o TA diastólica ≥ 100 mmHg pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	1. Suspender la administración de lenvatinib 2. Cuando la TA sistólica sea ≤ 150 mmHg, la TA diastólica ≤ 95 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
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

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de las vías VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Actualmente se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos orales.

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección "Reacciones adversas"). 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). Se debe suspender el tratamiento en caso de síndrome nefrótico.

Disfunción e insuficiencia renal

Se han informado casos de disfunción renal e insuficiencia 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)

Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib debe ajustarse (ver secciones "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas").

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca (<1 %) 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)

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / 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 %, ver sección "Reacciones adversas"). 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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)

Hepatotoxicidad

En CTD y CCR, 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 %, ver sección "Reacciones adversas") en pacientes con CTD y CCR tratados con lenvatinib. Los eventos de fallo hepático fueron generalmente informados en pacientes con metástasis hepática progresiva.

En pacientes con CHC tratados con lenvatinib en el ensayo REFLECT, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el hígado que incluyen encefalopatía hepática e insuficiencia hepática (incluidas reacciones mortales) con una frecuencia superior (ver sección "Reacciones adversas") frente a los pacientes tratados con sorafenib. Los pacientes más con deterioro hepático peor y/o carga de tumor hepático mayor en el inicio tendrán mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hepática e insuficiencia hepática. Además, la encefalopatía hepática se produjo con mayor frecuencia en pacientes de 75 años o más. Aproximadamente, la mitad de los acontecimientos de insuficiencia hepática y un tercio de los acontecimientos de encefalopatía hepática se notificaron en pacientes con evolución de la enfermedad.

Los datos en pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) son muy limitados y, en la actualidad, no existen datos disponibles en pacientes con

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

CHC con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Como lenvatinib se elimina de forma principal por metabolismo hepático, se espera un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas"). Las pruebas de la función hepática se deben controlar antes de iniciar el tratamiento, luego" cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, a posteriori, una vez al mes mientras dure el tratamiento. En pacientes con CHC se debe supervisar el empeoramiento de la función hepática que incluye la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección "Posología y forma de administración").

Eventos hemorrágicos

Han ocurrido casos de hemorragia grave asociada a los tumores, incluidos acontecimientos hemorrágicos mortales, en los ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización (ver sección "Reacciones adversas"). En la vigilancia poscomercialización, se observaron con más frecuencia "hemorragias graves y mortales en la arteria carótida en los pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) u otros tipos de tumores. 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. Han ocurrido algunos casos de hemorragia secundaria a la reducción del tamaño del tumor y a la formación de fistulas, p. ej., fistulas traqueoesofágicas. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos del cerebro (p. ej., traqueales, intraabdominales, pulmonares). Se ha notificado un caso de hemorragia hepática de origen tumoral en un paciente con HCH.

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.

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección "Posología y forma de administración")

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe suspender lenvatinib tras un acontecimiento trombotico arterial.

Formación de fístulas y perforación gastrointestinal

Se han informado casos de formación de fístulas o de perforación gastrointestinal y sus secuelas en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección "Reacciones adversas"). En la mayoría de los casos de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, los pacientes tenían factores de riesgo como radioterapia o cirugía previas. En caso de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver la sección Posología y modo de administración).

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. La metástasis de pulmón también puede 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 el proceso de curación de las heridas.

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

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en pacientes tratados con lenvatinib que en pacientes tratados con placebo (ver sección "Reacciones adversas"). Se deben vigilar los electrocardiogramas en el inicio y de forma periódica durante el tratamiento de todos los pacientes, prestando particular atención a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva,

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiaritmicos de clase Ia y III. Se debe suspender el tratamiento con lenvatinib en caso de presentar prolongación del intervalo QT >500 ms. Se debe reanudar el tratamiento con lenvatinib a una dosis reducida cuando la prolongación del intervalo QTc haya remitido a <480 ms o al valor inicial.

Las alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia) aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT; por tanto, las anomalías electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Se debe realizar el control periódico de los electrolitos (magnesio, potasio y calcio) durante el tratamiento. Se deben vigilar los niveles de calcio en sangre al menos una vez al mes y se debe restituir la pérdida de calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe ajustar o interrumpir 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 (ver sección "Reacciones adversas"). Se debe controlar la función tiroidea 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.

