



LENVIXI®

RESPUESTA QUE IMPORTA

cápsulas | 4 mg - Clave 6171 - 10 mg - Clave 6172

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA LENVIXI®

Lenvatinib

Cápsula

4 mg y 10 mg

1. NOMBRE COMERCIAL

LENVIXI®

2. NOMBRE GENÉRICO

Lenvatinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Cápsula

Fórmula

Cada cápsula de 4 mg contiene:

Mesilato de Lenvatinib	4.9 mg
equivalente a	4.0 mg
de Lenvatinib	
Excipientes cbp	1 cápsula

Cada cápsula de 10 mg contiene:

Mesilato de Lenvatinib	12.25 mg
equivalente a	10.0 mg
de Lenvatinib	
Excipientes cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Lenvatinib está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado posterior a la terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular.

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciado, refractario a yodo radioactivo, progresivo.

Lenvatinib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable que no han recibido tratamiento sistémico previo.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

Lenvatinib se absorbe rápidamente después de la administración oral. La t_{\max} se observa normalmente en 1 a 4 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan el grado de absorción, pero disminuyen la velocidad de absorción. Cuando se administra a pacientes sanos con alimento, las concentraciones plasmáticas pico se retrasan en 2 horas. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta en humanos; sin embargo, los datos obtenidos a partir de un estudio de balance de masa sugieren 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 proteínas plasmáticas humanas es elevada y varió del 98% al 99% (0.3 – 30 µg/mL, mesilato). Lenvatinib se unió principalmente a albúmina y en menor medida a alfa-1-glucoproteína ácida y gammaglobulina.

In vitro, la unión de lenvatinib a eritrocitos osciló entre 0.589 y 0.608 (0.1-10 µg/mL, mesilato).

Los estudios *in vitro* indican que lenvatinib es un sustrato para P-gp y BCRP. Lenvatinib presenta actividades inhibitorias mínimas o no inhibitorias hacia las actividades transportadoras mediadas por BCRP y P-gp. De igual modo, no se observó ninguna inducción de la expresión del ARNm de la P-gp. Lenvatinib no es sustrato para OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K o la bomba de exportación de sales biliares el BSEP.

En los pacientes, la mediana del volumen aparente de distribución (Vd) de la primera dosis osciló entre 50.5 L y 92 L y fue generalmente consistente entre los grupos de dosis de 3.2 mg a 32 mg. El volumen aparente de distribución medio análogo en estado estacionario (Vz) también fue generalmente consistente y osciló entre 43.2 L y 121 L.

Biotransformación

In vitro, el citocromo P450 3A4 fue la isoforma de citocromo predominante (>80%) involucrado en el metabolismo del 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 e inhibidores del CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición al lenvatinib.

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

En muestras de plasma recolectadas hasta 24 horas después de la administración, lenvatinib constituyó el 97% de la radioactividad en radiocromatogramas plasmáticos mientras que el metabolito M2 represento el 2.5% adicional. Con base en ABC_{O-inf} lenvatinib represento 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 es metabolizado ampliamente en humanos. Las principales vías metabólicas en humanos fueron oxidación por aldehído oxidasa, desmetilación mediante CYP3A4, conjugación de glutatión con eliminación del grupo O-arilo (fracción clorobencil), y las combinaciones de estas vías seguidas de más biotransformaciones (por ejemplo: glucuronidación, hidrólisis de la fracción de glutatión, degradación de la fracción de cisteína y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteinaglicina 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 50>50 IC_{max} 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 presento un efecto inhibidor mínimo o nulo sobre el OATP1B3 y MATE2-K. Lenvatinib inhibe débilmente MATE1. En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de aldehído oxidasa.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la C_{\max} . La vida-media exponencial terminal de lenvatinib es de aproximadamente 28 horas.

Posterior a la administración de lenvatinib radiomarcado a 6 pacientes con tumores sólidos, aproximadamente dos tercios y una cuarta parte del compuesto radiomarcado fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito M3 fue el analito predominante en la excreción (~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

En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatinib una vez al día, la exposición a lenvatinib (C_{\max} y ABC) 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 cada uno con insuficiencia hepática de leve a 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, demográficamente equivalentes, sirvieron como controles y recibieron una dosis de 10 mg. La exposición a lenvatinib, según los valores del AUC_{0-t} y los datos del AUC_{0-inf} fue de 119%, 107% y 180% de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los sujetos con insuficiencia hepática.

No hay datos suficientes para los pacientes con CHC con Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada, 3 pacientes tratados con lenvatinib en el estudio 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.

La mediana de la vida-media fue comparable en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, así como en aquellos con función hepática normal y varió desde 26 horas a 31 horas. El porcentaje de la dosis de lenvatinib eliminado en orina fue bajo en todas las cohortes (<2.16% en todas las cohortes de tratamiento).

Insuficiencia Renal

La farmacocinética de lenvatinib después de una dosis única de 24 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia renal leve, 6 con moderada y 6 con severa, y se comparó con 8 sujetos sanos, demográficamente equivalentes. No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal.

La exposición a lenvatinib, basada en datos de ABC_{0-inf} , fue 101%, 90% y 122% del normal en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a proteínas plasmáticas en pacientes con insuficiencia renal.

Edad, género, peso, raza

Con base en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes que recibieron hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, edad, género, peso y raza no tuvieron efectos significativos en la eliminación.

Población Pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

FARMACODINAMIA

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

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 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; así como el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α ; KIT; y RET. 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 uno de los medicamentos por separado.

Además, lenvatinib tenía actividad antiproliferativa selectiva, directa, en líneas hepatocelulares dependientes de la señalización del FGFR activada, que se atribuye a la inhibición de la señalización del FGFR provocada por lenvatinib.

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 hipercolesterolemia con la combinación 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 está mediado por la alteración de la función intestinal relacionada con los mecanismos de acción de los 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 y Seguridad

CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (CCR)

Se realizó un estudio multi-céntrico, aleatorizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia de lenvatinib administrado sólo o en combinación con

everolimus en pacientes con CCR irresecable avanzado o metastásico. El estudio consistió en una etapa Fase 1b para determinar la dosis y una Fase 2. La etapa Fase 1b incluyó a 11 pacientes tratados con la combinación de 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus. En la etapa Fase 2 participaron un total de 153 pacientes con carcinoma de células renales (CCR) irresecable 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 de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1 (RECIST), un tratamiento previo dirigido al VEGF y un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) de 0 o 1.

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a uno de 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 vs. >13 g/dL para hombres y <11.5 g/dL vs. >11.5 g/dL para mujeres) y calcio sérico corregido (>10 mg/dL vs. <10 mg/dL). 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.

De los 153 pacientes aleatorizados al tratamiento, el 73% eran hombres, la mediana de edad fue de 61 años, 37% eran mayores de 65 años, 97% eran de raza blanca. El 95% de los pacientes presentaba metástasis y el 5% presentaba enfermedad avanzada irresecable. 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 Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering (MSKCC) 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 con 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, 33 meses en el grupo con 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.

El criterio de valoración principal de eficacia, basado en la respuesta del tumor evaluada por el investigador, fue la supervivencia libre de progresión (SLP) 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 supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador. Las evaluaciones tumorales se analizaron de acuerdo 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 (Tabla 1 y Figura 1). 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 de 95%: 0.188, 0.674] u otros tratamientos (HR = 0.350 [IC de 95%: 0.148, 0.828])). El grupo de lenvatinib también mostró una mejoría en la SLP en comparación con el grupo de everolimus.

La supervivencia global fue mayor en el grupo de lenvatinib más everolimus (Figura 2). El estudio no tenía la potencia suficiente para el análisis de la SG.

El efecto del tratamiento con la combinación en la SLP y TRO fue respaldado asimismo por una revisión post hoc, retrospectiva, independiente y enmascarada de las imágenes. El grupo de lenvatinib mas everolimus mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SLP en comparación con el grupo de everolimus. Los resultados para 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 sujeto presentó una respuesta objetiva en el grupo de everolimus (P<0.0001 a favor del grupo con lenvatinib mas everolimus).

Tabla 1. Resultados de Eficacia en Carcinoma de Células Renales (CCR)

	Lenvatinib 18 mg más everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^a según la evaluación del investigador			
Mediana de SLP en meses (IC de 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 de 95%) ^b lenvatinib más everolimus vs everolimus	0.40 (0.24, 0.67)	—	—
Valor de p lenvatinib más everolimus vs everolimus	0.0005	—	—
Supervivencia sin progresión (SSP) ^a según la revisión <i>post hoc</i> , retrospectiva e independiente			
Mediana de SSP en meses (IC de 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 de 95%) ^b lenvatinib más everolimus vs everolimus	0.45 (0.26, 0.79)	—	—
Valor de p lenvatinib más everolimus vs everolimus	0.003	—	—
Supervivencia global ^c			
Número de muertes, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediana de SG en meses (IC de 95%)	25.5 (16.4, 32.1)	19.1 (13.6, 26.2)	15.4 (11.8, 20.6)
Cociente de riesgos instantáneos (IC de 95%) ^b lenvatinib más everolimus frente a everolimus	0.59 (0.36, 0.97)	—	—
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 de 95%)	13.0 (3.7, NE)	7.5 (3.8, NE)	8.5 (7.5, 9.4)

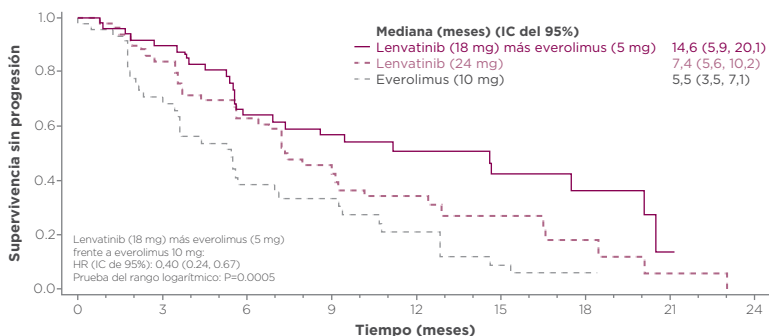
La evaluación del tumor se basó en los criterios RECIST 1.1. Fecha de corte de los datos: 13 de junio 2014. Los porcentajes se basan en el número total de pacientes en el conjunto de análisis completo dentro de cada grupo de tratamiento relevante. IC: intervalo de confianza; NE: no estimable.

