FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lenvatinib Accord 4 mg cápsulas duras EFG
Lenvatinib Accord 10 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lenvatinib Accord 4 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 4 mg de besilato de lenvatinib equivalente a 4 mg de lenvatinib.

Lenvatinib Accord 10 mg cápsulas duras EFG
Cada cápsula dura contiene 10 mg de besilato de lenvatinib equivalente a 10 mg de lenvatinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Lenvatinib Accord 4 mg cápsulas duras EFG
Cápsula dura (aproximadamente 14,3 mm) con cuerpo opaco caramelo y tapa opaca caramelo, impreso con "'L7VB'" sobre "'4'".

Lenvatinib Accord 10 mg cápsulas duras EFG
Cápsula dura (aproximadamente 14,3 mm) con cuerpo opaco amarillo intenso y tapa opaca caramelo, impreso con "'L7VB'" sobre "'10'".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)
Lenvatinib Accord como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI).

Carcinoma hepatocelular (CHC)
Lenvatinib Accord como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable que no han recibido tratamiento sistémico previo (ver sección 5.1).

Cáncer endometrial (CE)
Lenvatinib Accord en combinación con pembrolizumab está indicado para el tratamiento de mujeres adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado o recurrente en progresión, o después de haber recibido un tratamiento previo con terapia con platino en cualquier fase y que no son aptos para un tratamiento curativo mediante cirugía o radiación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

4.2. Posología y forma de administración

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

Con objeto de evitar la interrupción del tratamiento con lenvatinib o la reducción de la dosis, se debe administrar previamente algún tratamiento o terapia para evitar las náuseas, los vómitos y la diarrea. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Posología

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.

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 control de la dosis/toxicidad.

Ajuste y suspensión de dosis para CDT

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib (ver sección 4.4). Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., 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 (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib hasta que mejoren a grado 0 a 1 o valor inicial.

En cuanto a las toxicidades asociadas a lenvatinib (ver Tabla 4), tras la remisión/mejoría de una reacción adversa a grado 0 a 1 o valor inicial, se reanudará el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CDT[a]

Nivel de dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de dosis	10 mg una vez al día por vía oral	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 (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como graves (p. ej., grado 3).

Carcinoma hepatocelular

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 de dosis y suspensión para CHC

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. En general, las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., 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. En la Tabla 4, se proporciona información sobre la toxicidad de lenvatinib. La Tabla 2 proporciona detalles para la supervisión, ajuste de dosis o suspensión.

Tabla 2. 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 una vez al día por vía oral)**	**<60 kg PC 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)**
Toxicidades persistentes e intolerables de grado 2 o grado 3[a]			
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) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
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) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) días alternos por vía oral
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) días alternos por vía oral	Suspender
Toxicidades potencialmente mortales (grado 4): Suspender[e]			
[a]: Iniciar tratamiento médico para náuseas, vómitos o diarrea antes de la interrupción o reducción de dosis. [b]: Reducir dosis sucesivamente según el nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg días alternos). [c]: Toxicidad hematológica o proteinuria: no es necesario ajuste de dosis en la primera aparición. [d]: Para la toxicidad hematológica, se puede reiniciar la administración cuando remita a grado 2; proteinuria, cuando remita a menos de 2 g/24 horas. [e]: Excluidas 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).

Cáncer endometrial (CE)

La dosis recomendada de Lenvatinib Accord es 20 mg por vía oral una vez al día, en tratamiento combinado con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos, hasta que la toxicidad no sea tolerable o según la evolución de la enfermedad (ver sección 5.1).

Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre la posología y la forma de administración.

Ajuste de dosis y suspension para el CE

En la Tabla 4, se proporciona información sobre la toxicidad de lenvatinib. Cuando se administre Lenvatinib Accord en combinación con pembrolizumab, el tratamiento con Lenvatinib Accord debe interrumpirse o suspenderse, o la dosis debe reducirse según corresponda (ver Tabla 3). Suspenda

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

temporalmente o retire el tratamiento con pembrolizumab según las indicaciones de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab. No se recomienda reducir la dosis de pembrolizumab.

Tabla 3. Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CE[a]		
Dosis inicial en combinación con pembrolizumab		20 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 10 mg)
Toxicidades persistentes e intolerables de grado 2 o grado 3[a]		
Reacción adversa	**Modificación**	**Dosis ajustada**
Primera aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 o valor inicial	14 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg + una cápsula de 4 mg)
Segunda aparición (misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 o valor inicial	10 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg)
Tercera aparición (misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 o valor inicial	8 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 4 mg)
Toxicidades potencialmente mortales (grado 4): Suspender[b]		
[a]: Se dispone de datos limitados para dosis inferiores a 8 mg. [b]: El tratamiento debe suspenderse en el caso de que aparezcan reacciones potencialmente mortales (p. ej., de grado 4), con la excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, que pueden tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).		

Tabla 4. Reacciones adversas que precisan la modificación de la dosis de lenvatinib			
Reacción adversa	**Gravedad**	**Acción**	**Reducir la dosis y reanudar lenvatinib**
Hipertensión	Grado 3 (a pesar del tratamiento antihipertensor óptimo)	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o 2. Ver instrucciones detalladas en la Tabla 5 de la sección 4.4
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Proteinuria	≥2 g/24 horas	Interrumpir	Remite a menos de 2g/24 horas
Síndrome nefrótico	-------	Suspender	No reanudar
Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardiaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (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 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 4. Reacciones adversas que precisan la modificación de la dosis de lenvatinib			
Reacción adversa	**Gravedad**	**Acción**	**Reducir la dosis y reanudar lenvatinib**
			valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fístula no GI	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del intervalo QT	>500 ms	Interrumpir	Remite a <480 ms o valor inicial
Diarrea	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4 (a pesar del tratamiento médico)	Suspender	No reanudar
* Las anomalías de laboratorio de grado 4 que no se consideren potencialmente mortales pueden tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).			

Poblaciones especiales

CDT

Los pacientes ≥75 años de edad, 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 (ver sección 4.8). Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia renal o hepática grave (ver a continuación), 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 edad, de raza blanca o sexo femenino o con peor 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 deberían 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 arterial

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe vigilarse periódicamente durante el tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes con insuficiencia hepática

CDT

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada 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. Consultar también la sección 4.8.

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 (clase A de Child-Pugh). Los datos disponibles tan limitados no permiten una recomendación de dosis para los pacientes con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

CHC con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). En estos pacientes se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general (ver las secciones 4.4 y 5.2). No se ha estudiado lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se recomienda utilizarlo en estos pacientes.

CE

Los datos sobre el tratamiento combinado de lenvatinib con pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. No se requieren ajustes de dosis del tratamiento combinado según la función hepática en aquellos pacientes que tenían insuficiencia hepática leve (clase A de Child- Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Se recomienda una dosis inicial de lenvatinib de 10 mg una vez al día por vía oral para los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre la posología y la forma de administración para pacientes con insuficiencia hepática. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

Pacientes con insuficiencia renal

CDT

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 14 mg una 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 (ver sección 4.8).

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.

CE

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre la posología y la forma de administración para pacientes con insuficiencia renal. 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.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes ≥75 años de edad (consultar la sección 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.
Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales (ver sección 5.3).

Raza

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de raza (ver sección 5.2). Se dispone de datos limitados sobre su uso en pacientes que no sean de raza blanca o asiática (consultar la sección 4.8).

Forma de administración

Lenvatinib se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar todos los días a la misma hora aproximadamente, con o sin alimentos (ver sección 5.2). Los cuidadores no deben abrir la cápsula para evitar la exposición repetida al contenido de la cápsula.

Las cápsulas de lenvatinib se pueden tragar enteras con agua. En pacientes con dificultad para tragar, se deben utilizar otros medicamentos que contengan lenvatinib.

Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de pembrolizumab para obtener información sobre el tratamiento combinado con pembrolizumab.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipertensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección 4.8). La tensión arterial (TA) debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensor durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han notificado complicaciones graves de hipertensión arterial no controlada, incluida la disección aórtica. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA (tensión arterial) elevada. La TA debe vigilarse tras una semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes. La elección del tratamiento antihipertensivo debe personalizarse conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los sujetos previamente normotensos, se debe comenzar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe TA elevada. En el caso de los pacientes que ya tomen medicamentos antihipertensivos, se puede aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo que tome, si procede, o se debe añadir uno o más antihipertensivos de una clase diferente del antihipertensivo que esté tomando. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión arterial debe realizarse conforme a las recomendaciones de la Tabla 5.

Tabla 5. Control recomendado de la hipertensión arterial	
Nivel de tensión arterial (TA)	**Acción recomendada**
TA sistólica ≥140 mmHg hasta <160 mmHg o TA diastólica ≥90 mmHg hasta <100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre o Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	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 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida (ver sección 4.2)
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.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Proteinuria

Se han notificado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección 4.8). La proteinuria debe vigilarse periódicamente. Si se detecta proteinuria ≥2+ en tira reactiva de orina, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2). Se han notificado casos de síndrome nefrótico en pacientes que usan lenvatinib. Se debe suspender lenvatinib en caso de síndrome nefrótico.

Hepatotoxicidad

En CDT, las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib son: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina en sangre. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda (<1 %; ver sección 4.8) en pacientes con CDT 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 ensayo REFLECT, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el hígado que incluyen encefalopatía hepática e insuficiencia hepática (incluidas reacciones mortales) con una frecuencia superior (ver sección 4.8) frente a los pacientes tratados con sorafenib. Los pacientes más con deterioro hepático peor y/o carga de tumor hepático mayor en el inicio tendrán mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hepática e insuficiencia hepática. Además, la encefalopatía hepática se produjo con mayor frecuencia en pacientes de 75 años de edad o más. Aproximadamente, la mitad de los acontecimientos de insuficiencia hepática y un tercio de los acontecimientos de encefalopatía hepática se notificaron en pacientes con evolución de la enfermedad.

Los datos en pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) son muy limitados y, en la actualidad, no existen datos disponibles en pacientes con CHC con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Como lenvatinib se elimina de forma principal por metabolismo hepático, se espera un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En el caso del CE, las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab son: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis (<1 %; ver sección 4.8) en pacientes con CE tratados con lenvatinib y pembrolizumab.

Se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver las secciones 4.2 y 5.2). Las pruebas de la función hepática se deben controlar antes

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, a posteriori, una vez al mes mientras dure el tratamiento. En pacientes con CHC se debe supervisar el empeoramiento de la función hepática que incluye la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

Disfunción e insuficiencia renal

Se han notificado casos de disfunción renal e insuficiencia renal en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8). El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción renal o insuficiencia renal. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib debe ajustarse (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Diarrea

Se han notificado con frecuencia casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente se produce en las primeras fases del tratamiento (ver sección 4.8). Se debe iniciar el tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea de grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico.