Lenvatinib afecta al tratamiento supresor exógeno de la TSH (ver sección "Reacciones adversas"). Se deben controlar regularmente los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y, cuando sea necesario, debe ajustarse la administración de la hormona tiroidea para alcanzar los niveles de TSH adecuados, de acuerdo con la necesidad terapéutica de los pacientes.

Dificultades para 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 hasta un mes tras finalizar el tratamiento (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Actualmente se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos orales.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron algunos casos en pacientes que habían recibido previamente, o que estaban recibiendo de forma concomitante tratamiento con terapia ósea antirreabsortiva u otros inhibidores de la angiogénesis, como el bevacizumab, los inhibidores de las tirosina-cinasas (ITC) o los inhibidores de la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR). Por tanto, se debe prestar una atención especial cuando se utilice lenvatinib de manera simultánea o secuencial con la terapia antirreabsortiva u otros inhibidores de la angiogénesis. Los procedimientos dentales invasivos constituyen un factor de riesgo identificado. Antes de comenzar el tratamiento con lenvatinib, se debe considerar la realización de un examen dental y de un reconocimiento odontológico adecuado y preventivo. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver sección "Reacciones adversas").

Poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados para los pacientes que no sean de raza blanca o asiática y para pacientes ≥ 75 años. Lenvatinib debe administrarse con precaución en dichos pacientes debido a la reducida tolerabilidad de lenvatinib en los pacientes asiáticos y de edad avanzada (ver sección "Reacciones adversas").

No hay datos relativos al uso de lenvatinib inmediatamente después de administrar sorafenib u otros tratamientos anticancerosos y puede existir un posible riesgo de toxicidades aditivas a menos que haya un periodo de reposo farmacológico adecuado entre los tratamientos. El periodo de reposo farmacológico mínimo en los ensayos clínicos fue de 4 semanas.

Se excluyó a los pacientes con ECOG PS ≥ 2 de los estudios clínicos (excepto para el carcinoma de tiroides)

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

Quimioterapia

La administración simultánea de lenvatinib, carboplatino y paclitaxel no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de ninguno de estos tres fármacos. Además, en pacientes con CCR, la farmacocinética de lenvatinib no se vio afectada de forma significativa por everolimus concomitante.

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Un estudio clínico de interacción farmacológica (IF) en pacientes con cáncer reveló que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4 y P-gp) no se alteraron en presencia de lenvatinib. Por tanto, no se espera ninguna interacción farmacológica significativa entre lenvatinib y otros sustratos de CYP3A4/P-gp. Además, en pacientes con CCR, la farmacocinética de everolimus no se vio afectada de forma significativa por lenvatinib concomitante.

Anticonceptivos orales

Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera. (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia")

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.

Mujeres en edad fértil

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. Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera.

Embarazo

No hay datos suficientes en torno al uso de lenvatinib en mujeres embarazadas. Lenvatinib fue embriotóxico y teratogénico cuando se administró a 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.

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.

Fertilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Se desconocen los efectos en los humanos. No obstante, se ha observado toxicidad testicular y ovárica en ratas, perros y monos (ver Propiedades farmacocinéticas)

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:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de lenvatinib se basa en los datos agrupados de 62 pacientes con CCR tratados con lenvatinib en combinación con everolimus del estudio 205, 458 pacientes con CDT y 496 pacientes con CHC tratados con lenvatinib como monoterapia.

CDT

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (presentes en ≥ 30 % de los pacientes) son hipertensión arterial (68,6 %), diarrea (62,8 %), disminución del apetito (51,5 %), pérdida de peso (49,1 %), fatiga (45,8 %), náuseas (44,5 %), proteinuria (36,9 %), estomatitis (35,8 %), vómitos (34,5 %), disfonía (34,1 %), cefalea (34,1 %) y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (32,7 %). La hipertensión arterial y la proteinuria tienden a ocurrir al principio del tratamiento con lenvatinib. La mayoría de las reacciones adversas de grado 3 o 4 se producen durante los primeros 6 meses de tratamiento, salvo la diarrea que se presenta durante todo el tratamiento y la pérdida de peso que tiende a acumularse a medida que pasa el tiempo.