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

^b El cociente de riesgos instantáneos estratificado 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.

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

Figura 1. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador)

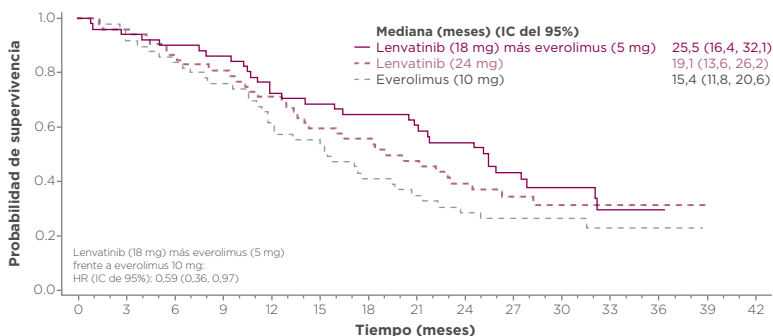


Número de sujetos con riesgo:

L (18 mg) más E (5 mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
L (24 mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
E (10 mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	

L (18 mg más E (5 mg))=lenvatinib 18 mg más everolimus 5 mg; L (24 mg)=lenvatinib 24 mg, E (10 mg)=Everolimus 10 mg.
Fecha de corte de los datos: 13 de junio de 2014.

Figura 2. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia General



Número de sujetos con riesgo:

L (18 mg) más E (5 mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L (24 mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E (10 mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L (18 mg más E (5 mg))=lenvatinib 18 mg más everolimus 5 mg; L (24 mg)=lenvatinib 24 mg, E (10 mg)=everolimus 10 mg.
Fecha de corte de los datos: 31 de julio de 2015.

CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES REFRACTARIO A YODO RADIOACTIVO (CDT)

El estudio SELECT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, 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 a 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 teniendo 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). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la tasa 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 99% de los pacientes: pulmonar en 89.3%, ganglios linfáticos en 51.5%, ósea en 38.8%, hepática en 18.1%, pleural en 16.3% y cerebral en 4.1%. La mayoría de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0, mientras que 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 SSP en pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo ($p<0.0001$) (Figura 3). El efecto positivo en la SSP 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 para recibir lenvatinib etiqueta abierta en el momento del análisis principal de 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 de 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 30 días posteriores a la administración de la dosis de 24 mg.

El análisis de 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 etiqueta abierta. 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 de 95%: 0.50-1.07, p=0.1032). Ni el grupo de lenvatinib ni el grupo transferido de placebo alcanzó la mediana de SG.

Tabla 2. Resultados de Eficacia en Pacientes con CDT		
	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supervivencia sin progresión (SSP) ^a		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41.0)	113 (86.3)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18.3 (15.1; NE)	3,6 (2.2; 3.7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 99%) ^{b, c}	0.21 (0.14; 0.31)	
Valor de p ^b	<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 SSP 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 SSP en meses (IC del 95%)	15.1 (8.8; NE)	3.6 (1.9; 3.7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^{b, c}	0,22 (0.12; 0.41)	
Tasa de respuesta objetiva ^a		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	169 (64.8)	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 ^d 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 (35.9)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22.0; NE)	NE (20.3; NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^{b, e}	0.73 (0.50; 1.07)	
Valor de p ^{b, e}	0.1032	

IC=intervalo de confianza; NE=no estimable; SG=supervivencia global; SSP=supervivencia sin 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.

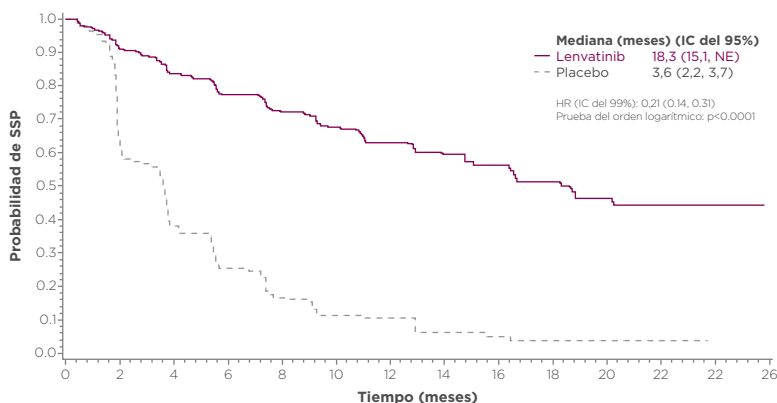
^b Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤65 años frente a >65 años) y tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1).

^c Estimado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^d Estimado con el modelo de Kaplan-Meier; IC de 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 3. Curva Kaplan-Meier de Supervivencia sin Progresión-CDT



Número de sujetos con riesgo:

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

IC=intervalo de confianza; NE= no estimable.

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

La eficacia clínica y la seguridad de lenvatinib se han evaluado en un estudio Fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta (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] u 8 mg [peso corporal inicial < 60 kg]) administrado una vez al día por vía oral o sorafenib 400 mg administrado dos veces al día por vía oral.

Los pacientes fueron elegibles para participar si tenían un estado de función hepática de Child-Pugh 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. También se excluyeron los pacientes con una ocupación hepática $\geq 50\%$, 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 Barcelona (BCLC) estadio B: 20%; BCLC estadio C: 80%
- Tratamientos anteriores: hepatectomía (28%), radioterapia (11%), tratamientos locorregionales incluyendo (quemo) 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 de 95% de (0.79; 1.06)] y una SG media de 13.6 meses frente a 12.3 meses (Tabla 3 y Figura 4). Los resultados para variables sustitutas (SLP y TGR) se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de Eficacia del Estudio REFLECT en CHC				
Parámetro de eficacia	Cociente de tasas instantáneas (HR) ^{a,b} (IC de 95%)	Valor de p ^d	Mediana (IC de 95%) ^e	
			Lenvatinib (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 ^g (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 ^{c,f,g} (mRECIST)	NA	<0.00001	41% (36%; 45%)	12% (9%, 15%)

Fecha de corte de los datos: 13 nov 2016.

^a 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.

^b 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).

^c Los resultados se basan en respuestas confirmadas y sin confirmar.

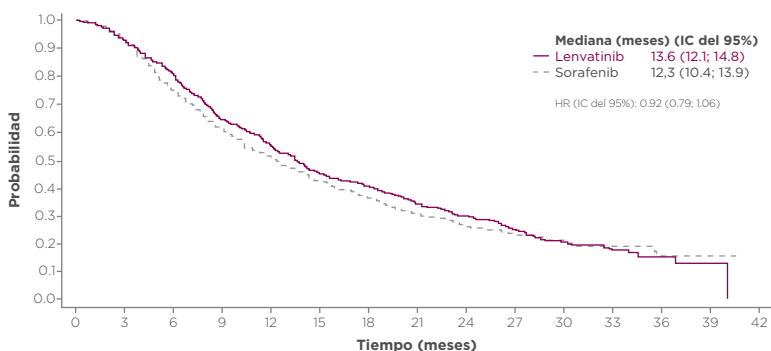
^d El valor de p es para la prueba de superioridad de lenvatinib frente a sorafenib.

^e Los cuartiles se calculan mediante el método de Kaplan-Meier, y los IC de 95% se calculan con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado

^f Tasa de respuesta (respuesta completa o parcial)

^g Según análisis retrospectivo del estudio radiológico independiente. La duración de la respuesta objetiva fue de 7.4 (IC de 95% 5.6; 9.2) meses en el grupo de lenvatinib y de 15.8 (IC del 95% 5.9; NE) meses en el grupo de sorafenib.

Figura 4. Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier-CHC



Número de sujetos con riesgo:

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Placebo	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Fecha de corte de los datos = 13 nov 2016.
2. Margen de no inferioridad para el cociente de tasas instantáneas (HR: lenvatinib frente a sorafenib = 1.08).
3. La mediana se calculó con el método de Kaplan-Meier y el intervalo de confianza de 95% se interpretó con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.
4. El HR se calculó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox con tratamiento como una variable independiente y estratificada mediante factores de estratificación IxRS. Se utilizó el método Efron para los vínculos.
5. + = 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 de 95% 0.82; 1.42)], pacientes sin EHS [HR de 1.01 (IC de 95% 0.78; 1.30)] 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 antineoplásica postratamiento que en los que no, aproximadamente. En el grupo de lenvatinib, la SG media fue de 19.5 meses (IC de 95%: 15.7; 23.0) para los sujetos que recibieron terapia antineoplásica postratamiento (43%) y 10.5 meses (IC de 95%: 8.6; 12.2) que en los que no. En el grupo de sorafenib, la SG media fue de 17.0 meses (IC de 95%: 14.2; 18.8) para los sujetos que recibieron terapia antineoplásica postratamiento (51%) y 7.9 meses (IC de 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).