Disfunción cardíaca

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca (<1 %) y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier síntoma o signo clínico de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

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

Se han notificado casos de SEPR, también conocido como SLPR, en pacientes tratados con lenvatinib (<1 %; ver sección 4.8). El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefaleas, crisis epilépticas, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión arterial de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SEPR. Se deben tomar las medidas adecuadas para controlar la tensión arterial (ver sección 4.4). En los pacientes con signos o síntomas de SEPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

Tromboembolia arterial

Se han notificado casos de tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8). Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido una tromboembolia arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe suspender lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.

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 (ver la sección 4.6). Se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos hormonales.

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Hemorragia

Han ocurrido casos de hemorragia grave asociada a los tumores, incluidos acontecimientos hemorrágicos mortales, en los ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.8). En la vigilancia poscomercialización, se observaron con más frecuencia hemorragias graves y mortales en la arteria carótida en los pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) u otros tipos de tumores. Se debe tener en cuenta el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con lenvatinib. Han ocurrido algunos casos de hemorragia secundaria a la reducción del tamaño del tumor y a la formación de fístulas, p. ej., fístulas traqueoesofágicas. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos del cerebro (p. ej., traqueales, intraabdominales, pulmonares). Se ha notificado un caso de hemorragia hepática de origen tumoral en un paciente con HCH.

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

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2, Tabla 3).

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fístulas en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8). En la mayoría de los casos, la perforación gastrointestinal o las fístulas se produjeron en pacientes con factores de riesgo como, por ejemplo, radioterapia o cirugía previas. En caso de una perforación gastrointestinal o fístula, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

Fístula no gastrointestinal

Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir tratamiento con lenvatinib. En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se observaron casos de formación o crecimiento de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos (p. ej., fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se han notificado casos de neumotórax con o sin indicios claros de fístula broncopleural. Algunas notificaciones de fístula y neumotórax se produjeron en asociación con regresión del tumor o necrosis. La radioterapia y la cirugía previas pueden ser factores de riesgo contribuyentes. Las metástasis de pulmón también pueden aumentar el riesgo de neumotórax. No se debe iniciar el tratamiento con lenvatinib en pacientes con fístulas a fin de evitar que empeoren, y se debe suspender el tratamiento con lenvatinib de manera definitiva en pacientes con afectación esofágica o traqueobronquial y con cualquier fístula de grado 4 (ver sección 4.2). Se dispone de información limitada relativa al uso de la interrupción o reducción de la dosis en el tratamiento de otros acontecimientos, aunque en algunos casos se observó un empeoramiento y se debe tener precaución. Al igual que otros agentes de la misma clase, lenvatinib puede afectar negativamente al proceso de curación de las heridas.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en pacientes tratados con lenvatinib que en pacientes tratados con placebo (ver sección 4.8). Se deben vigilar los electrocardiogramas en el inicio y de forma periódica durante el tratamiento de todos los pacientes, prestando particular atención a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. Se debe suspender el tratamiento con lenvatinib en caso de presentar prolongación del intervalo QT >500 ms. Se debe reanudar

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

el tratamiento con lenvatinib a una dosis reducida cuando la prolongación del intervalo QTc haya remitido a <480 ms o al valor inicial.

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

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

Se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8). Se debe vigilar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el mismo. El hipotiroidismo se debe tratar según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo.

Lenvatinib afecta al tratamiento supresor exógeno de la TSH (ver sección 4.8). Se deben controlar regularmente los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y, cuando sea necesario, debe ajustarse la administración de la hormona tiroidea para alcanzar los niveles de TSH adecuados, de acuerdo con la necesidad terapéutica de los pacientes.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se han efectuado estudios formales sobre el efecto de lenvatinib sobre la alteración de las heridas. Se ha informado de alteración de la cicatrización de las heridas en pacientes que recibían lenvatinib. Se debe considerar su suspensión temporal en pacientes que se sometan a una cirugía mayor. La experiencia clínica respecto del tiempo para reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor es limitada. Por tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor se debe basar en el criterio clínico para una cicatrización de las heridas adecuada.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron algunos casos en pacientes que habían recibido previamente, o que estaban recibiendo de forma concomitante tratamiento con terapia ósea antirreabsortiva u otros inhibidores de la angiogénesis, como el bevacizumab, los inhibidores de las tirosina-cinasas (ITC) o los inhibidores de la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR). Por tanto, se debe prestar una atención especial cuando se utilice lenvatinib de manera simultánea o secuencial con la terapia antirreabsortiva u otros inhibidores de la angiogénesis.

Los procedimientos dentales invasivos constituyen un factor de riesgo identificado. Antes de comenzar el tratamiento con lenvatinib, se debe considerar la realización de un examen dental y de un reconocimiento odontológico adecuado y preventivo. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.8).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Lenvatinib puede provocar SLT, que puede ser mortal. Los factores de riesgo de SLT incluyen entre otros, elevada carga tumoral, deterioro renal preexistente y deshidratación. Se deberá vigilar estrechamente a estos pacientes y tratarlos según las indicaciones clínicas, y debe evaluarse la necesidad de realizar una hidratación profiláctica.

Poblaciones especiales

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Se dispone de datos limitados para los pacientes que no sean de raza blanca o asiática y para pacientes ≥75 años de edad. Lenvatinib debe administrase con precaución en dichos pacientes debido a la reducida tolerabilidad de lenvatinib en los pacientes asiáticos y de edad avanzada (ver sección 4.8).

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

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, esto es, esencialmente "libre de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

Quimioterapia

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

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos

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

Anticonceptivos orales
Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera (ver sección 4.6).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes tras finalizar el tratamiento. Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de lenvatinib en mujeres embarazadas. Lenvatinib fue embriotóxico y teratogénico cuando se administró a ratas y conejos (ver sección 5.3).

No debe utilizarse lenvatinib durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y tras considerar detenidamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Lactancia

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche materna. En las ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede descartar el riesgo en recién nacidos o lactantes y, por tanto, lenvatinib está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se desconocen los efectos en los humanos. No obstante, se ha observado toxicidad testicular y ovárica en ratas, perros y monos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

CDT

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (presentes en ≥30 % de los pacientes) son hipertensión arterial (68,6 %), diarrea (62,8 %), disminución del apetito (51,5 %), pérdida de peso (49,1 %), fatiga (45,8 %), náuseas (44,5 %), proteinuria (36,9 %), estomatitis (35,8 %), vómitos (34,5 %), disfonía (34,1 %), cefalea (34,1 %) y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (32,7 %). La hipertensión arterial y la proteinuria tienden a ocurrir al principio del tratamiento con lenvatinib (ver las secciones 4.4 y 4.8). La mayoría de las reacciones adversas de grado 3 o 4 se producen durante los primeros 6 meses de tratamiento, salvo la diarrea que se presenta durante todo el tratamiento y la pérdida de peso que tiende a acumularse a medida que pasa el tiempo.

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

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

CHC

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (en ≥30 % de pacientes) son hipertensión arterial (44,0 %), diarrea (38,1 %), apetito disminuido (34,9 %), fatiga (30,6 %), y pérdida de peso (30,4 %).

Las reacciones adversas más graves fueron insuficiencia hepática (2,8 %), encefalopatía hepática (4,6 %), hemorragia de varices esofágicas (1,4 %), hemorragia cerebral (0,6 %), acontecimientos tromboembólicos arteriales (2,0 %) que incluyen infarto de miocardio (0,8 %), infarto cerebral (0,4 %) y accidente cerebrovascular (0,4 %) y acontecimientos de insuficiencia/deterioro renales (1,4 %). Hubo una mayor incidencia de disminución del recuento de neutrófilos en pacientes con CHC (8,7 % a los que se administra

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

lenvatinib frente a otros tumores que no son CHC (1,4 %)), no asociada a infección, sepsis o peritonitis bacteriana.

En 496 pacientes con CHC, la modificación de dosis (interrupción o reducción) y la suspensión 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 ≥5 % de los pacientes) fueron apetito disminuido, 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.

CE

La seguridad de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se ha evaluado en 530 pacientes con CE avanzado tratados con 20 mg de lenvatinib una vez al día y 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (presentes en ≥20 % de los pacientes) fueron hipertensión arterial (63 %), diarrea (57 %), hipotiroidismo (56 %), náuseas (51 %), apetito disminuido (47 %), vómitos (39 %), fatiga (38 %), pérdida de peso (35 %), artralgia (33 %), proteinuria (29%), estreñimiento (27 %), cefalea (27 %), infección de las vías urinarias (27 %), disfonía (25%), dolor abdominal (23%), astenia (23%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (23 %), estomatitis (23 %), anemia (22%) e hipomagnesemia (20 %).

Las reacciones adversas graves (superiores a grado 3) más frecuentes (presentes en >5 % de los pacientes) fueron hipertensión arterial (37,2 %), pérdida de peso (9,1 %), diarrea (8,1 %), aumento de lipasa (7,7 %), apetito disminuido (6,4 %), astenia (6 %), fatiga (6 %), hipocalemia (5,7 %), anemia (5,3 %) y proteinuria (5,1 %).

El tratamiento con lenvatinib se suspendió en el 30,6 % de los pacientes y el tratamiento combinado con lenvatinib y pembrolizumab en el 15,3 % de los pacientes debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes (presentes en ≥1 % de los pacientes) que provocaron la suspensión del tratamiento con lenvatinib fueron hipertensión (1,9 %), diarrea (1,3 %), astenia (1,3 %), apetito disminuido (1,3%), proteinuria (1,3%) y pérdida de peso (1,1%).

La interrupción de la dosis de lenvatinib por una reacción adversa ocurrió en el 63,2 % de los pacientes. La interrupción de la dosis de lenvatinib y pembrolizumab por una reacción adversa ocurrió en el 34,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (presentes en ≥5 % de los pacientes) que provocaron la interrupción del tratamiento con lenvatinib fueron hipertensión (12,6 %), diarrea (11,5 %), proteinuria (7,2 %), vómitos (7 %), fatiga (5,7 %) y apetito disminuido (5,7 %).

La reducción de la dosis de lenvatinib por reacciones adversas ocurrió en el 67,0 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (presentes en ≥5 % de los pacientes) que provocaron la reducción de la dosis de lenvatinib fueron hipertensión (16,2 %), diarrea (12,5 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,1 %), fatiga (8,7 %), proteinuria (7,7 %), apetito disminuido (6,6 %), náuseas (5,5 %), astenia (5,1 %) y pérdida de peso (5,1 %).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de lenvatinib se basa en los datos de 452 pacientes con CDT y 496 pacientes con CHC; que permite únicamente la caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en los pacientes con CDT y CHC. Las reacciones adversas presentadas en esta sección se basan en los datos de seguridad tanto de los pacientes con CDT como de los pacientes con CHC (ver sección 5.1).