Las reacciones adversas graves más importantes fueron la disfunción y la insuficiencia renal (2,4 %), las tromboembolias arteriales (3,9 %), la insuficiencia cardíaca (0,7 %), la hemorragia tumoral intracraneal (0,7 %), el SEPR/SLPR (0,2 %), la insuficiencia hepática (0,2 %) y las tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular [1,1 %], accidente isquémico transitorio [0,7 %] e infarto de miocardio [0,9 %]).

En 452 pacientes con CDT resistente al yodo radioactivo, se decidió reducir y suspender la dosis por una reacción adversa en el 63,1 % y el 19,5 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que con más frecuencia provocaron reducciones de la dosis (en ≥ 5 % de los pacientes) fueron: hipertensión arterial, proteinuria, diarrea, fatiga, SEPP, pérdida de peso y apetito disminuido. Las reacciones

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

- 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.

Tabla 9 Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib

Clasificación por órganos y sistemas (Terminología de MedDRA)	Monoterapia con lenvatinib / combinación con Everolimus
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección de las vías urinarias
Poco frecuentes	Absceso perineal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Trombocitopenia ^a Linfopenia ^a Leucopenia ^a Neutropenia ^a
Poco frecuentes	Infarto esplénico
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Hipotiroidismo* Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre* [†]
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipocalcemia [†] Hipopotasemia [†] Hipercolesterolemia ^{b,*} Hipomagnesemia ^b Pérdida de peso Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Frecuentes	
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos Cefalea Disgeusia
Frecuentes	Accidente cerebrovascular [†]
Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

	Monoparesia Accidente isquémico transitorio
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Infarto de miocardio ^{c,†} Insuficiencia cardíaca Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección
Poco frecuentes	
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia ^{d, ††} Hipertensión arterial ^{e, †} Hipotensión arterial
Frecuencia no conocida	Aneurisma y disección aórtica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disfonía
Frecuentes	Embolia pulmonar [†]
Poco frecuentes	Neumotórax
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea ^{†*} Dolor abdominal y gastrointestinal ^f Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^g Dolor bucal ^h Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa
Frecuentes	Fístula anal Meteorismo
Poco frecuentes	Pancreatitis ⁱ Colitis
Trastornos hepato biliares	
Muy frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre ^{l, †} Hipoalbuminemia ^{j, †} Aumento de la alanina aminotransferasa [†] Aumento de la aspartato aminotransferasa [†] Aumento de la fosfatasa alcalina sérica Aumento de la γ -glutamyl-transferasa [†]
Frecuentes	Insuficiencia hepática ^{k, †, †} Encefalopatía hepática ^{l, †, †} Función hepática anormal Colecistitis
Poco frecuentes	Lesión hepatocelular/hepatitis ^m
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Eritema palmar Rash cutáneo Alopecia
Frecuentes	Hiperqueratosis
Poco frecuentes	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético
Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Proteinuria [‡] Aumento de creatinina sérica [‡]
Frecuentes	Casos de insuficiencia renal ^{a, †, ‡} Disfunción renal [‡] Aumento de urea sérica
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga Astenia Edema periférico
Frecuentes	Malestar
Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización**
Frecuencia desconocida	Fístula no gastrointestinal ^o

§: Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 9 pueden no ser completamente atribuibles a la monoterapia con lenvatinib, sino que pueden contar con contribuciones debidas a la enfermedad subyacente o a otros medicamentos utilizados en combinación.

*: Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia con el tratamiento combinado en comparación con lenvatinib en monoterapia.

** : Identificadas durante el uso poscomercialización de lenvatinib.

†: Incluye casos con desenlace mortal.

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

Se han combinado los siguientes términos:

a: La trombocitopenia incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas. La neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. La leucopenia incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido. La linfopenia incluye linfopenia y recuento de linfocitos disminuido.

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: Incluye todos los términos de hemorragia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CDT fueron: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma y hemorragia vaginal.

Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CHC fueron: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia de varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia de boca, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal superior.

e: La hipertensión arterial incluye: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica, hipertensión ortostática 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, úlcera aftosa, erosión gingival, ulceración gingival, ampollas en la mucosa oral, estomatitis, glositis, ulceración de la boca e inflamación de la mucosa.

h: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia, dolor gingival, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo y molestia de lengua.

i: La pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda.

j: La hiperbilirrubinemia incluye: hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, ictericia y aumento de bilirrubina conjugada. La hipoalbuminemia incluye hipoalbuminemia y disminución de albúmina en sangre.

k: La insuficiencia hepática incluye: insuficiencia hepática, fallo hepático agudo e insuficiencia hepática crónica.

l: La encefalopatía hepática incluye: encefalopatía hepática, coma hepático, encefalopatía metabólica y encefalopatía.

m: La lesión hepatocelular y la hepatitis incluyen: lesión hepática medicamentosa, esteatosis hepática y lesión hepática colestásica.

n: Los casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, lesión de riñón aguda y necrosis tubular renal.

o: La fístula no gastrointestinal incluye casos de fístulas que se dan fuera del estómago o los intestinos, como fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión arterial (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó hipertensión arterial (incluidos hipertensión arterial, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica y aumento de la tensión arterial) en el 72,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y el 16,0 % de los pacientes del grupo tratado con placebo. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 16 días en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones de grado 3 o superior (incluida 1 reacción de grado 4) en el 44,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 3,8 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se solucionaron o restablecieron tras la interrupción o reducción de la dosis, lo que sucedió en un 13,0 % y 13,4 % de los pacientes, respectivamente. La hipertensión arterial condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el 1,1 % de los pacientes.

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

En ensayos clínicos en los que 1327 pacientes recibieron monoterapia con lenvatinib en indicaciones diferentes del CHC, se notificó insuficiencia hepática (que incluye los acontecimientos mortales) en 4 pacientes (0,3 %), daños hepáticos en 2 pacientes (0,2 %), hepatitis aguda en 2 pacientes (0,2 %), y lesión traumática hepatocelular en 1 paciente (0,1 %).

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"), las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron el aumento de los niveles de las enzimas hepáticas, incluidos los aumentos de la alanina aminotransferasa (9,7 %), la aspartato aminotransferasa (4,8 %), la fosfatasa alcalina (4,8 %) y la bilirrubina sérica (3,2 %). La mediana de tiempo hasta el inicio de las reacciones hepáticas fue de 6,7 semanas (cualquier grado) y de 14,2 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones hepáticas de grado 3 se produjeron en el 3,2 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones hepáticas dieron lugar a la interrupción y la reducción de la dosis en el 1,6 % y el 1,6 % de los pacientes, respectivamente, y a la suspensión definitiva en el 3,2 % de los pacientes.

Tromboembolias arteriales. (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 5,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 2,3 % de los pacientes del grupo de placebo.

CHC

En el ensayo pivotal de fase 3 REFLECT, se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 2,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"), el 1,6 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus notificó reacciones de tromboembolismo arterial. El tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 69,6 semanas. En el grupo tratado con everolimus, el 6,0 % de los pacientes notificó un tromboembolismo arterial (el 4,0 % fue de grado ≥ 3).

De entre los 1823 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib en ensayos clínicos, se produjeron 10 casos (0,45 %) de tromboembolia arterial (5 casos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

infarto de miocardio y 5 casos de accidente cerebrovascular) con un desenlace mortal.

Hemorragia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó hemorragia en el 34,9 % (el 1,9 % fue de grado ≥ 3) de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 18,3 % (el 3,1 % fue de grado ≥ 3) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones cuya incidencia en el grupo tratado con lenvatinib fue como mínimo un 0,75 % mayor a la incidencia observada en el grupo de placebo fueron: epistaxis (11,9 %), hematuria (6,5 %), contusión (4,6 %), sangrado gingival (2,3 %), hematoquecia (2,3 %), hemorragia rectal (1,5 %), hematoma (1,1 %), hemorragia hemorroidal (1,1 %), hemorragia laríngea (1,1 %), petequias (1,1 %) y hemorragia intracraneal de origen tumoral (0,8 %). En este ensayo, hubo un caso de hemorragia intracraneal mortal entre los 16 pacientes tratados con lenvatinib que tenían metástasis en el SNC al inicio.