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 pacientes tratados con lenvatinib que en aquellos tratados con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de un Estudio realizado con lenvatinib en un subgrupo o en varios subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo y le ha eximido de la obligación de presentar los resultados de Estudios en un subgrupo o en varios subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC).

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula. Durante el embarazo y la lactancia. Menores de 18 años (ver 13. Dosis y Vía de Administración-Pacientes Pediátricos).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hipertensión arterial

Se ha reportado hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib normalmente al principio del tratamiento. La presión arterial 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 terapia antihipertensiva durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han reportado complicaciones graves de hipertensión arterial no controlada, incluida la disección aórtica. La detección temprana y el manejo efectivo de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrupciones y reducciones de dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe iniciar tan pronto como se confirme presión arterial elevada. La presión arterial debe monitorearse después de 1 semana de tratamiento con lenvatinib, y luego cada 2 semanas durante los 2 primeros meses y posteriormente una vez al mes. La elección del tratamiento antihipertensivo se debe personalizar conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los pacientes previamente normotensos, se debe iniciar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe presión arterial elevada. Para aquellos pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos, la dosis de medicamento actual se puede aumentar, si es apropiado, o se debe agregar uno o más antihipertensivos de una clase diferente al antihipertensivo que esté tomando. Cuando sea necesario, manejar la hipertensión arterial de acuerdo a las recomendaciones de la Tabla 4.

Tabla 4. Control Recomendado de la Hipertensión Arterial	
Nivel de Presión 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.
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 h, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida.
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere una actuación inmediata. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Proteinuria

Se han reportado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib normalmente al principio del tratamiento. La proteinuria se debe vigilar periódicamente. Si se detecta proteinuria $\geq 2+$ en tira reactiva de orina, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender las dosis. Se debe interrumpir lenvatinib en caso de síndrome nefrótico.

Hepatotoxicidad

En CDT y CCR, las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib son: aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina en sangre. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda ($<1\%$) en pacientes con CDT y CCR tratados con lenvatinib. En general, los casos de insuficiencia hepática fueron notificados en pacientes con enfermedades hepáticas metastásicas progresivas.

En pacientes con CHC tratados con lenvatinib en el Estudio REFLECT, se notificaron reacciones adversas relacionadas con hígado que incluyen encefalopatía hepática e insuficiencia hepática (incluidas reacciones mortales) con una frecuencia superior frente a pacientes tratados con sorafenib. Los pacientes 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 de forma más frecuente 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 (Child-Pugh B) son muy limitados y en la actualidad, no existen datos disponibles en pacientes con CHC con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Como lenvatinib se elimina principalmente por metabolismo hepático, se espera un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Las pruebas de función hepática se deben controlar antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y posteriormente 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.

Disfunción e Insuficiencia Renal

Se han reportado casos de disfunción e insuficiencia renal en pacientes tratados con lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue deshidratación y/o hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal. Se debe tener cuidado en pacientes que reciben medicamentos que actúan en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona debido a un posible mayor riesgo de insuficiencia renal aguda con el tratamiento combinado. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib se debe ajustar.

Diarrea

Se han reportado con frecuencia casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente se produce en las primeras etapas del tratamiento. Se

debe iniciar tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea Grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico.

Disfunción Cardíaca

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca (<1%) y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe monitorear a los pacientes para detectar síntomas clínicos o signos de descompensación cardíaca, ya que puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han reportado casos de SEPR, también conocido como SLPR en pacientes tratados con lenvatinib (<1%). El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, crisis convulsivas, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión arterial de leve a severa. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SEPR. Se deben tomar las medidas apropiadas para controlar la presión sanguínea (ver Tabla 4 Recomendaciones para Manejo de la Hipertensión). En pacientes con signos o síntomas de SEPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Tromboembolismo arterial

Se han notificado casos de tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib. Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido tromboembolismo arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe interrumpir lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.

Mujeres en edad fértil

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

Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia grave asociada a tumores, incluidas reacciones hemorrágicas mortales en la experiencia post-comercialización. En la experiencia post-comercialización, se observaron con más frecuencia hemorragias graves y mortales de arteria carótida en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) u otros tipos de tumores. Se debe considerar el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (por ejemplo, la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia severa asociada a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral posterior a la terapia con lenvatinib. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos al cerebro (p. ej., traqueales, intraabdominales, pulmonares). Se ha notificado un caso de hemorragia hepática de origen tumoral en un paciente con CHC.

En CCR, se han reportado casos graves de hemorragia en pacientes tratados con lenvatinib. Se han reportado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con metástasis cerebrales.

La detección y tratamiento posterior de varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática debe realizarse según el tratamiento habitual antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib.

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Perforación Gastrointestinal y Formación de Fístula

Se ha reportado perforación gastrointestinal o fístula en pacientes tratados con lenvatinib. En la mayoría de los casos, la perforación gastrointestinal y fístulas ocurrieron en sujetos con factores de riesgos tales como cirugía previa o radioterapia. En el caso de una perforación gastrointestinal o fístula, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Fístula no gastrointestinal

Los pacientes pueden incrementar el riesgo de desarrollar fístulas cuando son tratados con lenvatinib en CDT. Casos de formación o crecimiento de fístula que involucran otras áreas del organismo estómago o intestinos fueron observadas en estudios clínicos y experiencia postcomercialización. (p. ej., fístulas traqueales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se ha reportado neumotórax con y sin evidencia clara de una fístula broncopulmonar. Algunos reportes de fístula y neumotórax ocurrieron en asociación con regresión tumoral o necrosis. La cirugía previa y la radioterapia pueden contribuir como factores de riesgo. Lenvatinib no debe iniciarse en pacientes con fístula para evitar que empeoren, y lenvatinib debe suspenderse permanentemente en pacientes con afectación esofágica o del tracto traqueobronquial y cualquier fístula Grado 4; se dispone de información limitada sobre la interrupción o reducción de dosis en el manejo de otros eventos, pero en algunos casos se observó empeoramiento y se debe tener precaución. Lenvatinib puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de las heridas como otros agentes de la misma clase.

Prolongación del Intervalo QT

Se han reportado casos de prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en pacientes tratados con lenvatinib que en pacientes tratados con placebo. Se deben monitorear los electrocardiogramas al inicio y periódicamente durante el tratamiento de todos los pacientes, con atención especial a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, y aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de Clase Ia y III. En caso de desarrollar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms, se debe interrumpir el tratamiento con lenvatinib. Lenvatinib debe reanudarse a una dosis reducida cuando la prolongación del intervalo QTc se resuelva a <480 ms o al valor inicial.

Las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT; por tanto, las anomalías electrolíticas deben ser monitoreadas y corregidas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Electrolitos (magnesio, potasio y calcio) deben ser monitoreados periódicamente durante el tratamiento. Los niveles de calcio en sangre deben monitorearse al menos una vez al mes y el calcio debe reemplazarse según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. La dosis de lenvatinib debe interrumpirse o ajustarse según sea necesario, dependiendo de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)/Insuficiencia tiroidea

Se han reportado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe monitorear la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el mismo. El hipotiroidismo se debe tratar de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroideo.

Lenvatinib altera la supresión exógena de la tiroides. Se deben monitorear regularmente los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y, la administración de la hormona tiroidea debe ajustarse para alcanzar los niveles de TSH, de acuerdo con la necesidad terapéutica del paciente.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de lenvatinib en la cicatrización de las heridas. Cicatrización de heridas deterioradas ha sido reportada en pacientes que recibían lenvatinib. Se debe considerar la interrupción temporal de lenvatinib en pacientes que se sometan a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica respecto al momento de reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de procedimiento quirúrgico importante es limitada. Por lo tanto, la decisión de reanudar lenvatinib después de una cirugía mayor se debe basar en el criterio clínico para una cicatrización adecuada de las heridas.

Poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados para pacientes que no sean de raza blanca o asiática y para pacientes ≥ 75 años de edad. Lenvatinib se debe administrar con precaución en dichos pacientes debido a la reducida tolerabilidad de lenvatinib en pacientes asiáticos y de edad avanzada.

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 estudios clínicos fue de 4 semanas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Lenvatinib tiene influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a efectos adversos como fatiga y mareos. Los pacientes que experimentan estos síntomas deben tener cuidado al conducir u operar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y al menos hasta un mes después de 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 relativos al uso de lenvatinib en mujeres embarazadas. Lenvatinib fue embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos.

Lenvatinib no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche humana. Lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas.

No se puede descartar el riesgo para recién nacidos o infantes y por lo tanto, lenvatinib está contraindicado durante la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad (CDT, CCR y CHC)

El perfil de seguridad de lenvatinib está basado en los datos de seguridad combinados de 62 pacientes con CCR en combinación con everolimus, 452 pacientes con CDT y 496 pacientes con CHC; que permite la caracterización de las reacciones medicamentosas adversas comunes en pacientes con CCR, CDT y CHC. Las reacciones adversas presentadas en esta sección están basadas en los datos de seguridad de pacientes con CDT, CCR y CHC.