El perfil de seguridad de lenvatinib como terapia combinada se basa en los datos de 530 pacientes con CE tratados con lenvatinib en combinación con pembrolizumab (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en CDT, CHC y CE, y notificadas durante el uso poscomercialización de lenvatinib se enumeran en la Tabla 6. La categoría de la frecuencia de las

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

reacciones adversas representa la estimación de frecuencia más conservadora de las poblaciones individuales. Las reacciones adversas conocidas de lenvatinib o de un componente individual de la terapia combinada pueden aparecer durante la administración del tratamiento combinado con estos fármacos, incluso aunque las reacciones no hayan sido notificadas en los estudios clínicos del tratamiento combinado.

Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) del fármaco pertinente del tratamiento combinado (pembrolizumab) para obtener más información sobre la seguridad de lenvatinib administrado de forma combinada.

Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
- Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Tabla 6. Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib[§]		
Clasificación por órganos y sistemas (Terminología de MedDRA)	**Monoterapia con lenvatinib**	**Combinación con pembrolizumab**
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección de las vías urinarias	Infección de las vías urinarias
Poco frecuentes	Absceso perineal	Absceso perineal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Trombocitopenia[a, ‡] Linfopenia [a, ‡] Leucopenia [a, ‡] Neutropenia [a, ‡]	Trombocitopenia[a, ‡] Linfopenia [a, ‡] Leucopenia [a, ‡] Neutropenia [a, ‡] Anemia
Poco frecuentes	Infarto esplénico	
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes	Hipotiroidismo Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre[*,‡]	Hipotiroidismo Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre[*] Hipertiroidismo
Frecuentes		Insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Hipocalcemia[*, ‡]	Hipocalcemia[*,‡] Hipopotasemia[‡]
	Hipopotasemia[‡] Hipercolesterolemia[b,‡] Hipomagnesemia [b,‡]	Hipercolesterolemia[b,‡]
	Pérdida de peso	Hipomagnesemia [b,‡]
	Apetito disminuido	Pérdida de peso Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación	Deshidratación

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 6. Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib[§]		
Clasificación por órganos y sistemas (Terminología de MedDRA)	**Monoterapia con lenvatinib**	**Combinación con pembrolizumab**
Raras	Síndrome de lisis tumoral[†]	Síndrome de lisis tumoral[†]
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	
Frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Mareos	Mareos
	Cefalea	Cefalea
	Disgeusia	Disgeusia
Frecuentes	Accidente cerebrovascular[†]	
Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
	Monoparesia	Accidente cerebrovascular[†]
	Accidente isquémico transitorio	Monoparesia
		Accidente isquémico transitorio
Trastornos cardiacos		
Frecuentes	Infarto de miocardio[c,†]	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
	Insuficiencia cardíaca	
	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	
	Disminución de la fracción de eyección	
Poco frecuentes		Infarto de miocardio[c,†]
		Insuficiencia cardíaca
		Disminución de la fracción de eyección
Trastornos vasculares		
Muy frecuentes	Hemorragia[d,*,†]	Hemorragia[d,*,†]
	Hipertensión arterial[e,*] Hipotensión arterial	Hipertensión arterial[e,*]
Frecuentes		Hipotensión arterial
Frecuencia no conocida	Aneurisma y disección aórtica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Disfonía	Disfonía
Frecuentes	Embolia pulmonar[†]	Embolia pulmonar[†]
Poco frecuentes	Neumotórax	Neumotórax
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea	Diarrea
	Dolor abdominal y gastrointestinal[f]	Dolor abdominal y gastrointestinal[f]
	Vómitos	Vómitos
	Náuseas	Náuseas
	Inflamación bucal[g]	Inflamación bucal[g]
	Dolor bucal[h]	Dolor bucal[h]
	Estreñimiento	Estreñimiento
	Dispepsia	Sequedad de boca

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 6. Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib[§]		
Clasificación por órganos y sistemas (Terminología de MedDRA)	**Monoterapia con lenvatinib**	**Combinación con pembrolizumab**
	Sequedad de boca Aumento de la lipasa[‡] Aumento de la amilasa[‡]	Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa[‡]
Frecuentes	Fístula anal	Pancreatitis[i]
	Meteorismo	Meteorismo
	Perforación gastrointestinal	Dispepsia
		Colitis
		Perforación gastrointestinal
Poco frecuentes	Pancreatitis[i] Colitis	Fístula anal
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre[j,*,‡] Hipoalbuminemia [j,*,‡] Aumento de la alanina aminotransferasa[*,‡]	Aumento de bilirrubina en sangre[j,*,‡] Hipoalbuminemia [j,*,‡] Aumento de la alanina aminotransferasa[*,‡]
	Aumento de la aspartato aminotransferasa[*,‡] Aumento de la fosfatasa alcalina sérica[‡] Aumento de la γ-glutamiltransferasa[‡]	Aumento de la aspartato aminotransferasa[*,‡] Aumento de la fosfatasa alcalina sérica[‡]
Frecuentes	Insuficiencia hepática[k,*,†]	Coleocistitis
	Encefalopatía hepática[l,*,†]	Función hepática anormal
	Función hepática anormal	Aumento de la γ-glutamiltransferasa
	Colecistitis	
Poco frecuentes	Lesión hepatocelular/hepatitis[m]	Insuficiencia hepática[k,*,†] Encefalopatía hepática[l,†]
		Lesión hepatocelular/hepatitis[m]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Rash cutáneo	Rash cutáneo
	Alopecia	
Frecuentes	Hiperqueratosis	Alopecia
Poco frecuentes		Hiperqueratosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Lumbalgia	Lumbalgia
	Artralgia	Artralgia
	Mialgia	Mialgia
	Dolor en las extremidades	Dolor en las extremidades
	Dolor musculoesquelético	
Frecuentes		Dolor musculoesquelético

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 6. Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib[§]		
Clasificación por órganos y sistemas (Terminología de MedDRA)	**Monoterapia con lenvatinib**	**Combinación con pembrolizumab**
Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular	
Trastornos renales y urinarios		
Muy frecuentes	Proteinuria[*]	Proteinuria[*]
	Aumento de creatinina sérica[‡]	Aumento de creatinina sérica[‡]
Frecuentes	Casos de insuficiencia renal[n,*,†]	Casos de insuficiencia renal[n,*,†]
	Disfunción renal[*] Aumento de urea sérica	
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico	Disfunción renal[*] Aumento de urea sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Fatiga	Fatiga
	Astenia	Astenia
	Edema periférico	Edema periférico
Frecuentes	Malestar	Malestar
Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización	Alteración de la cicatrización
Frecuencia desconocida	Fístula no gastrointestinal[o]	

[§]: Las frecuencias de las reacciones adversas de la Tabla 6 no se pueden atribuir íntegramente al tratamiento con lenvatinib, pueden verse afectadas por enfermedades subyacentes u otros fármacos utilizados de forma combinada.

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

[†]: Incluye casos con un desenlace mortal.

[‡]: Frecuencias basadas en datos de laboratorio.

Se han combinado los siguientes términos:

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

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

[c]: El infarto de miocardio incluye: infarto de miocardio e infarto de miocardio agudo.

[d]: Incluye todos los términos de hemorragia.
Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CDT fueron: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma y hemorragia vaginal.
Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CHC fueron: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia de varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia de boca, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal superior.
El término de hemorragia que ocurrió en 5 o más sujetos con CE fue: hemorragia vaginal.

[e]: La hipertensión arterial incluye: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica, hipertensión ortostática y aumento de la tensión arterial.

[f]: El dolor abdominal y gastrointestinal incluye: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor a la palpación del abdomen, molestia epigástrica y dolor gastrointestinal.

[g]: La inflamación bucal incluye: estomatitis aftosa, úlcera aftosa, erosión gingival, ulceración gingival, ampollas en la mucosa oral, estomatitis, glositis, ulceración de la boca e inflamación de la mucosa.

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

[i]: La pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda.

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión arterial (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificó hipertensión arterial (incluidos hipertensión arterial, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica y aumento de la tensión arterial) en el 72,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y el 16,0 % de los pacientes del grupo tratado con placebo. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 16 días en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones de grado 3 o superior (incluida 1 reacción de grado 4) en el 44,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 3,8 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se solucionaron o restablecieron tras la interrupción o reducción de la dosis, lo que sucedió en un 13,0 % y 13,4 % de los pacientes, respectivamente. La hipertensión arterial condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el 1,1 % de los pacientes.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificó hipertensión arterial (que incluye hipertensión arterial, aumento de presión arterial, aumento de presión arterial diastólica e hipertensión ortostática) en el 44,5 % de pacientes tratados con lenvatinib e hipertensión de grado 3 en el 23,5 %. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 26 días. La mayoría de los casos se solucionaron tras la interrupción o reducción de dosis, lo que ocurrió en un 3,6 % y 3,4 % de pacientes, respectivamente. La hipertensión arterial condujo a la suspensión definitiva del tratamiento con lenvatinib de un sujeto (0,2 %).

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificó hipertensión arterial en el 65 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib y pembrolizumab. Se notificaron reacciones de grado 3 o superior en el 38,4 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib y pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la primera aparición en el grupo con tratamiento combinado fue de 15 días. La dosis de lenvatinib fue interrumpida, reducida o suspendida en el 11,6 %, el 17,7 % y el 2,0 % de los pacientes, respectivamente.

Proteinuria (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificó proteinuria en el 33,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib y el 3,1 % de los pacientes del grupo tratado con placebo. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 6,7 semanas. Se notificaron reacciones de grado 3 en el 10,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se solucionaron o restablecieron tras la interrupción o reducción de la dosis, lo que sucedió en un 16,9 % y 10,7 % de los pacientes, respectivamente. La proteinuria condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el 0,8 % de los pacientes.

CHC

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificó proteinuria en el 26,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib y tuvieron lugar reacciones de grado 3 en el 5,9 %. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 6,1 semanas. La mayoría de los casos se solucionaron tras la interrupción o reducción de dosis, lo que ocurrió en un 6,9 % y 2,5 % de pacientes, respectivamente. La proteinuria llevó a la suspensión permanente del tratamiento en el 0,6 % de pacientes.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificó proteinuria en el 29,6 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 5,4 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 34,5 días. La dosis de lenvatinib fue interrumpida, reducida o suspendida en el 6,2 %, el 7,9 % y el 1,2 % de los pacientes, respectivamente.

Disfunción e insuficiencia renal (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), el 5,0 % de los pacientes presentó disfunción renal y el 1,9 % presentó insuficiencia renal (el 3,1 % de los pacientes presentó un acontecimiento de disfunción renal o insuficiencia renal de grado ≥3). En el grupo de placebo, el 0,8 % de los pacientes presentó disfunción renal o insuficiencia renal (el 0,8 % fue de grado ≥3).