La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 10,1 semanas en los pacientes tratados con lenvatinib. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con lenvatinib o placebo en la incidencia de las reacciones adversas graves (3,4 % frente al 3,8 %), las reacciones que condujeron a la suspensión anticipada del tratamiento (1,1 % frente al 1,5 %), o las reacciones que condujeron a la interrupción (3,4 % frente al 3,8 %) o a la reducción de la dosis (0,4 % frente a 0).

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó hemorragia en el 24,6 % de los pacientes y el 5,0 % fue de grado ≥ 3 . Se produjeron reacciones de grado 3 en el 3,4 %, reacciones de grado 4 en un 0,2 % y 7 pacientes (1,5 %) tuvieron una reacción de grado 5 que incluye hemorragia cerebral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia intestinal y hemorragia tumoral. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 11,9 semanas. Un acontecimiento hemorrágico condujo a la interrupción de la dosis o la reducción en un 3,2 % y 0,8 % pacientes, respectivamente, y a la suspensión del tratamiento en el 1,7 % de los pacientes.

CCR

En el estudio 205 de CCR, se notificó hemorragia en el 38,7 % (el 8,1 % fue de grado ≥ 3) de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones que ocurrieron con una incidencia $\geq 2,0$ % fueron: epistaxis (22,6 %), hematuria (4,8 %), hematoma (3,2 %) y hemorragia gástrica (3,2 %). La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la reacción fue de 10,2 semanas (cualquier grado) y de 7,6 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La incidencia de hemorragia grave fue del 4,8 % (hemorragia cerebral,

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

hemorragia gástrica y hemartrosis). La suspensión debido a las reacciones hemorrágicas ocurrió en el 3,2 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Hubo un caso de hemorragia cerebral mortal en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus y un caso de hemorragia intracraneal mortal en el grupo tratado con lenvatinib.

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se notificó hemorragia de grado 3 o mayor en el 2 % de los pacientes, 3 pacientes (0,3 %) presentaron una hemorragia de grado 4 y 5 pacientes (0,4 %) presentaron una reacción de grado 5, que incluyó hemorragia arterial, ictus hemorrágico, hemorragia intracraneal de origen tumoral, hemoptisis y hemorragia tumoral.

Hipocalcemia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó hipocalcemia en el 12,6 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente a ningún caso en el grupo de placebo. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 11,1 semanas en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones con una intensidad de grado 3 o 4 en el 5,0 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reacciones se solucionaron tras la administración del tratamiento complementario sin necesidad de interrumpir o reducir la dosis, dos medidas que sí que se produjeron en el 1,5 % y el 1,1 % de los pacientes, respectivamente; 1 paciente con hipocalcemia de grado 4 suspendió el tratamiento de manera definitiva.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó hipocalcemia en el 1,1 % de los pacientes, con reacciones de grado 3 en el 0,4 %. Se produjo la interrupción de la dosis de lenvatinib debido la hipocalcemia en un sujeto (0,2 %) y no se dieron reducciones de dosis ni suspensiones.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección Propiedades farmacodinámicas"), se notificó hipocalcemia en el 8,1 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (el 3,2 % fue de grado ≥ 3) y en el 4,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (ninguna fue de grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipocalcemia fue de 28,3 semanas (cualquier grado) y de 45,9 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Hubo una reacción adversa debida al tratamiento de grado 4. Ninguna de las reacciones de hipocalcemia requirió la reducción o interrupción de la dosis, y ningún paciente suspendió el tratamiento debido a la hipocalcemia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fistulas en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 0,8 % de los pacientes del grupo de placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fistula en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"), el 1,6 % de los casos de apendicitis perforada (grado 3) se produjo en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No se notificó ningún caso en los grupos tratados con lenvatinib o con everolimus.

Fístulas no gastrointestinales. (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

El uso de lenvatinib se ha asociado a casos de fístulas, incluidas reacciones con un desenlace mortal. Se notificaron casos de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos en diversas indicaciones. Se notificaron casos en diferentes momentos durante el tratamiento, desde dos semanas hasta más de 1 año después de iniciar el tratamiento con lenvatinib, con una mediana de latencia de unos 3 meses.

Prolongación del intervalo QT. (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó prolongación del intervalo QT/QTc en el 8,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 1,5 % de los pacientes del grupo de placebo. La incidencia de prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms fue del 2 % en los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con ningún caso en el grupo de placebo.