CDT Y CCR

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente en las poblaciones de pacientes con CDT y CCR (ocurrieron en $\geq 30\%$ de los pacientes) son diarrea (80.6%), hipertensión arterial (70.1%)*, fatiga (59.7%), disminución del apetito (53.7%), pérdida de peso (52.6%)*, vómito (48.4%), náuseas (45.2%), proteinuria (38.9%)*, estomatitis (36.9%)*, cefalea (35.8%)*, disfonía (35.6%)*, síndrome de eritrodismetia palmoplantar (SEPP) (34.1%)*, edema periférico (33.9%) e hipercolesterolemia (30.6%). Hipertensión arterial y proteinuria tienden a ocurrir al principio del tratamiento con lenvatinib. En CDT, la mayoría de las reacciones adversas Grado 3 a 4 ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento, excepto para diarrea, la cual se produjo durante todo el tratamiento, y la pérdida de peso, que tendía a ser acumulativa con el tiempo.

Las reacciones adversas graves más importantes fueron disfunción e insuficiencia renal (11.3%), tromboembolia arterial (3.9%)*, insuficiencia cardíaca (1.6%), hemorragia cerebral (1.6%), hemorragia tumoral intracraneal (0.7%)*, SEPR/SLPR (0.2%)* e insuficiencia hepática (0.2%)* (las frecuencias con asterisco corresponden a la población de pacientes con CDT).

En 452 pacientes con CDT refractario a yodo radiactivo, la reducción de la dosis y la interrupción fueron las acciones tomadas para una reacción adversa en 63.1% y 19.5% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia provocaron reducciones de dosis (en $\geq 5\%$ de los pacientes) fueron hipertensión, proteinuria, diarrea, fatiga, EPP, disminución de peso y disminución del apetito. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia provocaron la interrupción del tratamiento con lenvatinib fueron proteinuria, astenia, hipertensión, accidente cerebrovascular, diarrea y embolia pulmonar.

En el estudio de CCR, las reacciones adversas llevaron a reducciones de dosis en el 67.7% de los pacientes y 18 (29.0%) pacientes que interrumpieron el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que dieron lugar a reducciones de dosis en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron diarrea (21.0%), trombocitopenia (6.5%) y vómito (6.5%).

CHC

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (ocurrieron en $\geq 30\%$ de pacientes) son hipertensión arterial (44.0%), diarrea (38.1%), disminución de apetito (34.9%), fatiga (30.6%), y pérdida de peso (30.4%).

Las reacciones adversas graves más importantes fueron insuficiencia hepática (2.8%), encefalopatía hepática (4.6%), hemorragia de varices esofágicas (1.4%), hemorragia cerebral (0.6%), eventos tromboembólicos arteriales (2.0%) incluyendo infarto de miocardio (0.8%), infarto cerebral (0.4%), accidente cerebrovascular (0.4%) y eventos de insuficiencia/ deterioro renales (1.4%). Hubo una mayor incidencia de disminución de recuento de neutrófilos en pacientes con CHC (8.7% con lenvatinib frente a otros tumores que no son CHC (1.4%)), la cual no fue asociada a infección, sepsis o peritonitis bacteriana.

En 496 pacientes con CHC, la modificación (interrupción o reducción) y la interrupción de la dosis fueron las acciones tomadas ante la reacción adversa en el 62.3% y el 20.2% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que normalmente llevan a las modificaciones de dosis (en $\geq 5\%$ de los pacientes) fueron disminución de apetito, diarrea, proteinuria, hipertensión, fatiga, EPP y recuento de plaquetas disminuido. Las reacciones adversas que normalmente llevan a la suspensión del tratamiento con lenvatinib fueron encefalopatía hepática, fatiga, aumento de bilirrubina en sangre, proteinuria e insuficiencia hepática.

TABLA DE REACCIONES ADVERSAS DE ESTUDIOS PARA CDT, CCR Y CHC

Se observaron reacciones adversas similares en Estudios clínicos en CDT, CCR y CHC. Las reacciones adversas que ocurren con más frecuencia con el tratamiento combinado en comparación con la monoterapia con lenvatinib son hipotiroidismo (incluido aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre), hipercolesterolemia y diarrea grave.

En la Tabla 5 se muestran las categorías de frecuencia de las reacciones adversas observadas en los Estudios clínicos de CDT, CCR y CHC. La categoría de frecuencia de reacciones adversas representa la estimación de frecuencia de las tres poblaciones individuales.

Las frecuencias se definen como:

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

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas en los pacientes de estudios clínicos (CDT, CCR y CHC)

Sistema de Clasificación de Órganos (terminología del MedDRA*)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias		Absceso perineal	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucopenia ^a Neutropenia ^a	Linfopenia ^a	Infarto esplénico	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo** Elevación de la hormona estimulante de la tiroides en sangre ^{1,a} **			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia ¹ Hipercolesterolemia ^{b,**} Hipocalcemia Hipopotasemia Disminución del apetito Pérdida de peso	Deshidratación Hipomagnesemia ^b		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Disgeusia	Accidente cerebrovascular	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico transitorio	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio ^{c,†} Insuficiencia cardíaca Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección		
Trastornos vasculares	Hemorragia ^{a,†,‡} Hipertensión arterial ^{b,‡} Hipotensión arterial		Diseción aórtica*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonia	Embolia pulmonar [†]		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{**,§} Dolor gastrointestinal y abdominal [†] Vómito Náuseas Inflamación oral [§] Dolor oral ^b Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Fístula anal Flatulencia Lipasa aumentada Amilasa aumentada	Pancreatitis [‡]	
Trastornos hepatobiliares	Hipoalbuminemia ^{1,‡} Aumento de la aspartato aminotransferasa [†] Aumento de alanina aminotransferasa [†] Aumento de bilirrubina en sangre ^{1,‡}	Falla hepática ^{k,‡,†} Encefalopatía hepática ^{1,‡,†} Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Función hepática anormal Aumento de la gama glutamil-transferasa Colecistitis	Daño hepatocelular/hepatitis ^m	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodismestesia palmar plantar Eritema palmar Erupción Alopecia	Hiperqueratosis		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Artralgia Mialgia Dolor en la extremidad Dolor musculoesquelético			

Trastornos renales y urinarios	Proteinuria†	Falla renal ^{h, †} † Insuficiencia renal Aumento de creatinina en sangre Aumento de urea en sangre		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Malestar	Alteración de la cicatrización***	Fístula no gastrointestinal ^o

* Los términos preferidos se han reasignado al SOC más relevante para el órgano objetivo.

** Estas reacciones adversas ocurren más frecuentemente con la terapia combinada en comparación con lenvatinib en monoterapia.

*** Identificado a partir del uso postcomercialización de lenvatinib.

† Incluye casos con desenlace mortal.

‡ Ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para caracterización adicional.

Se han combinado los siguientes términos:

^a Trombocitopenia incluye: trombocitopenia y disminución de recuento de plaquetas. La neutropenia incluye: neutropenia y disminución de recuento de neutrófilos. La leucopenia incluye leucopenia y recuento de linfocitos disminuido.

^b Hipomagnesemia incluye: hipomagnesemia y disminución de los niveles de magnesio en sangre. La hipercolesterolemia incluye: hipercolesterolemia y aumento de colesterol en sangre.

^c Infarto de miocardio incluye: infarto de miocardio e infarto de miocardio agudo.

^d Hemorragia incluye todos los términos de hemorragia tales como epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, presencia de sangre en orina, hematoma, hemorragia vaginal, hemorragia conjuntival, hemorragia hemorroidal, hemorragia por tumor intracraneal, hemorragia laringea, equimosis, mayor tendencia a magulladuras, hemorragia postoperatoria, púrpura, hemorragia de la piel, rotura de aneurisma, hemorragia arterial, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastroduodenitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia, accidente cerebrovascular hemorrágico, melena, metrorragia, sangrado del lecho ungueal, hematórax, hemorragia posmenopáusica, proctitis hemorrágica, hematoma renal, hemorragia esplénica, hemorragia por astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia traqueal, hemorragia tumoral. Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con DTC fueron: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequial, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en orina, hematoma y hemorragia vaginal. Los términos de hemorragia ocurridos en 5 o más sujetos con CHC fueron: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia de varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia rectal y hemorragia digestiva alta.

^e Hipertensión arterial incluye: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la presión arterial diastólica, hipertensión ortostática y aumento de la presión arterial.

^f El dolor gastrointestinal y abdominal incluye: malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.

^g Inflamación oral 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 Dolor oral incluye: dolor oral, glosodinia, dolor gingival, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo y molestia en la lengua.

ⁱ Pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda

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

^k Insuficiencia hepática incluye: insuficiencia hepática, insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática crónica.

^l Encefalopatía hepática incluye: encefalopatía hepática, coma hepático, encefalopatía metabólica y encefalopatía.

^m Daño hepatocelular y hepatitis incluyen: lesión hepática medicamentosa, esteatosis hepática y lesión hepática colestásica

ⁿ Casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, lesión renal aguda y necrosis tubular renal.