HCH

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), el 7,1 % de los pacientes tratados con lenvatinib desarrollaron un acontecimiento de insuficiencia/deterioro renales. Las reacciones de grado 3 o mayores tuvieron lugar en el 1,9 % de pacientes tratados con lenvatinib.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), el 18,2 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab presentó disfunción o insuficiencia renal. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 4,2 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 86,0 días. La dosis de lenvatinib fue interrumpida, reducida o suspendida en el 3,0 %, el 1,7 % y el 1,2 % de los pacientes, respectivamente.

Disfunción cardíaca (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificó disminución de la fracción de eyección/insuficiencia cardíaca en el 6,5 % de los pacientes (el 1,5 % fue de grado ≥3) en el grupo tratado con lenvatinib y el 2,3 % en el grupo de placebo (ningún caso fue de grado ≥3).

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificó disfunción cardiaca (que incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, shock cardiogénico e insuficiencia cardiorrespiratoria) en el 0,6 % de pacientes (0,4 % fueron de grado ≥3) en el grupo tratado con lenvatinib.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificó disfunción cardiaca en el 1,0 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 0,5 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 112,0 días. La reducción de la dosis y la suspensión del tratamiento con lenvatinib ocurrieron en el 0,2 % de los pacientes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se produjo un caso de SEPR (grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib y ningún caso en el grupo de placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), había 1 acontecimiento de SEPR (grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib.

De entre los 1823 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib, se produjeron 5 casos (0,3 %) de SEPR (el 0,2 % fue de grado 3 o 4), remitiendo todos ellos tras el tratamiento y/o la interrupción de la dosis, o la suspensión definitiva.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se produjo un caso de SEPR (grado 1) en el grupo tratado con lenvatinib combinado con pembrolizumab, y se interrumpió el tratamiento con lenvatinib.

Hepatotoxicidad (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia fueron la hipoalbuminemia (9,6 % con lenvatinib frente al 1,5 % con placebo) y el aumento de los niveles de las enzimas hepáticas, incluidos los aumentos de la alanina aminotransferasa (7,7 % con lenvatinib frente a 0 con placebo), la aspartato aminotransferasa (6,9 % con lenvatinib frente al 1,5 % con placebo) y la bilirrubina sérica (1,9 % con lenvatinib frente a 0 con placebo). La mediana de tiempo hasta el inicio de las reacciones hepáticas fue de 12,1 semanas en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones hepáticas de grado 3 o superior (incluido un caso de insuficiencia hepática de grado 5) en el 5,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 0,8 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones hepáticas condujeron a la interrupción y la reducción de la dosis en el 4,6 % y el 2,7 % de los pacientes, respectivamente, y a la suspensión definitiva en el 0,4 %.

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se notificaron 3 casos (0,3 %) de insuficiencia hepática, todos ellos con un desenlace mortal. Un caso se produjo en un paciente sin metástasis hepática. Se notificó también un caso de hepatitis aguda en un paciente sin metástasis hepática.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), las reacciones adversas de hepatotoxicidad notificadas de manera más frecuente fueron bilirrubina 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 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de las reacciones adversas de hepatotoxicidad fue de 6,4 semanas. Las reacciones de hepatotoxicidad ≥ grado 3 tuvieron lugar en 26,1 % pacientes tratados con lenvatinib. La insuficiencia hepática (que incluyó acontecimientos mortales en 12 pacientes) tuvo lugar en el 3,6 % de los pacientes (todos ≥ grado 3). La encefalopatía hepática (que incluyó acontecimientos mortales en 4 pacientes) tuvo lugar en el 8,4 % de los pacientes (5,5 % ≥ grado 3). Hubo 17 (3,6 %) muertes a causa de los acontecimientos de hepatotoxicidad en el grupo de lenvatinib y 4 (0,8 %) muertes en el grupo de sorafenib. Las reacciones adversas de la hepatotoxicidad dieron lugar a interrupciones y reducciones de las

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

dosis en el 12,2 % y 7,4 % de pacientes tratados con lenvatinib, respectivamente, y a la suspensión permanente del tratamiento en el 5,5 %.

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

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificaron casos de hepatotoxicidad en el 33,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 12,1 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 56,0 días. La dosis de lenvatinib fue interrumpida, reducida o suspendida en el 5,2 %, el 3,0 % y el 1,2 % de los pacientes, respectivamente.

Tromboembolias arteriales (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 5,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 2,3 % de los pacientes del grupo de placebo.

CHC

En el ensayo pivotal de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 2,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

De entre los 1823 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib en ensayos clínicos, se produjeron 10 casos (0,45 %) de tromboembolia arterial (5 casos de infarto de miocardio y 5 casos de accidente cerebrovascular) con un desenlace mortal.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 3,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 2,2 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 59,0 días. La dosis de lenvatinib fue interrumpida y suspendida en el 0,2 % y el 2,0 % de los pacientes, respectivamente.

Hemorragia (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificó hemorragia en el 34,9 % (el 1,9 % fue de grado ≥3) de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 18,3 % (el 3,1 % fue de grado ≥3) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones cuya incidencia en el grupo tratado con lenvatinib fue como mínimo un 0,75 % mayor a la incidencia observada en el grupo de placebo fueron: epistaxis (11,9 %), hematuria (6,5 %), contusión (4,6 %), sangrado gingival (2,3 %), hematoquecia (2,3 %), hemorragia rectal (1,5 %), hematoma (1,1 %), hemorragia hemorroidal (1,1 %), hemorragia laríngea (1,1 %), petequias (1,1 %) y hemorragia intracraneal de origen tumoral (0,8 %). En este ensayo, hubo un caso de hemorragia intracraneal mortal entre los 16 pacientes tratados con lenvatinib que tenían metástasis en el SNC al inicio.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

suspensión anticipada del tratamiento (1,1 % frente al 1,5 %), o las reacciones que condujeron a la interrupción (3,4 % frente al 3,8 %) o a la reducción de la dosis (0,4 % frente a 0).

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificó hemorragia en el 24,6 % de los pacientes y el 5,0 % fue de grado ≥3. Se produjeron reacciones de grado 3 en el 3.4 %, reacciones de grado 4 en un 0,2 % y 7 pacientes (1,5 %) tuvieron una reacción de grado 5 que incluye hemorragia erebral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia intestinal y hemorragia tumoral. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 11,9 semanas. Un acontecimiento hemorrágico condujo a la interrupción de la dosis o la reducción en un 3,2 % y 0,8 % pacientes, respectivamente, y a la suspensión del tratamiento en el 1,7 % de los pacientes.

De entre los 1327 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib en ensayos clínicos para indicaciones distintas de CHC, se notificó hemorragia de grado 3 o mayor en el 2 % de los pacientes, 3 pacientes (0,2 %) presentaron una hemorragia de grado 4 y 8 pacientes (0,6 %) presentaron una reacción de grado 5, que incluyó hemorragia arterial, ictus hemorrágico, hemorragia intracraneal, hemorragia intracraneal de origen tumoral, hematemesis, melenas, hemoptisis y hemorragia tumoral.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificaron casos de hemorragia en el 24,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 3,0 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 65,0 días. La dosis del tratamiento con lenvatinib fue interrumpida, reducida o el tratamiento fue suspendido en el 1,7 %, 1,2 % y el 1,7 % de los pacientes, respectivamente.

Hipocalcemia (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificó hipocalcemia en el 12,6 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente a ningún caso en el grupo de placebo. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 11,1 semanas en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones con una intensidad de grado 3 o 4 en el 5,0 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reacciones se solucionaron tras la administración del tratamiento complementario sin necesidad de interrumpir o reducir la dosis, dos medidas que sí que se produjeron en el 1,5 % y el 1,1 % de los pacientes, respectivamente; 1 paciente con hipocalcemia de grado 4 suspendió el tratamiento de manera definitiva.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificó hipocalcemia en el 1,1 % de los pacientes, con reacciones de grado 3 en el 0,4 %. Se produjo la interrupción de la dosis de lenvatinib debido la hipocalcemia en un sujeto (0,2 %) y no se dieron reducciones de dosis ni suspensiones.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificó hipocalcemia en el 3,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 1,0 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 148,0 días. No se notificaron reducciones en la dosis de lenvatinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas (ver sección 4.4)

CDT

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fístulas en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 0,8 % de los pacientes del grupo de placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fístula en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificaron acontecimientos de formación de fístulas en el 2,5 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 2,5 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 117,0 días. La interrupción del tratamiento con lenvatinib ocurrió en el 1,0 % de los pacientes. Se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal en el 3,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 3,0 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 42,0 días. El tratamiento con lenvatinib fue interrumpido y suspendido en el 0,5 % y el 3,0 % de los pacientes, respectivamente.

Fístulas no gastrointestinales (ver sección 4.4)

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

Prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificó prolongación del intervalo QT/QTc en el 8,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 1,5 % de los pacientes del grupo de placebo. La incidencia de prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms fue del 2 % en los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con ningún caso en el grupo de placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificó una prolongación del intervalo QT/QTc en el 6,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib. La incidencia de prolongación del intervalo QTcF mayor de 500 ms fue del 2,4 %.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificó una prolongación del intervalo QT en el 3,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 0,5 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 115,5 días. El tratamiento con lenvatinib fue interrumpido y suspendido en el 0,2 % y el 0,5 % de los pacientes, respectivamente.

Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre (ver sección 4.4)

CDT

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), el 88 % de todos los pacientes presentaron una concentración inicial de TSH inferior o igual a 0,5 mU/l. En los pacientes con una TSH normal al inicio del ensayo, se observó un aumento postbasal de la concentración de TSH por encima de 0,5 mU/l en el 57 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 14 % de los pacientes tratados con placebo.

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), el 89,6 % de los pacientes presentaron una concentración inicial de TSH inferior al límite superior normal. Se observó elevación del TSH por encima del límite superior normalidad posbasal en el 69,6 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificó hipotiroidismo en el 68,2 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones de grado ≥3 se dieron en el 1,2 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 62,0 días. El tratamiento con lenvatinib fue interrumpido y suspendido en el 2,2 % y el 0,7 % de los pacientes, respectivamente.

Se notificó un aumento de la TSH en sangre en el 12,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab. Ningún paciente presentó reacciones de grado ≥3. La interrupción de la dosis ocurrió en el 0,2 % de los pacientes.

Diarrea (ver sección 4.4)

CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (ver sección 5.1), se notificó diarrea en el 67,4 % de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib (el 9,2 % fue de grado ≥3) y en el 16,8 % de los pacientes del grupo de placebo (ningún caso fue de grado ≥3).

CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), se notificó diarrea en el 38,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib (el 4,2 % fue de grado ≥3).

CE

En el estudio de fase 3 309 (ver sección 5.1), se notificó diarrea en el 54,2 % de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab (el 7,6 % fueron reacciones de grado ≥3). La dosis del tratamiento con lenvatinib fue interrumpida, reducida o el tratamiento fue suspendido en el 10,6 %, el 11,1, % y el 1,2 % de los pacientes, respectivamente.