CHC

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó una prolongación del intervalo QT/QTc en el 6,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib. La incidencia de prolongación del intervalo QTcF mayor de 500 ms fue del 2,4 %.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"), se notificaron aumentos del intervalo QTc mayores de 60 ms en el 11 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La incidencia de intervalo QTc mayor de 500 ms fue del 6 % en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No se notificó ningún caso de prolongación del intervalo QTc mayor de 500 ms o de aumentos mayores de 60 ms en el grupo tratado con everolimus.

Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre. (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, el 88 % de todos los pacientes presentaron una concentración inicial de TSH inferior o igual a 0,5 mU/l. En los pacientes con una TSH normal al inicio del ensayo, se observó un aumento postbasal de la concentración de TSH por encima de 0,5 mU/l en el 57 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 14 % de los pacientes tratados con placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3, el 89,6 % de los pacientes presentaron una concentración inicial de TSH inferior al límite superior normal. Se observó elevación del TSH por encima del límite superior normalidad posbasal en el 69,6 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"), se observó hipotiroidismo en el 24 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus y en el 2 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus. Todas las reacciones de hipotiroidismo del grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron de grado 1 o 2. En los pacientes con una TSH normal al inicio del ensayo, se observó un aumento posbasal de la concentración de TSH en el 60,5 % de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus en comparación con ninguno de los pacientes tratados con everolimus en monoterapia.

Diarrea (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó diarrea en el 67,4 % de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib (el 9,2 % fue de grado ≥ 3) y en el 16,8 % de los pacientes del grupo de placebo (ningún caso fue de grado ≥ 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó diarrea en el 38,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib (el 4,2 % fue de grado ≥ 3).

CCR

En el estudio 205 de CCR (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"), se notificó diarrea en el 80,6 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (el 21,0 % fue de grado ≥ 3) y en el 34,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (el 2,0 % fue de grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 4,1 semanas (cualquier grado) y de 8,1 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La diarrea fue la causa más frecuente de la interrupción/reducción de la dosis y volvió a presentarse a pesar de reducir la dosis. La diarrea dio lugar a la suspensión del tratamiento en un paciente.

Población pediátrica

No se dispone de datos clínicos en esta población (ver sección "Posología y forma de administración").

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

CDT y CCR

Los datos disponibles sobre los pacientes ≥ 75 años de edad con CCR son limitados. Sin embargo, en CDT, los pacientes ≥ 75 años de edad presentaron una mayor probabilidad de experimentar hipertensión arterial de grado 3 o 4, proteinuria, pérdida de apetito y deshidratación.

CHC

Los pacientes ≥ 75 años presentaron una mayor probabilidad de experimentar hipertensión, proteinuria, apetito disminuido, astenia, deshidratación, mareos, malestar, edema periférico, prurito y encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática presentaba una incidencia de más del doble en pacientes ≥ 75 años (17,2 %) que en los < 75 años (7,1 %). La encefalopatía hepática tendía a asociarse con características adversas de la enfermedad inicial o con el uso de medicamentos concomitantes. También se produjeron acontecimientos tromboembólicos arteriales con una incidencia mayor en este grupo de edad.

Sexo

CDT

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Las mujeres mostraron una mayor incidencia de hipertensión arterial (incluida la hipertensión arterial de grado 3 o 4), proteinuria y SEPP; mientras que los hombres presentaron una mayor incidencia de disminución de la fracción de expulsión, perforación gastrointestinal y formación de fistulas.

CHC

Las mujeres mostraron una mayor incidencia de hipertensión, fatiga, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y alopecia. Los hombres mostraron una mayor incidencia (26,5 %) de disfonía que las mujeres (12,3 %), disminución del peso y disminución del recuento de plaquetas. Se observaron acontecimientos de insuficiencia hepática solo en pacientes masculinos

Raza

CDT

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia (diferencia de $\geq 10\%$) de edema periférico, hipertensión arterial, fatiga, SEPP, proteinuria, estomatitis, trombocitopenia y mialgia; mientras que los pacientes de raza blanca presentaron una mayor incidencia de diarrea, disminución del peso, náuseas, vómitos, estreñimiento, astenia, dolor abdominal, dolor en las extremidades y sequedad de boca. A una mayor proporción de pacientes asiáticos se les redujo la dosis en comparación con los pacientes de raza blanca. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis y la dosis media diaria administrada fueron inferiores en pacientes asiáticos en comparación con pacientes de raza blanca.