^o Fístula no gastrointestinal incluye casos de fístulas que se producen fuera del estómago y los intestinos, como fístula traqueal, traqueoesofágica, esofágica, del tracto genital femenino y fístula cutánea.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión arterial

En el estudio CDT se reportó hipertensión (incluida hipertensión arterial, crisis hipertensiva, aumento de la presión arterial diastólica y aumento de la presión arterial) en el 72.8% de los pacientes tratados con lenvatinib y el 16.0% de los pacientes del grupo tratado con placebo. El tiempo medio de inicio en los pacientes tratados con lenvatinib fue de 16 días. Las reacciones de Grado 3 o superior (incluida 1 reacción Grado 4) se produjeron en el 44.4% de los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con el 3.8% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se recuperaron o resolvieron después de la interrupción o reducción de la dosis, lo que ocurrió en un 13.0% y 13.4% de los pacientes, respectivamente. En el 1.1% de los pacientes la hipertensión arterial llevó a la interrupción permanente del tratamiento.

En el estudio de CCR, se reportó hipertensión arterial en el 41.9% de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus (la incidencia de hipertensión arterial Grado 3 o Grado 4 fue 12.9%) y en el 10.0% de los pacientes del grupo tratado con everolimus (la incidencia de hipertensión arterial Grado 3 o Grado 4 fue 2.0%). El tiempo medio de inicio fue de 4.9 semanas (cualquier Grado) y de 6.9 semanas (Grado ≥3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus.

En el estudio de CHC, se reportó hipertensión (incluida hipertensión arterial, aumento de presión arterial, aumento de presión arterial diastólica e hipertensión ortostática) en el 44.5% de los pacientes tratados con lenvatinib e hipertensión Grado 3 en el 23.5 %. El tiempo medio de inicio fue 26 días. La mayoría de los casos se recuperaron después de la interrupción o reducción de dosis, lo que ocurrió en el 3.6% y 3.4% de los pacientes, respectivamente. Un sujeto (0.2%) suspendió el uso de lenvatinib debido a la hipertensión.

Proteinuria

En el estudio CDT, se reportó proteinuria en el 33.7% de los pacientes tratados con lenvatinib y el 3.1% de los pacientes del grupo tratado con placebo. El tiempo medio de inicio fue de 6.7 semanas. Las reacciones Grado 3 se produjeron en el 10.7% de los pacientes tratados con lenvatinib y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos tuvieron un resultado de recuperación o resolución después de la interrupción o reducción de la dosis, lo que ocurrió en el 16.9% y el 10.7% de los pacientes, respectivamente. La proteinuria condujo a la interrupción permanente del tratamiento en el 0.8% de los pacientes.

En el estudio CCR, se reportó proteinuria en el 30.6% de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (8.1% fue Grado ≥ 3) y el 14.0% de los pacientes del grupo tratado con everolimus (2.0% fue Grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta el inicio de la proteinuria fue 6.1 semanas (cualquier Grado) y 20.1 semanas (Grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La proteinuria condujo a la interrupción permanente del tratamiento en 4.8% de los pacientes.

En el estudio de CHC, se reportó proteinuria en el 26.3% de los pacientes tratados con lenvatinib y se produjeron reacciones Grado 3 en el 5.9%. El tiempo medio de inicio fue 6.1 semanas. La mayoría de los casos se recuperaron después de la interrupción o reducción de la dosis, lo que ocurrió en el 6.9% y 2.5% de los pacientes, respectivamente. La proteinuria condujo a la interrupción permanente del tratamiento en el 0.6 % de los pacientes.

Falla e insuficiencia renal

En el estudio CDT, 5.0% de los pacientes desarrollaron falla renal y 1.9% desarrollaron insuficiencia renal (3.1% de los pacientes presentaron un evento de falla o insuficiencia renal Grado ≥ 3). En el grupo tratado con placebo, 0.8% de los pacientes desarrollaron falla o insuficiencia renal (0.8% fue Grado ≥ 3).

En el estudio de CCR, el 8.1% de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus desarrollo falla renal y el 3.2% desarrollo insuficiencia renal (9.7% de los pacientes tenía un evento de falla o insuficiencia renal Grado 3). En el grupo de monoterapia con everolimus, 2.0% de los pacientes desarrollaron falla renal (2.0% fue Grado 3).

En el estudio CHC, el 7.1% de los pacientes tratados con lenvatinib desarrollaron un evento de falla/insuficiencia renal. Las reacciones Grado 3 o mayores ocurrieron en 1.9% de pacientes tratados con lenvatinib.

Disfunción cardíaca

En el estudio CDT, se reportó disminución de la fracción de eyección/insuficiencia cardíaca en el 6.5% de los pacientes (1.5% fueron Grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib y 2.3% en el grupo tratado con placebo (ningún caso fue Grado ≥ 3).

En el estudio de CCR, se reportó disminución de la fracción de eyección/insuficiencia cardíaca en el 4.8% de los pacientes (3.2% fueron Grado ≥ 3) en el grupo tratado

con lenvatinib más everolimus y 4.0% en el grupo tratado con everolimus (2.0% fue Grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta el inicio de la disminución de la fracción de eyección y la insuficiencia cardíaca fue de 15.7 semanas (cualquier Grado) y de 32.8 semanas (Grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus.

En el estudio CHC, la disfunción cardíaca (incluida insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico e insuficiencia cardiopulmonar) se reportó en el 0.6% de los pacientes (0.4% fueron Grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En el estudio CDT, hubo un evento SEPR (Grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib y ningún caso en el grupo tratado con placebo.

En el estudio CCR, hubo un evento de SEPR (Grado 3) en el grupo tratado con lenvatinib, que ocurrió después de 18.4 semanas de tratamiento. No hubo reportes en los grupos de lenvatinib más everolimus o everolimus en monoterapia.

En el estudio CHC, hubo 1 evento SEPR (Grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib.

Entre los 1,823 pacientes tratados con lenvatinib monoterapia en los estudios clínicos, hubo 5 casos (0.3%) de SEPR (0.2% fueron Grado 3 o 4), todos se resolvieron después del tratamiento y/o la interrupción de la dosis, o la interrupción permanente.

Entre los 1,166 pacientes tratados con lenvatinib, hubo 4 casos (0.3%) de PRES (0.3% fue Grado 3 o 4), todos los casos se resolvieron después del tratamiento y / o la interrupción de la dosis, o la interrupción permanente.

Hepatotoxicidad

En el estudio CDT, las reacciones adversas relacionadas con hígado reportadas más comúnmente fueron hipoalbuminemia (9.6% lenvatinib frente a 1.5% placebo) y elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas, incluidos aumentos de alanina aminotransferasa (7.7% lenvatinib frente a 0 con placebo), aspartato aminotransferasa (6.9% lenvatinib frente a 1.5% con placebo) y bilirrubina en sangre (1.9% lenvatinib frente a 0 con placebo). El tiempo medio para el inicio de las reacciones hepáticas en pacientes tratados con lenvatinib fue 12.1 semanas. Las reacciones relacionadas con hígado Grado 3 o superior (incluido un caso de insuficiencia hepática Grado 5) ocurrieron en el 5.4% de los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con el 0.8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones relacionadas con hígado condujeron a interrupciones y reducciones de dosis en el 4.6% y 2.7% de los pacientes, respectivamente, y a interrupción permanente en el 0.4%.

En el estudio de CCR, las reacciones adversas relacionadas con hígado más comúnmente reportadas en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas, incluidos aumentos de alanina aminotransferasa (9.7%), aspartato aminotransferasa (4.8%), fosfatasa alcalina (4.8%) y bilirrubina sanguínea (3.2%). La mediana de tiempo hasta el inicio de los eventos hepáticos fue de 6.7 semanas (cualquier Grado) y de 14.2 semanas (Grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones relacionadas con hígado Grado 3 ocurrieron en 3.2% de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones relacionadas con hígado condujeron a interrupciones y reducciones de dosis en 1.6% y 1.6% de los pacientes, respectivamente, y a una interrupción permanente en el 3.2% de los pacientes.

De entre los 1,166 pacientes tratados con lenvatinib, hubo 3 casos (0.3%) de insuficiencia hepática, todos con un desenlace fatal. Uno ocurrió en un paciente sin metástasis hepática. También hubo un caso de hepatitis aguda en un paciente sin metástasis hepática.

En el estudio Fase 3 REFLECT, las reacciones adversas de hepatotoxicidad notificadas con mayor frecuencia fueron aumento de bilirrubina en sangre (14.9%), aumento de aspartato aminotransferasa (13.7%), aumento de alanina aminotransferasa (11.1%), hipoalbuminemia (9.2%), encefalopatía hepática (8.0%), aumento de gamma glutamiltransferasa (7.8%) y aumento de fosfatasa alcalina en sangre (6.7%). El tiempo medio para el inicio de las reacciones adversas de hepatotoxicidad fue 6.4 semanas. Reacciones de hepatotoxicidad \geq Grado 3 ocurrieron en 26.1% pacientes tratados con lenvatinib. La falla hepática (incluidos eventos fatales en 12 pacientes) ocurrió en 3.6% de los pacientes (todos eran \geq Grado 3). La encefalopatía hepática (incluidos eventos fatales en 4 pacientes) ocurrió en el 8.4% de los pacientes (5.5% eran \geq Grado 3). Hubo 17 (3.6%) muertes debido a eventos de hepatotoxicidad en el grupo de lenvatinib y 4 (0.8%) muertes en el grupo de sorafenib. Las reacciones adversas de hepatotoxicidad llevaron a interrupciones y reducciones de las dosis en el 12.2% y 7.4% de pacientes tratados con lenvatinib, respectivamente, y a la interrupción permanente del tratamiento en el 5.5%.