Población pediátrica

En los estudios pediátricos 207, 216, 230 y 231 (ver sección 5.1), el perfil de seguridad global de lenvatinib como monoterapia o en combinación con ifosfamida y etopósido o con everólimus coincidía con el observado en adultos tratados con lenvatinib.

En pacientes con osteosarcoma recidivante o resistente se notificó neumotórax con una frecuencia superior a la observada en adultos con CDT, CHC, CCR y CE. En el estudio 207, sufrieron neumotórax 6 pacientes (10,9 %) tratados con lenvatinib como monoterapia y 7 pacientes (16,7 %) tratados con lenvatinib en combinación con ifosfamida y etopósido. En total, 2 pacientes suspendieron el tratamiento del estudio debido al neumotórax. En el estudio 230, se notificó neumotórax en un total de 14 pacientes (11 pacientes [28,2 %] tratados con lenvatinib más isofosfamida y etopósido y 3 pacientes [7,7 %] tratados con ifosfamida y etopósido). En el estudio 216, se notificó neumotórax en 3 pacientes (4,7 %) con sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma (RMS) y tumor de Wilms; los 3 pacientes presentaban metástasis pulmonar al

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

inicio. En el estudio 231, se notificó neumotórax en 7 pacientes (5,5 %) con sarcoma de células fusiformes, sarcoma no diferenciado, RMS, tumor maligno de la vaina de nervio periférico, sarcoma sinovial, carcinoma de células fusiformes y tumor fibromixoide osificante maligno; los 7 pacientes presentaban metástasis pulmonar o enfermedad primaria en la pared torácica o en la cavidad pleural al inicio. En los estudios 216, 230 y 231, ningún paciente suspendió el tratamiento del estudio debido al neumotórax. El neumotórax parecía estar asociado principalmente con metástasis en pulmón y la enfermedad subyacente.

En la cohorte de búsqueda de dosis del tratamiento en monoterapia del estudio 207, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥40 %) fueron disminución del apetito, diarrea, hipotiroidismo, vómitos, dolor abdominal, pirexia, hipertensión y pérdida de peso. En la cohorte de expansión del tratamiento en monoterapia de pacientes con osteosarcoma recidivante o resistente, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥40 %) fueron disminución del apetito, cefalea, vómitos, hipotiroidismo y proteinuria.

En la cohorte de búsqueda de dosis del tratamiento combinado del estudio 207, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥50 %) fueron vómitos, anemia, náuseas, diarrea, hipotiroidismo, dolor abdominal, artralgia, epistaxis, neutropenia, estreñimiento, cefalea y dolor en las extremidades. En la cohorte de expansión del tratamiento combinado, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥50 %) fueron anemia, náuseas, disminución del recuento de leucocitos, diarrea, vómitos y disminución del recuento de plaquetas.

En la fase 1 (cohorte de búsqueda de dosis del tratamiento combinado) del estudio 216, las reacciones adversas al tratamiento notificadas con más frecuencia (≥40 %) fueron hipertensión, hipotiroidismo, hipertrigliceridemia, dolor abdominal y diarrea. En la fase 2 (cohorte de expansión del tratamiento combinado), las reacciones adversas al tratamiento notificadas con más frecuencia (≥35 %) fueron hipertrigliceridemia, proteinuria, diarrea, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de leucocitos, aumento del colesterol en sangre, fatiga y disminución del recuento de plaquetas.

En el estudio OLIE (estudio 230), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥35 %) fueron hipotiroidismo, anemia, náuseas, disminución del recuento de plaquetas, proteinuria, vómitos, dolor de espalda, neutropenia febril, hipertensión, estreñimiento, diarrea, disminución del recuento de neutrófilos y pirexia.

En el estudio 231, las reacciones adversas al tratamiento notificadas con más frecuencia (≥15 %) fueron hipotiroidismo, hipertensión, proteinuria, disminución del apetito, diarrea y disminución del recuento de plaquetas.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

CDT

Los pacientes ≥75 años de edad presentaron una mayor probabilidad de experimentar hipertensión arterial de grado 3 o 4, proteinuria, apetito disminuido y deshidratación.

CHC

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

CE

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Los pacientes ≥75 años de edad presentaron una mayor probabilidad de experimentar infección de las vías urinarias e hipertensión arterial de grado ≥3 (aumento ≥10 % en comparación con los pacientes <65 años de edad).

Sexo

CDT

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

CHC

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

Raza

CDT

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

CHC

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

CE

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia (diferencia de ≥10 %) comparado con los pacientes de raza blanca de anemia, malestar, recuento de neutrófilos disminuido, estomatitis, recuento de plaquetas disminuido, proteinuria y SEPP, mientras que los pacientes de raza blanca mostraron una mayor incidencia de inflamación de las mucosas, dolor abdominal, diarrea, infección de las vías urinarias, pérdida de peso, hipomagnesemia, mareo, astenia y fatiga.

Hipertensión arterial inicial

CDT

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia hepática

CDT

Los pacientes con insuficiencia hepática inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial y SEPP, así como una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4, astenia, fatiga e hipocalcemia frente a los pacientes con una función hepática normal.

CHC

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

Insuficiencia renal

CDT

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

CHC

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

Pacientes con un peso corporal <60 kg

CDT

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Las dosis más altas de lenvatinib clínicamente analizadas fueron de 32 mg y 40 mg al día. En los ensayos clínicos se han producido errores de medicación accidentales que resultaron en dosis únicas de 40 a 48 mg. Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes observadas con estas dosis fueron hipertensión arterial, náuseas, diarrea, fatiga, estomatitis, proteinuria, cefalea y empeoramiento del SEPP. Se han notificado también casos de sobredosis con lenvatinib con administraciones únicas de 6 a 10 veces la dosis

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

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 ningún antídoto específico para tratar la sobredosis con lenvatinib. Si se sospecha una sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con lenvatinib y administrarse un tratamiento complementario adecuado cuando sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

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

Además, lenvatinib mostró 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.

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

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.

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo

El estudio SELECT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio. “refractario al yodo radioactivo” se definió como una o más lesiones medibles bien sin absorción de yodo o con progresión pese al tratamiento con yodo radioactivo (RAI), o como presentar una actividad acumulada del RAI >600 mCi o 22 GBq con la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica (Europa, Norteamérica y otra), antes del tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes podían haber recibido 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), y la edad (≤65 años de edad o >65 años de edad). La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la tasa global de respuesta y la supervivencia global. Los pacientes del grupo de placebo podían optar por recibir tratamiento con lenvatinib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad.

Los pacientes aptos con enfermedad medible según RECIST 1.1 fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 24 mg de lenvatinib una vez al día (n=261) o placebo (n=131). Al inicio del estudio, tanto los datos demográficos como las características de la enfermedad estaban muy equilibrados entre ambos grupos. De los 392 pacientes aleatorizados, un 76,3 % no había recibido antes tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR, un 49,0 % eran mujeres, un 49,7 % eran europeos y la mediana de la edad era de 63 años. Desde un punto de vista histológico, un 66,1 % tenía un diagnóstico confirmado de carcinoma papilar de tiroides y un 33,9 % presentaba carcinoma folicular de tiroides con un 14,8 % de células de Hürthle y un 3,8 % de células claras. Las metástasis estaban presentes en un 99 % de los pacientes: pulmonar en el 89,3 %, de los ganglios linfáticos en el 51,5 %, ósea en el 38,8 %, hepática en el 18,1 %, pleural en el 16,3 % y cerebral en el 4,1 %. La mayoría de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0, mientras que un 42,1 % presentaba un estado de 1 y un 3,9 % un estado superior a 1. La mediana de la actividad acumulada del RAI administrado antes de la inclusión en el estudio fue de 350 mCi (12,95 GBq).

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo (p<0,0001) (ver Figura 1). El efecto positivo en la SLP se observó en todos los subgrupos de edad (por encima o por debajo de los 65 años de edad), sexo, raza, subtipo histológico, región geográfica, así como en aquellos que recibieron 0 o 1 tratamientos previos dirigidos al VEGF/VEGFR. Tras la confirmación de progresión de la enfermedad por parte de la revisión independiente, 109 (83,2 %) pacientes aleatorizados a placebo fueron transferidos a recibir lenvatinib sin enmascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia.

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

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

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

Tabla 7. Resultados de la eficacia en pacientes con CDT		
	Lenvatinib N=261	**Placebo N=131**
Supervivencia libre de progresión (SLP)[a]		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	18,3 (15,1; NE)	3,6 (2,2; 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (Hazard ratio, HR) (IC del	0,21 (0,14; 0,31)	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

99 %)[b,c]		
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 SLP en meses (IC del 95 %)	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Cociente de tasas instantáneas (Hazard ratio, HR) (IC del 95 %)[b,c]	0,20 (0,14; 0,27)	
Pacientes que recibieron 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
Número de progresiones o muertes	31	25
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (Hazard ratio, 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 (Hazard ratio, HR) (IC del 95 %)[b, e]	0,73 (0,50; 1,07)	
Valor p[b, e]	0,1032	

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

a: Estudio radiológico independiente.

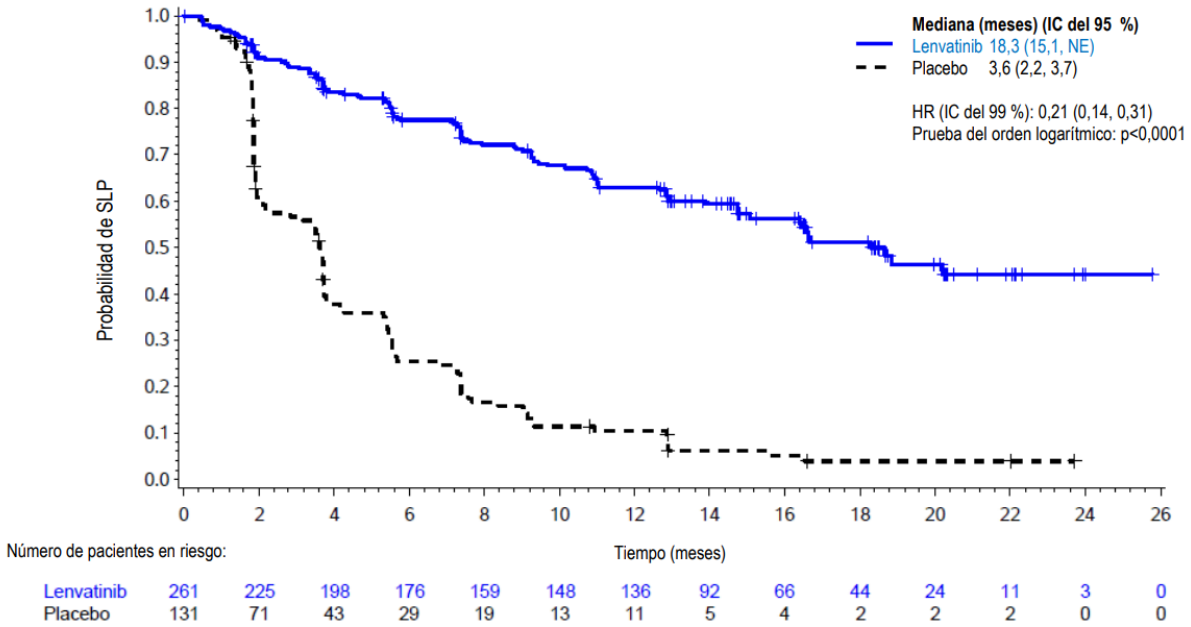
b: Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤65 años de edad frente a >65 años de edad) y tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1).