CHC

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia, comparado con los pacientes de raza blanca, de proteinuria, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, recuento de leucocitos disminuido y SEPP, mientras que los pacientes de raza blanca mostraron una mayor incidencia de fatiga, encefalopatía hepática, lesión renal aguda, ansiedad, astenia, náuseas, trombocitopenia y vómitos.

Hipertensión arterial inicial

CDT

Los pacientes con hipertensión arterial inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, proteinuria, diarrea y deshidratación de grado 3 o 4, así como casos más graves de deshidratación, hipotensión arterial, embolia pulmonar, derrame pleural maligno, fibrilación atrial y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómitos).

Diabetes inicial

En el estudio 205 de CCR, los pacientes con diabetes inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia e insuficiencia renal aguda de grado 3 o 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Insuficiencia hepática

CDT y CCR

Los datos disponibles sobre los pacientes con insuficiencia hepática en CCR son limitados. Sin embargo, en CDT, los pacientes con insuficiencia hepática inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial y SEPP, así como una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4, astenia, fatiga e hipocalcemia frente a los pacientes con una función hepática normal.

CHC

Los pacientes con una puntuación Child-Pugh (CP) inicial de 6 (aproximadamente el 20 % de los pacientes en el estudio REFLECT) mostraron una mayor incidencia de apetito disminuido, fatiga, proteinuria, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática comparado con los pacientes con una puntuación CP inicial de 5. También se produjeron acontecimientos de hepatotoxicidad y de hemorragia a una incidencia mayor en los pacientes con puntuación CP de 6 frente a los pacientes con una puntuación CP de 5.

Insuficiencia renal

CDT

Los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4, proteinuria, fatiga, estomatitis, edema periférico, trombocitopenia, deshidratación, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, hipotiroidismo, hiponatremia, aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre y neumonía frente a los pacientes con una función renal normal. Estos pacientes también presentaron una mayor incidencia de reacciones renales y una tendencia hacia una mayor incidencia de reacciones hepáticas.

CHC

Los pacientes con insuficiencia renal inicial mostraron una incidencia mayor de fatiga, hipotiroidismo, deshidratación, diarrea, apetito disminuido, proteinuria y encefalopatía hepática. Estos pacientes también presentaron una mayor incidencia de reacciones renales y de acontecimientos tromboembólicos arteriales.

Pacientes con un peso corporal <60 kg

CDT

Los pacientes con un peso corporal bajo (<60 kg) presentaron una mayor incidencia de SEPP, proteinuria, hipocalcemia e hiponatremia de grado 3 o 4 y una tendencia a una incidencia mayor de disminución del apetito de grado 3 o 4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. **Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Laboratorio Biotoscana Farma S.p.A. al teléfono +56 228261601 opción 2 o al correo infomed.chile@knighttx.com.**

SOBREDOSIS:

Las dosis más altas de lenvatinib clínicamente analizadas fueron de 32 mg y 40 mg al día. En los ensayos clínicos se han producido errores de medicación accidentales que resultaron en dosis únicas de 40 a 48 mg. Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes observadas con estas dosis fueron hipertensión arterial, náuseas, diarrea, fatiga, estomatitis, proteinuria, cefalea y empeoramiento del SEPP.

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 **30** cápsulas de Lenvima capsulas 4 mg conteniendo cada uno 4 mg de Lenvatinib.

-Caja con **30** 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

REF.MT2123392/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LENVIMA CÁPSULAS 10 mg (Reg.ISP N°F-25.007/19)
LENVIMA CÁPSULAS 4 mg (Reg.ISP N° F-25.008/19)

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

Titular de licencia:

Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main, Alemania

Elaborado en:

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

Importado y comercializado por su representante en Chile:

Biotoscana Farma S.p.A, Rosario Norte N°555, Las Condes, Santiago, Chile.

TEXTOS ADICIONALES

Fecha de revisión del texto: Agosto 2023,

Prospecto versión: 01

Basado en el SmPC de la EMA v.07.23

... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..
... ..
... ..