En los estudios clínicos en los que 1,327 pacientes recibieron monoterapia con lenvatinib en indicaciones distintas a CHC, se reportó insuficiencia hepática (incluidos eventos fatales) en 4 pacientes (0.3%), lesión hepática en 2 pacientes (0.2%), hepatitis aguda en 2 pacientes (0.2%) y lesión hepatocelular en 1 paciente (0.1%).

Tromboembolismo arterial

En el estudio CDT, fueron reportados eventos tromboembólicos arteriales en el 5.4% de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 2.3% de los pacientes del grupo tratado con placebo.

En el estudio de CCR, el 1.6% de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus reportaron eventos tromboembólicos arteriales. El tiempo de inicio fue de 69.6 semanas. En el grupo tratado con everolimus, el 6.0% de los pacientes reportaron un tromboembolismo arterial (4.0% fue Grado \geq 3).

Entre los 1,823 pacientes tratados con lenvatinib monoterapia, hubo 10 casos (0.5%) de tromboembolismos arteriales (5 casos de infarto de miocardio y 5 casos de accidente cerebrovascular) con un desenlace fatal.

Entre los 1,166 pacientes tratados con lenvatinib, hubo 5 casos (0.4%) de tromboembolismos arteriales (3 casos de infarto de miocardio y 2 casos de accidente cerebrovascular) con un desenlace fatal.

Hemorragia

En el estudio CDT, se reportó hemorragia en el 34.9% (1.9% Grado \geq 3) de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 18.3% (3.1% Grado \geq 3) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones que se produjeron con una incidencia de $>0.75\%$ por encima del grupo 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 tumoral intracraneal (0.8%).

En este estudio, hubo un caso de hemorragia intracraneal mortal entre los 16 pacientes que recibieron lenvatinib y tuvieron metástasis en SNC al inicio del estudio.

En el estudio de CCR, se reportó hemorragia en 38.7% (8.1% fue 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 desde el inicio 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 de 4.8% (hemorragia cerebral, hemorragia gástrica y hemartrosis). La interrupción debido a eventos hemorrágicos 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.

En el estudio CHC, se reportó hemorragia en 24.6% de los pacientes y 5.0% fue Grado ≥ 3 . Las reacciones Grado 3 se produjeron en 3.4%, reacciones Grado 4 en 0.2% y 7 pacientes (1.5%) tuvieron una reacción Grado 5 incluida hemorragia cerebral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia intestinal y hemorragia tumoral. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 11.9 semanas. Un evento de hemorragia llevó a la interrupción o reducción de la dosis en 3.2% y 0.8% pacientes, respectivamente y a la interrupción del tratamiento en el 1.7% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta la primera aparición en pacientes tratados con lenvatinib fue de 10.1 semanas. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con lenvatinib y placebo en las incidencias de reacciones graves (3.4% vs. 3.8%), reacciones que provocaron una interrupción prematura (1.1% vs 1.5%) o reacciones que provocaron una interrupción de la dosis (3.4%. vs. 3.8%) o reducción (0.4% vs. 0).

En los estudios clínicos en los que 1,327 pacientes recibieron monoterapia con lenvatinib en indicaciones distintas a CHC, se reportó hemorragia Grado 3 o mayor en el 2% de los pacientes, 3 pacientes (0.2%) presentaron hemorragia Grado 4 y 8 pacientes (0.6%) presentaron una reacción Grado 5, que incluye hemorragia arterial, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia intracraneal, hemorragia tumoral intracraneal, hematemesis, melena, hemoptisis y hemorragia tumoral.

Entre los 1.166 pacientes tratados con lenvatinib, se reportó hemorragia Grado 3 o mayor en el 2% de los pacientes, 3 pacientes (0.3%) tuvieron una hemorragia Grado 4 y 5 pacientes (0.4%) tuvieron una reacción Grado 5 que incluye hemorragia arterial, ictus hemorrágico, hemorragia tumoral intracraneal, hemoptisis y hemorragia tumoral.

Hipocalcemia

En el estudio CDT, se reportó hipocalcemia en 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 en pacientes tratados con lenvatinib fue de 11.1 semanas. Reacciones Grado 3 o 4 severas se produjeron en 5.0% de los pacientes tratados con lenvatinib frente a 0 pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reacciones se resolvieron después de tratamiento de apoyo, sin interrupción o reducción de dosis, que se produjo en 1.5% y 1.1% de los pacientes, respectivamente; 1 paciente con hipocalcemia Grado 4 suspendió el tratamiento de forma permanente.

En el estudio de CCR, se reportó hipocalcemia en 8.1% de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus (3.2% fue Grado ≥ 3) y 4.0% de los pacientes del grupo tratado con everolimus (ninguno fue Grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta el inicio 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 emergente del tratamiento Grado 4. Ninguno de los eventos de hipocalcemia requirió reducción o interrupción de la dosis, y ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la hipocalcemia.

En el estudio CHC, se reportó hipocalcemia en el 1.1% de los pacientes, con reacciones Grado 3 en el 0.4%. La interrupción de dosis de lenvatinib debido a hipocalcemia ocurrió en un sujeto (0.2%) y no hubo reducciones de dosis ni interrupciones.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

En el estudio CDT, se reportaron eventos de perforación gastrointestinal o fístula en 1.9% de los pacientes tratados con lenvatinib y en 0.8% de los pacientes del grupo placebo.

En el estudio CCR, el 1.6% de los casos de apendicitis perforada (Grado 3) ocurrió en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No se hubo reportes en los grupos tratados con lenvatinib o con everolimus.

En el estudio CHC, se reportaron eventos de perforación gastrointestinal o fístula en el 1.9% de los pacientes tratados con lenvatinib.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de lenvatinib se ha asociado con casos de fístulas, incluidas reacciones que causan la muerte. Reportes de fístulas que involucran áreas del cuerpo distintas a estómago o intestinos fueron observadas en varias indicaciones. Las reacciones se reportaron en varios puntos de tiempo durante el tratamiento, que van desde dos semanas hasta más de 1 año desde el inicio de lenvatinib, con una latencia media de aproximadamente 3 meses.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio CDT se reportó prolongación del intervalo QT/QTc en 8.8% de los pacientes tratados con lenvatinib y 1.5% de los pacientes del grupo placebo. La incidencia de prolongación del intervalo QT de más de 500 ms fue de 2% en pacientes tratados con lenvatinib comparado con ningún reporte en el grupo placebo.

En el estudio de CCR, se reportaron aumentos del intervalo QTc mayores de 60 ms en 11% de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La incidencia de intervalo QTc mayor a 500 ms fue de 6% en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No hubo reportes de prolongación del intervalo QTc mayor de 500 ms o aumentos superiores a 60 ms en el grupo tratado con everolimus.

En el estudio de CHC, se reportó una prolongación del intervalo QT/QTc en 6.9% de los pacientes tratados con lenvatinib. La incidencia de prolongación del intervalo QTcF mayor de 500 ms fue de 2.4%.

Elevación de hormona estimulante de la tiroides en sangre

En el estudio CDT, el 88% de todos los pacientes tenían un nivel basal de TSH menor o igual a 0.5 mU/l. En aquellos pacientes con una TSH normal al inicio, se

observó elevación del nivel de TSH superior de 0.5 mU/l después del inicio en el 57% de los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con el 14% de los pacientes tratados con placebo.

En el estudio de CCR, se observó hipotiroidismo en el 24% de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus y en 2% de los pacientes en el grupo tratado con everolimus. Todos los eventos de hipotiroidismo en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron Grado 1 o 2. En pacientes con una TSH normal al inicio, se observó una elevación del nivel de TSH después del inicio en el 60.5% de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron everolimus solo.

En el estudio CHC, el 89.6% de los pacientes tenía un nivel de TSH de referencia menor al límite superior normal. La elevación de TSH por encima del límite superior de lo normal se observó después del inicio del estudio en 69.6% de los pacientes tratados con lenvatinib.

Diarrea

En el estudio CDT, se reportó diarrea en 67.4% de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib (9.2% fue Grado ≥ 3) y en 16.8% de los pacientes del grupo placebo (ninguno fue Grado ≥ 3).

En el estudio de CCR, se reportó diarrea en 80.6% de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus (21.0% fue Grado ≥ 3) y 34.0% de los pacientes en el grupo tratado con everolimus (2.0% fue Grado ≥ 3). El tiempo medio de inicio 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 interrupción/reducción de la dosis y se repitió a pesar de la reducción de la dosis. La diarrea dio lugar a la interrupción en un paciente.

En el estudio CHC, se reportó diarrea en el 38.7% de los pacientes tratados con lenvatinib (4.2% fue Grado ≥ 3).

Población pediátrica

No se dispone de datos clínicos en esta población

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes con CDT, los pacientes ≥ 75 años de edad tenían más probabilidad de experimentar hipertensión arterial Grado 3 o 4, proteinuria, disminución de apetito y deshidratación.

En el estudio CCR hay datos limitados en pacientes ≥ 75 años de edad con CCR.