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

d: Estimado con el modelo de Kaplan-Meier; el IC del 95 % se calculó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado en pacientes con una mejor respuesta global de la respuesta completa o parcial.

e: Sin ajustar el efecto de cruzamiento.

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



IC=intervalo de confianza; NE=no estimable.

Carcinoma hepatocelular

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

En total, se aleatorizaron 954 pacientes 1:1 para recibir lenvatinib (12 mg [peso corporal inicial ≥60 kg] o 8 mg [peso corporal inicial <60 kg]) administrado una vez al día por vía oral o sorafenib 400 mg administrado dos veces al día por vía oral.

Los pacientes fueron aptos para participar si tenían un estado de función hepática de Child-Pugh clase A y un estado 0 o 1 según la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS). Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento sistémico antineoplásico para CHC avanzado/irresecable o cualquier tratamiento anterior anti-VEGF. Las lesiones objetivo previamente tratadas con radioterapia o tratamiento locorregional debían mostrar evidencia radiográfica de la evolución de la enfermedad. También se excluyeron los pacientes con una ocupación hepática del ≥50 %, invasión clara del conducto biliar o una rama principal de la vena portal (Vp4) en las imágenes.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- 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 primaria de eficacia fue la supervivencia general (SG). Lenvatinib no fue inferior para SG comparado con sorafenib con HR = 0,92 [IC del 95 % de (0,79; 1,06)] y una SG media de 13,6 meses frente a 12.3 meses (ver Tabla 8 y Figura 2). Los resultados para variables sustitutas (SLP y TGR) se presentan en la Tabla 8 siguiente.

Tabla 8. Resultados de la eficacia del estudio REFLECT en CHC

Parámetro de eficacia	**Cociente de tasas instantáneas (Hazard ratio, HR) [a, b] (IC del 95 %)**	**Valor de p [d]**	**Mediana (IC del 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 (Hazard ratio, 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.

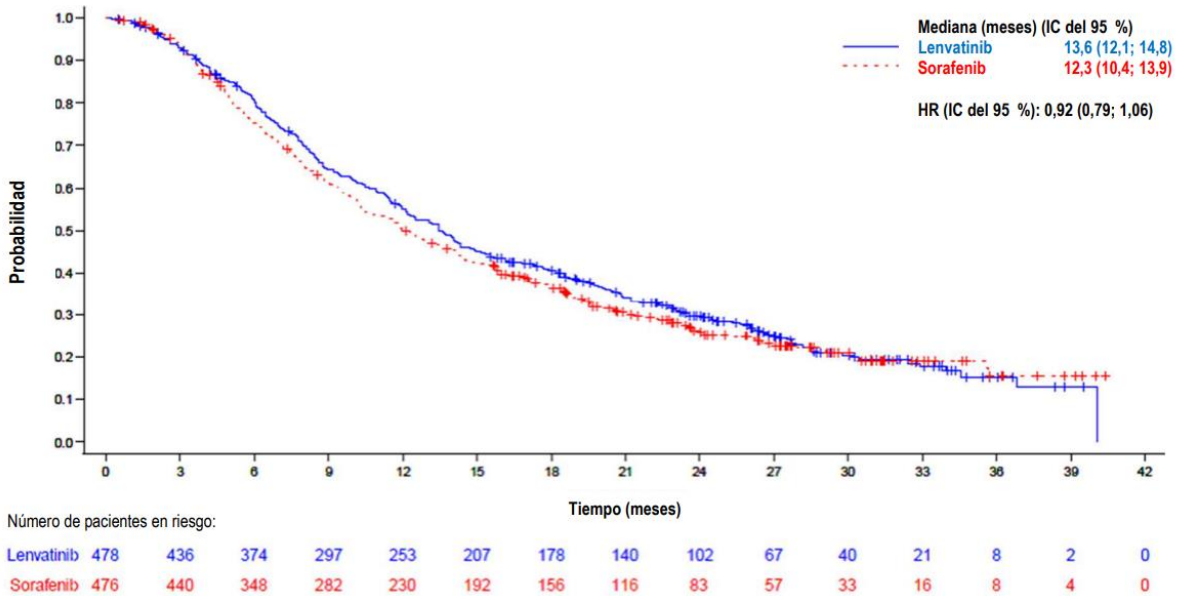
d: El valor de p es para la prueba de superioridad de lenvatinib frente a sorafenib.

e: Los cuartiles se calculan mediante el método de Kaplan-Meier, y los IC del 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 media de la respuesta objetiva fue de 7,3 (IC del 95 % 5,6; 7,4) meses en el grupo de lenvatinib y de 6,2 (IC del 95 % 3,7; 11,2) meses en el grupo de sorafenib.

Figura 2 Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier - CHC



1. Fecha de corte de los datos = 13 nov 2016.

2. Margen de no inferioridad para el cociente de tasas instantáneas (Hazard ratio, HR: lenvatinib frente a sorafenib = 1,08).
3. La mediana se calculó con el método de Kaplan-Meier y el intervalo de confianza del 95 % se interpretó con un método de Brookmeyer y Crowley generalizado.
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 del 95 % 0,82; 1,42), pacientes sin EHS [HR de 1,01 (IC del 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 anticáncer postratamiento que en los que no, aproximadamente. En el grupo de lenvatinib, la SG media fue de 19,5 meses (IC del 95 %: 15,7; 23,0) para los sujetos que recibieron terapia antineoplásica postratamiento (43 %) y 10,5 meses (IC del 95 %: 8,6; 12,2) que en los que no. En el grupo de sorafenib, la SG media fue de 17,0 meses (IC del 95 %: 14,2; 18,8) para los sujetos que recibieron terapia anticáncer postratamiento (51 %) y 7,9 meses (IC del 95 %: 6,6; 9,7) que en los que no. La SG media fue aproximadamente de 2,5 meses más en el grupo de lenvatinib en comparación con el grupo de sorafenib en ambos subgrupos de sujetos (con o sin terapia antineoplásica postratamiento).

Cáncer de endometrio

La eficacia del tratamiento combinado de lenvatinib con pembrolizumab se ha evaluado en un estudio comparativo con tratamiento activo, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento (309) en pacientes con cáncer de endometrio (CE) avanzado que habían recibido tratamiento previo con al menos una dosis de quimioterapia con platino en cualquier fase, incluidos los tratamientos adyuvante y neoadyuvante. Las participantes podían haber recibido un máximo de 2 tratamientos con platino en total, siempre y cuando uno de ellos se administrara como tratamiento adyuvante o neoadyuvante. No se incluyeron en el estudio los pacientes con sarcoma endometrial (incluido el carcinosarcoma), con una enfermedad autoinmune activa o que necesitaran tratamiento con inmunosupresores. La aleatorización fue estratificada según el estado del sistema de reparación de apareamientos erróneos (por sus siglas en inglés, dMMR o pMMR [deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o sistema de reparación idónea de apareamientos erróneos]) evaluado mediante una prueba validada de IHQ. El nivel de pMMR se volvió a estratificar según el estado funcional de la ECOG, la región geográfica y los antecedentes de radiación en la zona pélvica. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) en uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas.
- tratamiento de elección del investigador con doxorubicina 60 mg/m^2 cada 3 semanas, o bien paclitaxel 80 mg/m^2 semanalmente durante 3 semanas, seguidas de 1 semana de descanso.

El tratamiento con lenvatinib y pembrolizumab continuó hasta que la enfermedad evolucionó conforme a los criterios de RECIST v1.1, verificados mediante evaluación central independiente con enmascaramiento, el nivel de toxicidad fue inaceptable o, en el caso del pembrolizumab, se había administrado durante un máximo de 24 meses. La administración del tratamiento del estudio se autorizó al margen de los criterios de RECIST sobre la evolución de la enfermedad cuando el investigador responsable del tratamiento consideró que el paciente tenía un beneficio clínico y toleraba el tratamiento. Un total de 121/411 (29 %) de los pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab recibieron el tratamiento del estudio continuado al margen de los criterios RECIST sobre la evolución de la enfermedad. La mediana de tiempo del

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratamiento tras la evolución de la enfermedad fue de 2,8 meses. Se realizaron evaluaciones del estado del tumor cada 8 semanas.

En total, participaron 827 pacientes que fueron aleatorizados para recibir el tratamiento combinado de lenvatinib con pembrolizumab (n=411) o el tratamiento de elección del investigador con doxorubicina (n=306) o paclitaxel (n=110). Las características iniciales de los pacientes fueron: mediana de edad de 65 años de edad (intervalo de 30 a 86), donde el 50 % tenía 65 años de edad o más; 61 % de raza blanca, 21 % de raza asiática, y 4 % de raza negra; estado funcional de la ECOG de 0 (59 %) o 1 (41 %); y 84 % con tumor en estado pMMR y 16 % con tumor en estado dMMR. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrioide (60 %), seroso (26 %), carcinoma de células claras (6 %), mixto (5 %) y de otro tipo (3 %). Los 827 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para el CE: el 69 % recibió un tratamiento sistémico previo, el 28 % recibió dos, y el 3 % recibió tres o más tratamientos sistémicos previos. El 37 % de los pacientes recibieron únicamente un tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo.

La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7,6 meses (intervalo de 1 día a 26,8 meses). La mediana de duración de la exposición a lenvatinib fue de 6,9 meses (intervalo de 1 día a 26,8 meses).

Los principales resultados de eficacia medidos fueron la SG y la SLP (verificados mediante evaluación central independiente con enmascaramiento según los criterios RECIST 1.1). En los resultados secundarios de eficacia medidos, se incluyó la TRO, verificada mediante evaluación central independiente con enmascaramiento según los criterios RECIST 1.1. En el análisis provisional preespecificado, con una mediana de tiempo de seguimiento de 11,4 meses (intervalo de 0,3 a 26,9 meses), el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG y la SLP en la población de todos los participantes.

Los resultados de eficacia de los subgrupos MMR fueron coherentes con los resultados generales del estudio.