En CHC, los pacientes ≥ 75 años de edad tenían más probabilidad de experimentar hipertensión, proteinuria, disminución de apetito, astenia, deshidratación, mareos, malestar general, edema periférico, prurito y encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática ocurrió en más del doble de la incidencia en pacientes ≥ 75 años (17.2%) que en los < 75 años (7.1%). La encefalopatía hepática tendió a estar asociada con características adversas de la enfermedad al inicio del estudio o con el uso de medicamentos concomitantes. Los eventos tromboembólicos arteriales también ocurrieron con una mayor incidencia en este grupo de edad.

Género

En pacientes con CDT, las mujeres tenían una mayor incidencia de hipertensión arterial (incluida hipertensión arterial Grado 3 o 4), proteinuria y SEPP; mientras

que los hombres tenían una mayor incidencia de disminución de la fracción de eyección, perforación gastrointestinal y formación de fístulas.

En CHC, las mujeres tuvieron una mayor incidencia de hipertensión, fatiga, prolongación del QT en el electrocardiograma y alopecia. Los hombres tuvieron una incidencia más alta (26.5%) de disfonía que las mujeres (12.3%), disminución de peso y disminución de recuento de plaquetas. Los eventos de insuficiencia hepática se observaron solo en pacientes masculinos.

Raza

En pacientes con CDT, los pacientes asiáticos tuvieron mayor incidencia que los pacientes caucásicos de edema periférico, hipertensión arterial, fatiga, SEPP, proteinuria, trombocitopenia y aumento de la hormona estimulante de la tiroides.

En CCR hay datos limitados sobre pacientes asiáticos.

En CHC los pacientes asiáticos tuvieron una incidencia más alta que los pacientes caucásicos de proteinuria, disminución de cuenta de neutrófilos, disminución de cuenta de plaquetas, disminución de cuenta de leucocitos y síndrome EPP, mientras que los pacientes caucásicos tuvieron una mayor incidencia de fatiga, encefalopatía hepática, lesión renal aguda, ansiedad, astenia, náuseas, trombocitopenia y vómito.

Hipertensión arterial inicial

En CDT, los pacientes con hipertensión arterial inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, proteinuria, diarrea y deshidratación Grado 3 o 4, y experimentaron casos más graves de deshidratación, hipotensión, embolia pulmonar, derrame pleural maligno, fibrilación auricular y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómito).

En CCR, los pacientes con hipertensión arterial inicial tuvieron una mayor incidencia de deshidratación, fatiga e hipertensión arterial Grado 3 o 4.

Diabetes inicial

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

Insuficiencia hepática

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, astenia, fatiga e hipocalcemia Grado 3 o 4 en comparación con los pacientes con función hepática normal.

En CCR, hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática.

En CHC, los pacientes con una puntuación Child Pugh (CP) inicial de 6 (aproximadamente el 20% de los pacientes en el estudio REFLECT) tuvieron una mayor incidencia de disminución del apetito, fatiga, proteinuria, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática en comparación con los pacientes con una puntuación CP inicial de 5. Los eventos de hepatotoxicidad y de hemorragia también se produjeron con una mayor incidencia en la puntuación CP de 6 pacientes en comparación con una puntuación CP de 5 pacientes.

Insuficiencia renal

En CDT, los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, proteinuria, fatiga, estomatitis, edema periférico, trombocitopenia, deshidratación, electrocardiograma prolongado QT,

hipotiroidismo, hiponatremia, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre y neumonía Grado 3 o 4 en comparación con sujetos con función renal normal. Estos pacientes también tuvieron una mayor incidencia de reacciones renales y una tendencia hacia una mayor incidencia de reacciones hepáticas.

En CCR, los pacientes con insuficiencia renal inicial tuvieron una mayor incidencia de fatiga Grado 3.

En CHC, los pacientes con insuficiencia renal inicial mostraron una incidencia mayor de fatiga, hipotiroidismo, deshidratación, diarrea, disminución del apetito, proteinuria y encefalopatía hepática. Estos pacientes también presentaron una mayor incidencia de reacciones renales y eventos tromboembólicos arteriales.

Pacientes con un peso corporal <60 kg

En CDT, los pacientes con peso corporal bajo (<60 kg) tuvieron una mayor incidencia de SEPP, proteinuria, hipocalcemia e hiponatremia Grado 3 o 4 y una tendencia a una mayor incidencia de disminución de apetito Grado 3 o 4. Hay datos limitados en pacientes con peso corporal <60 kg en CCR.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

Quimioterapia

La administración concomitante de lenvatinib, carboplatino y paclitaxel no tiene un impacto significativo sobre la farmacocinética de ninguno de estos tres fármacos.

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4

Un estudio clínico de interacción farmacológica en pacientes con cáncer mostró que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4 y P-gp) no se alteraron en presencia de lenvatinib. Por lo tanto, no se espera una interacción farmacológica significativa entre lenvatinib y otros sustratos de CYP3A4 / P-gp.

Anticonceptivos orales

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, incremento de bilirrubina, de AST, ALT, GGT, incremento de creatinina y urea, incremento de hormona estimulante de tiroides, anemia, trombocitopenia, linfopenia y proteinuria

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas (hasta 39 semanas), lenvatinib produjo cambios toxicológicos en varios órganos y tejidos relacionados con los efectos farmacológicos esperados de lenvatinib incluidos glomerulopatía, hipocelularidad testicular, atresia folicular ovárica, cambios gastrointestinales, cambios óseos, cambios en las glándulas suprarrenales (ratas y perros) y lesiones arteriales (necrosis fibrinoide arterial, degeneración medial o hemorragia) en ratas, perros y monos *cinomolgus*. Se observaron también concentraciones elevadas de transaminasas asociadas a signos de hepatotoxicidad en ratas, perros y monos. Se observó reversibilidad de los cambios toxicológicos al final del periodo de recuperación de 4 semanas en todas las especies animales investigadas.

Genotoxicidad

Lenvatinib no fue genotóxico.

Carcinogenicidad

No han sido realizados estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se observaron cambios testiculares (hipocelularidad del epitelio seminífero) y cambios en ovarios (atresia folicular) en los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales a exposiciones de 11 a 15 veces (rata) y de 0.6 a 7 veces (monos) la exposición clínica prevista (basada en el ABC) a la dosis máxima tolerada en 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 ABC) 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/m^2) a la dosis máxima tolerada en humanos. Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial 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 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 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 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 ratas jóvenes a 10 mg/kg que en ratas adultas que recibieron la misma dosis. Se observó 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 ratas jóvenes.

Fertilidad

Se desconocen los efectos en humanos. Sin embargo, se ha observado toxicidad testicular y ovárica en ratas, perros y monos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

El tratamiento con lenvatinib debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

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

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

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 náuseas, vómito y diarrea. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal

POSOLOGÍA

CÁNCER DE CÉLULAS RENALES (CCR)

La dosis diaria 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. Las dosis diarias de lenvatinib y, en caso necesario, de everolimus se deben modificar según corresponda de acuerdo con el plan de control de dosis/toxicidad.

Ajuste de dosis

El manejo de alguna de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, ajuste o suspensión de la terapia con lenvatinib o de la combinación. Las reacciones adversas leves a moderadas (Grado 1 o 2) generalmente no garantizan la interrupción de lenvatinib o de la combinación, a menos que sea intolerable para el paciente a pesar del manejo óptimo. Las reacciones adversas severas (Grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o la combinación hasta la mejora de la reacción a Grado 0-1 o al valor inicial.

Para toxicidades que se piense que están asociadas a lenvatinib (Tabla 6), hasta la resolución/mejoría de la reacción adversa, a Grado 0-1 o al valor inicial, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib, como se sugiere en la Tabla 7.

Para toxicidades que se piensa están relacionadas con everolimus, el tratamiento se debe interrumpir, reducir a una dosis diaria alterna o suspender, (ver Información para prescribir de everolimus para más información sobre reacciones adversas específicas).

Para toxicidades que se cree están relacionadas tanto con lenvatinib como everolimus, se debe reducir la dosis de lenvatinib (ver Tabla 7) antes de reducir la de everolimus.

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones adversas potencialmente mortales (Grado 4) con excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso se deben tratar como reacciones graves (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).

Tabla 6. Reacciones Adversas que requieren la modificación de la dosis de lenvatinib

Reacción adversa	Gravedad	Medida	Reducir la dosis y reanudar lenvatinib
Hipertensión arterial	Grado 3 (a pesar del tratamiento antihipertensivo óptimo)	Interrumpir	Remite a grado 0,1 o 2. Ver guía detallada Tabla 2
	Grado 4	Suspender	No reanudar
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 al valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a Grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
SEPR/SLPR	Cualquier grado	Interrumpir	Considerar reanudar a una dosis reducida si remite a Grado 0-1
Hepatotoxicidad	Grado 3	Interrumpir	Remite a Grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Tromboembolismo arterial	Cualquier grado	Suspender	No reanudar
Hemorragia	Grado 3	Interrumpir	Remite a Grado 0-1
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Perforación gastrointestinal y formación de fistulas	Grado 3	Interrumpir	Remite a Grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fístula no gastrointestinal	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del intervalo QT	>500 ms	Interrumpir	Remite a <480 ms o al valor inicial
Diarrea	Grado 3	Interrumpir	Remite a Grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4 (a pesar del tratamiento médico)	Suspender	No reanudar

* Las anomalías de laboratorio Grado 4 que no se consideren potencialmente mortales pueden tratarse como reacciones adversas graves (Grado 3).

Tabla 7. Modificaciones de Dosis a partir de la Dosis Diaria Recomendada (CCR)^a

Nivel de Dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	18 mg por vía oral una vez al día	Una cápsula de 10 mg más dos cápsulas de 4 mg
Primera reducción de la dosis	14 mg por vía oral una vez al día	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Segunda reducción de la dosis	10 mg por vía oral una vez al día	Una cápsula de 10 mg
Tercera reducción de la dosis	8 mg por vía oral una vez al día*	Dos cápsulas de 4 mg

* Se dispone de datos limitados para dosis inferiores a 8 mg.

CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES (CDT)

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 se modificará según necesidad de acuerdo al plan de manejo de dosis/toxicidad.

Ajuste y suspensión de dosis para CDT

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir interrupción, ajuste o suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (Grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (Grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib hasta que mejoren a Grado 0-1 o valor inicial.

En cuanto a las toxicidades asociadas a lenvatinib (ver Tabla 10), tras la remisión/mejoría de una reacción adversa a Grado 0-1 o valor inicial, se reanudará el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 8.

Tabla 8. Modificaciones de dosis a partir de la Dosis Diaria Recomendada (CDT) ^a		
Nivel de Dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg por vía oral una vez al día	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de dosis	20 mg por vía oral una vez al día	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de dosis	14 mg por vía oral una vez al día	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de dosis	10 mg por vía oral una vez al día	Una cápsula de 10 mg

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

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

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

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 de <60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de ≥60 kg. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento. La dosis diaria se debe modificar, cuando sea necesario, de acuerdo al plan de control de la toxicidad/dosis.

Ajustes y suspensión de dosis para CHC

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir interrupción, ajuste o suspensión del tratamiento con lenvatinib. En general, las reacciones adversas de leves a moderadas (Grado 1 o 2) no precisan la interrupción de lenvatinib, salvo que el paciente no las tolere a pesar de la administración de un tratamiento óptimo. La tabla 9 proporciona detalles para la supervisión, ajuste de dosis o suspensión.

Tabla 9. Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CHC

Dosis inicial	≥60 kg PC 12 mg (tres cápsulas de 4 mg por vía oral una vez al día)	<60 kg PC 8 mg (dos cápsulas de 4 mg por vía oral una vez al día)	
Toxicidades persistentes e intolerables de Grado 2 o Grado 3ª			
Reacción adversa	Modificación	Dosis ajustadas ^b (≥60 kg PC)	Dosis ajustadas ^b (<60 kg PC)
Primera aparición ^c	Interrumpir hasta que remita a Grado 0-1 o valor inicial ^d	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) por vía oral una vez al día	4 mg (una cápsula de 4 mg) por vía oral una vez al día
Segunda aparición (misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a Grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) por vía oral una vez al día	4 mg (una cápsula de 4 mg) por vía oral días alternos
Tercera aparición (misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a Grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) por vía oral días alternos	Suspender

Toxicidades potencialmente mortales (Grado 4): Suspender^a
^aIniciar tratamiento médico para náuseas, vómitos o diarrea antes de la interrupción o reducción de dosis.
^bReducir dosis sucesivamente según el nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg días alternos).
^cToxicidad hematológica o proteinuria; no es necesario ajuste de dosis en la primera aparición.
^dPara la toxicidad hematológica, se puede reiniciar la administración cuando remita a Grado 2; proteinuria, cuando remita a menos de 2 g/24 horas
^eExcluidas anomalías de laboratorio no potencialmente mortales, que se deben tratar como Grado 3.

Los Grados se basan en los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. (NCI).

Tabla 10. Reacciones adversas que precisan modificación de dosis de lenvatinib en pacientes con CDT o CHC

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
	Grado 4	Suspender	No reanudar
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 al valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a Grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
SEPR/SLPR	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 al 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 al 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 al valor inicial
Diarrea	Grado 3	Interrumpir	Remite a Grado 0-1 o al 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 (Grado 3).

POBLACIONES ESPECIALES

CCR

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en base a la edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes ≥75 años de edad.

CDT

Los pacientes ≥75 años, de origen asiático, con enfermedades concomitantes (p.ej., hipertensión arterial e insuficiencia renal o hepática) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib. Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia renal o hepática grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg para que luego se pueda ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

CHC

Los pacientes ≥ 75 años, de raza blanca o sexo femenino o con insuficiencia hepática inicial (con una puntuación de Child Pugh A de 6 frente a una puntuación de 5) parecen haber reducido su tolerabilidad a lenvatinib.

Los pacientes con CHC que no tengan insuficiencia hepática moderada o grave ni alteración renal grave deben iniciar el tratamiento a una dosis inicial recomendada de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) para un peso corporal < 60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) para un peso corporal ≥ 60 kg, tras lo cual la dosis se debe ajustar todavía más según la tolerabilidad individual.

PACIENTES CON HIPERTENSIÓN

La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y se debe monitorear regularmente durante el tratamiento.

CDT

Cuando sea necesario, manejar la hipertensión como se recomienda en la Tabla 4

PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

CCR

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis inicial del tratamiento combinado en función de la actividad hepática en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis inicial recomendada de lenvatinib es 10 mg una vez al día en combinación con la dosis de everolimus recomendada para pacientes con insuficiencia hepática grave en la ficha técnica de everolimus. Puede que sea necesario ajuste de dosis en base a la tolerabilidad individual. El tratamiento combinado se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo.

CDT

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad hepática en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis inicial recomendada es 14 mg una vez al día. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

CHC

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 (Child-Pugh A). Los datos disponibles están limitados no permiten una recomendación de dosis para los pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). En estos pacientes se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general. No se ha estudiado lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) y no se recomienda utilizarlo en estos pacientes.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

CCR

No se requieren ajustes de dosis con base en la función renal en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es 10 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes de dosis en base a la tolerabilidad individual. No se estudió a pacientes con enfermedad renal terminal, por lo tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.

CDT

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 14 mg una vez al día. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.

CHC

No se requieren ajustes de dosis según la función renal de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos disponibles no permiten una recomendación de dosis para pacientes con CHC insuficiencia renal grave.

POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA

No es necesario ajustar la dosis inicial en base a la 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 la seguridad y eficacia de lenvatinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles.

RAZA

No es necesario ajustar la dosis inicial en base a la raza. Se dispone de datos limitados sobre su uso en pacientes que no sean de raza blanca o asiática.

PESO CORPORAL INFERIOR A 60 KG

No es necesario ajustar la dosis inicial en base al peso corporal. Se dispone de datos limitados en pacientes con CCR con un peso corporal inferior a 60 kg.

PACIENTES CON UN ESTADO FUNCIONAL ALTO SEGÚN ECOG

Los pacientes con estado funcional 2 o mayor según ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] fueron excluidos del estudio de CCR. No se ha evaluado el perfil riesgo/beneficio en estos pacientes.

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Lenvatinib se administra por vía oral. Las cápsulas deben tomarse a la misma hora cada día con o sin alimentos. Las cápsulas de lenvatinib se deben deglutir enteras con agua. Las cápsulas no se deben abrir para evitar la exposición repetida al contenido de la cápsula.

De forma alternativa, se pueden adicionar las cápsulas de lenvatinib sin romper, ni triturar a una cucharada de agua o jugo de manzana en un vaso pequeño para obtener una suspensión. Dejar las cápsulas en el líquido durante al menos 10 minutos y agitar por al menos 3 minutos para que se disuelva la cubierta de las cápsulas. Beber la suspensión. Después de beberla, añadir la misma cantidad de agua o jugo de manzana (una cucharada) al vaso, y mezclar unas cuantas veces. Tomar el líquido adicional.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Las dosis más altas de lenvatinib clínicamente analizadas fueron 32 mg y 40 mg al día. En los estudios 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 notificado también casos de sobredosis con lenvatinib con administraciones únicas de 6 a 10 veces la dosis diaria recomendada. Estos casos se asociaron a reacciones adversas compatibles con el perfil de seguridad conocido de lenvatinib (es decir, insuficiencia cardíaca y renal), o no presentaron reacciones adversas.

Síntomas y Tratamiento

No hay un antídoto específico para la sobredosis con lenvatinib. En caso de sospecha de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar los cuidados de apoyo si es necesario.

15. PRESENTACIÓN

Caja con 30 cápsulas de 4 mg o 10 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese la caja bien cerrada. Conservar en el envase burbuja original para protegerlo de la humedad.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento debe ser prescrito por médicos especialistas.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

EISAI Inc,
6611 Tributary Street
Baltimore, Maryland 21223
EUA

Representante Legal:

Eisai Laboratorios, S. de R.L. de C.V.

Lago Alberto 319, Piso 5 Int. 501-A

Col. Granada, C.P. 11520

Miguel Hidalgo

Ciudad de México, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

005M2018 SSA IV

Referencia:

Lenvixi-IPPA-24May2019-193300415U0035-20Abr2020.



LENVIXI® es una marca registrada usada por Eisai Laboratorios S. de R.L. de C.V. bajo licencia de Eisai R&D Management Co., Ltd.

Código CRC: **LEN751-21.**

Aviso COFEPRIS No. **213300202C9525.**