El análisis final preespecificado de la SG, con aproximadamente 16 meses de seguimiento adicional con respecto al análisis provisional (mediana global del tiempo de seguimiento de 14,7 meses [intervalo de 0,3 a 43,0 meses]), se realizó sin ajuste de multiplicidad. Los resultados de eficacia de la población de todos los participantes se resumen en la Tabla 9. En las Figuras 3 y 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para los análisis de SG final y SLP provisional, respectivamente.

Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes con cáncer endometrial del estudio 309

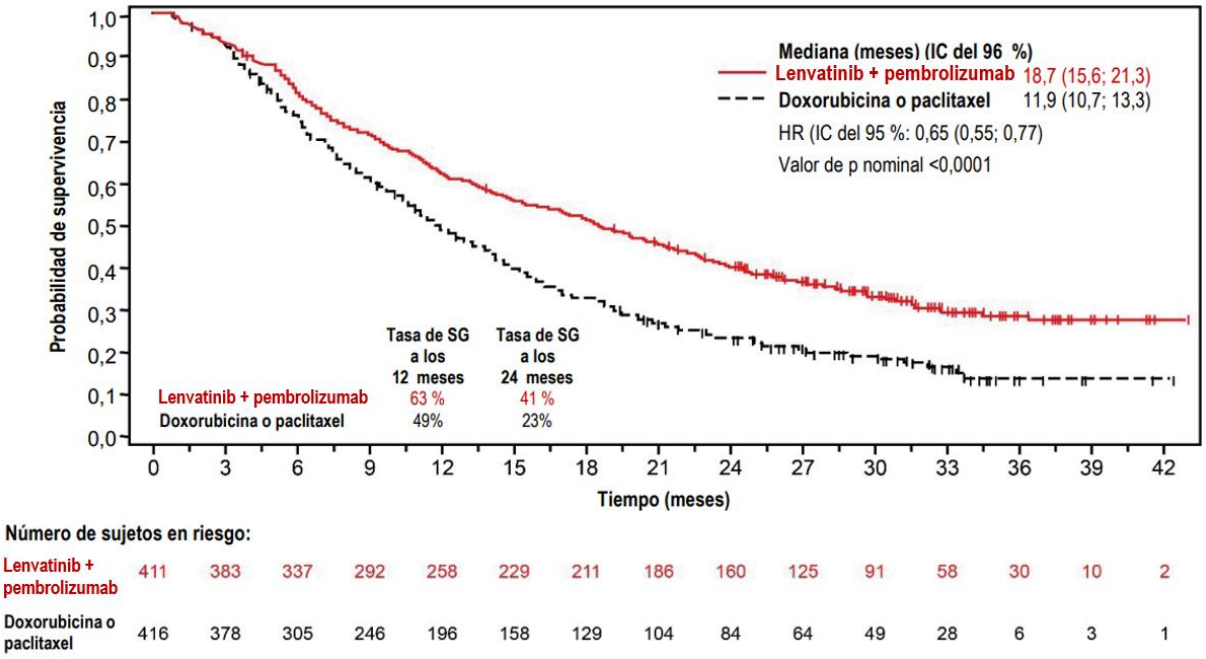
Variable de eficacia	**LENVIMA con pembrolizumab N=411**	**Doxorubicina o paclitaxel N=416**
SG		
Número (%) de pacientes que responden	276 (67 %)	329 (79 %)
Mediana en meses (IC del 95 %)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Cociente de tasas instantáneas[a] (IC del 95 %)	0,65 (0,55, 0,77)	
Valor de p[b]	<0,0001	
SLP[d]		
Número (%) de pacientes que responden	281 (68 %)	286 (69 %)
Mediana en meses (IC del 95 %)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Cociente de tasas instantáneas[a] (IC del 95 %)	0,56 (0,47, 0,66)	
Valor de p[c]	<0,0001	
TRO[d]		
TRO[e] (IC del 95 %)	32 % (27, 37)	15 % (11,18)
Respuestas completas	7 %	3 %
Respuestas parciales	25 %	12 %
Valor de p[f]	<0,0001	
Duración de la respuesta[d]		
Mediana en meses[g]	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

a. Calculado según el modelo de regresión multinivel de Cox
b. Valor de p nominal unilateral calculado según la prueba del orden logarítmico multinivel (análisis final).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

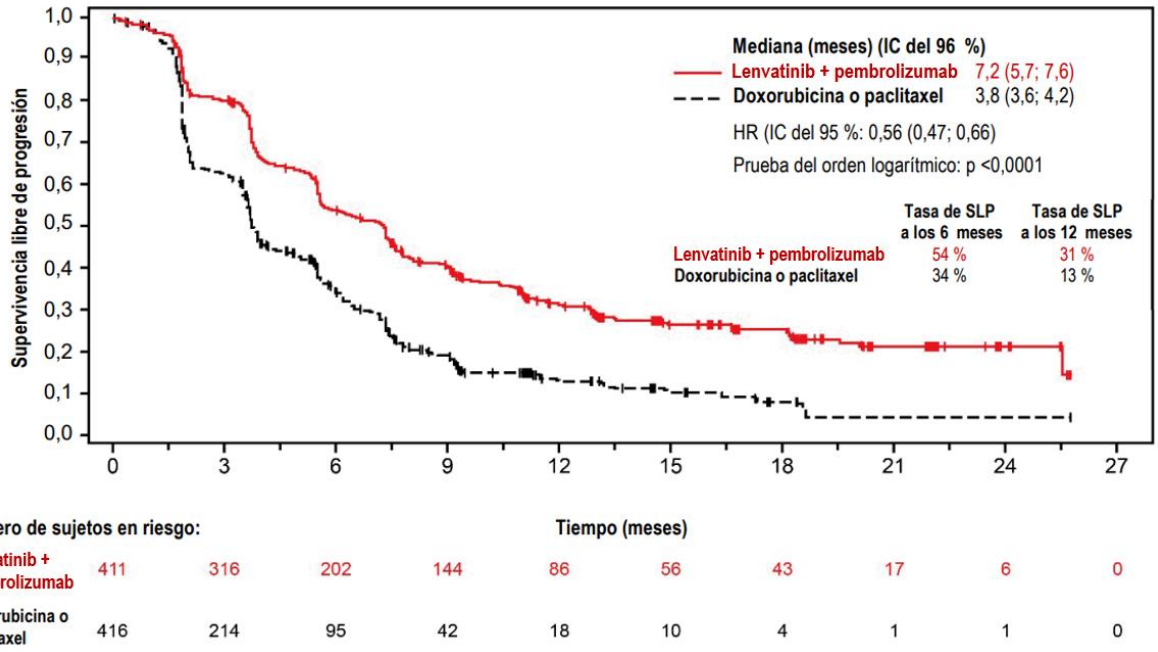
	En el análisis provisional preespecificado de la SG con una mediana de tiempo de seguimiento de 11,4 meses (intervalo de 0,3 a 26,9 meses), se alcanzó una superioridad estadísticamente significativa para la SG al comparar la combinación de lenvatinib y pembrolizumab con doxorubicina o paclitaxel (HR: 0,62 [IC del 95 %: 0,51, 0,75]; valor de p <0,0001).
c.	Valor de p unilateral calculado según la prueba del orden logarítmico multinivel
d.	En el análisis provisional preespecificado
e.	Respuesta: Mejor respuesta objetiva de la respuesta completa o parcial confirmadas
f.	Calculado según el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado funcional de la ECOG, región geográfica y antecedentes de radiación en la zona pélvica
g.	Calculado según el modelo de estimación Kaplan-Meier

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global del estudio 309*



*Según el análisis final especificado en el protocolo

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión del estudio 309



Número de sujetos en riesgo:						Tiempo (meses)					
Lenvatinib + pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicina o paclitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Prolongación del intervalo QT

Una única dosis de 32 mg de lenvatinib no prolongó el intervalo QT/QTc según los resultados de un exhaustivo estudio del intervalo QT realizado en voluntarios sanos; sin embargo, se ha notificado prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en los pacientes tratados con lenvatinib que en aquellos tratados con placebo (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con lenvatinib en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) y cancer endometrial (CE) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Estudios pediátricos

En cuatro estudios abiertos se evaluó la eficacia de lenvatinib, pero no se estableció:

El estudio 207 fue un estudio de fase 1/2, abierto, multicéntrico, de búsqueda de dosis y estimación de la actividad de lenvatinib como monoterapia y en combinación con ifosfamida y etopósido en pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad; de 2 a ≤25 años de edad para el osteosarcoma) con tumores sólidos recidivantes o resistentes. Se incluyó a un total de 97 pacientes. En la cohorte de búsqueda de dosis de lenvatinib como monoterapia se incluyeron 23 pacientes que recibieron lenvatinib por vía oral, una vez al día, en tres niveles de dosis (11, 14 o 17 mg/m^2). En la cohorte de búsqueda de dosis de lenvatinib en combinación con ifosfamida y etopósido se incluyó a un total de 22 pacientes que recibieron lenvatinib en dos niveles de dosis (11 o 14 mg/m^2). Se determinó que la dosis recomendada (DR) de lenvatinib como monoterapia y en combinación con ifosfamida y etopósido era de 14 mg/m^2 por vía oral, una vez al día.

En la cohorte de expansión de lenvatinib como monoterapia para el CDT recidivante o resistente, la variable primaria fue la tasa de respuesta objetiva (TRO; respuesta completa [RC] + respuesta parcial [RP]). Se incluyó a un paciente que logró una RP. Tanto en la cohorte de expansión de lenvatinib como monoterapia como en la cohorte de expansión de lenvatinib en combinación con ifosfamida y etopósido para el osteosarcoma recidivante o resistente, la variable primaria de la eficacia fue la tasa de supervivencia libre de progresión a los 4 meses (SLP-4); la SLP-4 mediante estimación binomial que incluía a los 31 pacientes tratados con lenvatinib como monoterapia fue del 29 % (IC del 95 %: 14,2; 48,0); la SLP-4

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

mediante estimación binomial en los 20 pacientes tratados en la cohorte de expansión de lenvatinib en combinación con ifosfamida y etopósido fue del 50 % (IC del 95 %: 27,2, 72,8).

El estudio 216 fue un estudio de fase 1/2, abierto, multicéntrico y de un solo grupo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral de lenvatinib administrado en combinación con everólimus en pacientes pediátricos (y adultos jóvenes de ≤21 años de edad) con neoplasias malignas sólidas recidivantes o resistentes, incluidos los tumores en el SNC. Se inscribió y trató a un total de 64 pacientes. En la fase 1 (búsqueda de la dosis combinada), se inscribió y trató a 23 pacientes: 5 en el nivel de dosis –1 (lenvatinib 8 mg/m^2 y everólimus 3 mg/m^2) y 18 en el nivel de dosis 1 (lenvatinib 11 mg/m^2 y everólimus 3 mg/m^2). La dosis recomendada (DR) del tratamiento combinado fue lenvatinib 11 mg/m^2 y everólimus 3 mg/m^2 una vez al día. En la fase 2 (expansión del tratamiento combinado), se inscribió y trató a 41 pacientes con la DR en las cohortes siguientes: sarcoma de Ewing (EWS, n = 10), rabdomiosarcoma (RMS, n = 20) y glioma de grado alto (HGG, n = 11). La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) en la semana 16 en pacientes evaluables según el criterio del investigador mediante RECIST v1.1 o RANO (para pacientes con HGG). No se observaron respuestas objetivas en las cohortes de EWS y HGG; se observaron 2 respuestas parciales (RP) en la cohorte de RMS para una TRO del 10 % en la semana 16 (IC del 95 %: 1,2, 31,7).

El estudio OLIE (estudio 230) fue un estudio de fase 2, abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes (de 2 a ≤25 años de edad) con osteosarcoma recidivante o resistente. Se aleatorizó a un total de 81 pacientes en una proporción 1:1 (78 tratados; 39 en cada grupo) a lenvatinib 14 mg/m^2 en combinación con ifosfamida 3 000 mg/m^2 y etopósido 100 mg/m^2 (grupo A) o ifosfamida 3 000 mg/m^2 y etopósido 100 mg/m^2 (grupo B). La ifosfamida y el etopósido se administraron por vía intravenosa los días 1 a 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 5 ciclos. Se permitió el tratamiento con lenvatinib hasta la progresión de la enfermedad según a los criterios RECIST v1.1, verificada mediante evaluación central independiente con enmascaramiento o toxicidad inaceptable. La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios RECIST 1.1 mediante evaluación central independiente con enmascaramiento. El estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas en la mediana de la SLP: 6,5 meses (IC del 95 %: 5,7; 8,2) para lenvatinib en combinación con ifosfamida y etopósido frente a 5,5 meses (IC del 95 %: 2,9, 6,5) para ifosfamida y etopósido (HR = 0,54 [IC del 95 %: 0,27, 1,08]). El estudio 230 no tuvo potencia para detectar una diferencia estadísticamente significativa en la SG. Al final del análisis del estudio, el HR fue 0,93 (IC del 95 %: 0,53, 1,62) para la comparación de lenvatinib en combinación con ifosfamida y etopósido frente a ifosfamida y etopósido, con una mediana de SG de 12,4 meses (IC del 95 %: 10,4, 19,8), frente a 17,2 meses (IC del 95 %: 11,1, 22,3), respectivamente, y una mediana de tiempo de seguimiento de 24,1 meses y 29,5 meses, respectivamente.

El estudio 231 es un estudio en canasta de fase 2, abierto y multicéntrico para evaluar la actividad antitumoral y la seguridad de lenvatinib en niños, adolescentes y adultos jóvenes entre 2 y ≤21 años de edad con neoplasias malignas sólidas recidivantes o resistentes, incluidos el sarcoma de Ewing (EWS), el rabdomiosarcoma (RMS) y el glioma de grado alto (HGG). Se inscribió y trató a un total de 127 pacientes con la DR de lenvatinib (14 mg/m^2) en las cohortes siguientes: EWS (n = 9), RMS (n = 17), HGG (n = 8) y otros tumores sólidos (n = 9 en cada grupo para glioma difuso de línea media, meduloblastoma y ependimoma; todos los demás tumores sólidos n = 66). La variable primaria de la eficacia fue la TRO en la semana 16 en pacientes evaluables según el criterio del investigador mediante RECIST v1.1 o RANO (para pacientes con HGG). No se observaron respuestas objetivas en los pacientes con HGG, glioma difuso de línea media, meduloblastoma o ependimoma. Se observaron 2 RP en las cohortes de EWS y RMS para una TRO en la semana 16 del 22,2 % (IC del 95 %: 2,8, 60,0) y del 11,8 % (IC del 95 %: 1,5, 36,4), respectivamente. Se observaron 5 RP (en pacientes con sarcoma sinovial [n = 2], hemangioendotelioma kaposiforme [n = 1], nefroblastoma o tumor de Wilms [n = 1] y carcinoma de células claras [n = 1]) entre todos los demás tumores sólidos para una TRO en la semana 16 del 7,7 % (IC del 95 %: 2,5, 17,0).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Absorción

Lenvatinib se absorbe rápidamente tras la administración oral. La t_{max} se observa normalmente 1-4 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan al grado de absorción, pero ralentizan la velocidad de absorción. Si se administra con alimentos a adultos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se demoran 2 horas. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta en humanos; no obstante, los datos obtenidos a partir de un estudio de balance de masa apuntan a que está en torno al 85 %. Lenvatinib presentó una buena biodisponibilidad oral en perros (70,4 %) y en monos(78,4 %).

Distribución

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

In vitro, la unión a eritrocitos de lenvatinib osciló entre el 0,589 y el 0,608 (0,1–10 μg/ml, mesilato).

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

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

Biotransformación

In vitro, la CYP3A4 demostró ser la isoforma predominante (>80 %) implicada en el metabolismo de lenvatinib mediado por el citocromo P450. No obstante, los datos *in vivo* indicaron que las vías no mediadas por el citocromo P450 representaron una porción significativa del metabolismo global de lenvatinib. Por consiguiente, *in vivo*, los inductores y los inhibidores de la CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición a lenvatinib (ver sección 4.5).

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

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

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

Estudios de transportadores in vitro

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

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 $IC_{50} > 50 \times C_{max,\ no\ ligada}$.

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 mostró 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 la aldehído oxidasa.

Eliminación

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

Tras la administración de lenvatinib radiomarcado a 6 pacientes con tumores sólidos, aproximadamente dos tercios y un cuarto del marcado radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito M3' fue el analito predominante en las heces (~17 % de la dosis), seguido de M2' (~11 % de la dosis) y M2 (~4,4 % de la dosis).

Linealidad/No linealidad

Proporcionalidad de la dosis y acumulación

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

Lenvatinib muestra una acumulación mínima en el estado estacionario. Por encima de este rango, la mediana del índice de acumulación osciló entre 0,96 (20 mg) y 1,54 (6,4 mg). El índice de acumulación en sujetos con CHC con insuficiencia hepática leve y moderada fue similar al notificado para otros tumores sólidos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia hepática leve y 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). Se evaluó una dosis de 5 mg en 6 pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Ocho pacientes sanos con datos demográficos compatibles formaron el grupo de control y recibieron una dosis de 10 mg. La exposición a lenvatinib, según los valores del AUC_{0-t} y los datos del AUC_{0-inf} fue del 119 %, 107 % y 180 % de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Se determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los sujetos con insuficiencia hepática era similar a la de los respectivos sujetos sanos emparejados, y no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración. Ver sección 4.2, para la posología recomendada.

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia renal leve, 6 pacientes con insuficiencia renal moderada y 6 pacientes con insuficiencia renal grave, y se comparó con la de 8 pacientes sanos con datos demográficos compatibles. No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal.

La exposición a lenvatinib, según los datos del $AUC_{0\text{-}inf}$ fue del 101 %, 90 % y 122 % de la normalidad en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los sujetos con insuficiencia renal era similar a la de los respectivos sujetos sanos emparejados, y no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración. Ver sección 4.2, para la posología recomendada.

Edad, sexo, peso, raza

Según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes que recibieron hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, la edad, el sexo, el peso y la raza (japonés frente a otra, raza blanca frente a otra) no tuvieron efectos con relevancia clínica en la eliminación (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Según un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad que incluía los datos de 3 pacientes pediátricos de 2 a <3 años de edad, 28 pacientes pediátricos de ≥3 a <6 años de edad y 89 pacientes pediátricos de 6 a ≤12 años de edad del programa pediátrico de lenvatinib, el peso corporal influía en la eliminación (CL/F) de lenvitinib oral, pero no la edad. Los niveles previstos de exposición en términos del área bajo la curva en estado estacionario (AUCss) en pacientes pediátricos que recibieron 14 mg/m^2 eran comparables a los de pacientes adultos que recibieron una dosis fija de 24 mg. En estos estudios no se observaron diferencias aparentes en la farmacocinética del principio activo lenvatinib entre pacientes pediátricos (2-12 años de edad), adolescentes y adultos jóvenes con los tipos de tumor estudiados, aunque los datos en niños son relativamente limitados para extraer conclusiones definitivas (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas (hasta 39 semanas), lenvatinib produjo cambios toxicológicos en varios órganos y tejidos asociados a los efectos farmacológicos previstos de lenvatinib, 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 macacos. Se observaron también concentraciones elevadas de transaminasas asociadas a signos de hepatotoxicidad en ratas, perros y macacos. Estos cambios toxicológicos fueron reversibles al final de un periodo de recuperación de 4 semanas en todas las especies de animales analizadas.

Genotoxicidad

Lenvatinib no fue genotóxico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

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 ováricos (atresia folicular) en los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales a exposiciones de 11 a 15 veces (rata) o de 0,6 a 7 veces (monos) la exposición clínica prevista (según el AUC) 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 AUC) a la dosis máxima tolerada en humanos, y en conejos (malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales) a exposiciones inferiores a la exposición clínica en base a la superficie corporal (mg/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 las ratas jóvenes a las que se inició la administración de lenvatinib el día postnatal 7 o 21. Esta toxicidad se observó a exposiciones que fueron 125 o 12 veces respectivamente inferiores en comparación con la exposición a la que se observó la mortalidad en las ratas adultas, lo que apunta a una mayor sensibilidad a la toxicidad a edades menores. Por lo tanto, la mortalidad puede atribuirse a las complicaciones relacionadas con las lesiones duodenales primarias con una posible contribución de las toxicidades adicionales en los órganos diana inmaduros.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Hidrogenocarbonato de sodio
Manitol
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución
Talco

Cuerpo de la cápsula 4 mg
Hipromelosa
Oxido de hierro negro (E172)
Oxido de hierro amarillo (E172)
Oxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio

Cuerpo de la cápsula 10 mg
Hipromelosa
Oxido de hierro amarillo (E172)

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Dióxido de titanio

Cubierta de la cápsula
Hipromelosa
Oxido de hierro negro (E172)
Oxido de hierro amarillo (E172)
Oxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio

Tinta de impresión
Goma laca
Hidróxido de potasio
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años para blíster oPA/Al/PVC/PE/Al.
3 años para blíster oPA/Al/PVC/Al.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada caja contiene 30, 60 o 90 cápsulas duras en blísteres de oPA/Al/PVC/Al o 30x1, 60x1 or 90x1 cápsulas duras en blísteres unidosis de oPA/Al/PVC/Al.

Cada caja contiene 30, 60 o 90 cápsulas duras en blísteres de oPA/Al/PVC/PE/Al o 30x1, 60x1 or 90x1 cápsulas duras en blísteres unidosis de oPA/Al/PVC/PE/Al con desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona, España

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lenvatinib Accord 4 mg cápsulas duras EFG. 90.955
Lenvatinib Accord 10 mg cápsulas duras EFG. 90.956

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS