

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

1. Nombre del medicamento

Levaler cápsulas 4mg (LENVATINIB)
Levaler cápsulas 10mg (LENVATINIB)

2. Composición:

Levaler cápsulas 4mg (LENVATINIB)

Cada cápsula contiene:
Lenvatinib (como besilato) 5,48 mg
(Equivalente a 4 mg de Lenvatinib)

Excipientes c.s.: Conforme a lo aprobado en el registro sanitario.

Levaler cápsulas 10mg (LENVATINIB)

Cada cápsula contiene:
Lenvatinib (como besilato) 13,71 mg
(Equivalente a 10 mg de Lenvatinib)

Excipientes c.s.: Conforme a lo aprobado en el registro sanitario.

3. Clasificación terapéutica:

Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.

4. Datos Clínicos

4.1 Indicaciones Terapéuticas:

Levaler es un medicamento que contiene el principio activo lenvatinib. Se utiliza por sí solo para tratar el cáncer de tiroides progresivo o avanzado en adultos que se han sometido sin éxito a un tratamiento con yodo radioactivo.

Levaler se puede utilizar también solo para tratar el cáncer hepático (carcinoma hepatocelular) en adultos que no hayan recibido tratamiento previo con otro tratamiento antineoplásico que circule por el torrente sanguíneo. Los pacientes toman Levaler cuando su cáncer hepático se ha extendido o no pueda ser extirpado mediante cirugía.

Levaler también se puede utilizar en combinación con otro tratamiento antineoplásico denominado pembrolizumab para tratar el cáncer avanzado en el tejido que recubre el útero (cáncer endometrial) en adultos cuando el cáncer se ha extendido tras un tratamiento antineoplásico previo que circule por el torrente sanguíneo y cuando el tratamiento quirúrgico o radiológico no estén indicados.

Levaler se puede utilizar en combinación con pembrolizumab como primer tratamiento para adultos con cáncer de riñón avanzado (carcinoma de celular renales avanzado). También se puede utilizar en combinación con everolimus para tratar adultos con cáncer de riñón avanzado donde otros tratamientos (la llamada “terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF]”) no han ayudado a detener la enfermedad.

4.2 Posología y forma de administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

El tratamiento con LEVALER 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 5), 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 cápsulas de 4mg
Primera reducción de dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4mg
Tercera reducción de dosis	10 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10mg

^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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

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 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 cápsulas de 4mg) 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 4mg) 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 remite 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 (12mg, 8mg, 4mg o 4 mg días alternos) c. Toxicidad hematológicas 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 2g/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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

Cáncer endometrial (CE)

La dosis recomendada de LEVALER 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 suspensión para el CE

En la Tabla 4, se proporciona información sobre la toxicidad de lenvatinib. Cuando se administre LEVALER en combinación con pembrolizumab, el tratamiento con LEVALER debe interrumpirse o suspenderse, o la dosis debe reducirse según corresponda (ver Tabla 3). Suspenda 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 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 10mg + una cápsula de 4mg)
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)		

Carcinoma de células renales (CCR)

LEVALER en combinación con pembrolizumab como tratamiento de primera línea

La dosis recomendada de lenvatinib es de 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) por vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab, ya sea 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis diaria de lenvatinib debe modificarse según sea necesario de acuerdo con el plan de manejo de dosis/toxicidad. El tratamiento con lenvatinib debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Pembrolizumab debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la duración máxima del tratamiento especificada para pembrolizumab.

Consulte el folleto de información al profesional de pembrolizumab para obtener información completa sobre la dosificación de pembrolizumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

LEVALER en combinación con everolimus como tratamiento de segunda línea

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. La dosis diaria de lenvatinib y, si es necesario, everolimus debe modificarse según sea necesario de acuerdo con el plan de manejo de dosis/toxicidad.

Consulte el folleto de información al profesional de everolimus para obtener información completa sobre la dosificación de everolimus.

Ajustes de dosis y suspensión de lenvatinib en combinación con everolimus

Tabla 4 Modificaciones de dosis^a de la dosis diaria recomendada de lenvatinib		
	Dosis de lenvatinib en combinación con pembrolizumab	Dosis de lenvatinib en combinación con everolimus
Dosis diaria recomendada	20 mg por vía oral una vez al día (dos cápsulas de 10 mg)	18 mg por vía oral una vez al día (una cápsula de 10 mg + dos cápsulas de 4 mg)
Primera reducción de dosis	14 mg por vía oral una vez al día (una cápsula de 10 mg + una de 4 mg)	14 mg por vía oral una vez al día (una cápsula de 10 mg + una de 4 mg)
Reducción de segunda dosis	10 mg por vía oral una vez al día (una cápsula de 10 mg)	10 mg por vía oral una vez al día (una cápsula de 10 mg)
Reducción de tercera dosis	8 mg por vía oral una vez al día (dos cápsulas de 4 mg)	8 mg por vía oral una vez al día (dos cápsulas de 4 mg)

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

Cuando se utiliza en combinación con pembrolizumab, uno o ambos medicamentos deben interrumpirse según corresponda. Se debe detener, reducir la dosis o suspender el tratamiento con lenvatinib según corresponda. Detenga o suspenda pembrolizumab de acuerdo con las instrucciones del folleto de información al profesional de pembrolizumab. No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab.

En el caso de toxicidades que se cree que están relacionadas con everolimus, el tratamiento debe interrumpirse, reducirse a una dosis en días alternos o suspenderse (consulte el folleto de información al profesional de everolimus para obtener recomendaciones de ajuste de dosis con respecto a reacciones adversas específicas).

Para las toxicidades que se cree que están relacionadas tanto con lenvatinib como con everolimus, se debe reducir lenvatinib (ver Tabla 1) antes de reducir everolimus.

Todos los tratamientos deben suspenderse en caso de reacciones que pongan en peligro la vida (p. ej., Grado 4), con excepción de anomalías de laboratorio que se consideren no potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., Grado 3).

Las calificaciones se basan en los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Tabla 5 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 6 de la sección 4.4
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Proteinuria	≥2 g/24 horas	Interrumpir	Remite a menos de 2 g/24 horas
Síndrome nefrótico	-----	Suspender	No reanudar
Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
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 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).			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Poblaciones especialesCDT

Los pacientes ≥ 75 años, de origen asiático, con enfermedades concomitantes (p ej., hipertensión arterial e insuficiencia renal o hepática) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib (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 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.

CCR

Para obtener información sobre la experiencia clínica con el tratamiento combinado de lenvatinib y pembrolizumab, ver la sección 4.8.

Los pacientes de edad ≥ 65 años, con hipertensión basal o aquellos con insuficiencia renal parecen tener una tolerabilidad reducida a lenvatinib (ver sección 4.8).

No se dispone de datos sobre la combinación de lenvatinib y everolimus para la mayoría de las poblaciones especiales. La siguiente información se deriva de la experiencia clínica con lenvatinib como agente único en pacientes con CDT.

Todos los pacientes, excepto aquellos con insuficiencia hepática o renal grave (ver más abajo), deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 20 mg de lenvatinib al día con pembrolizumab o 18 mg de lenvatinib con 5 mg de everolimus una vez al día según lo indicado, después de lo cual la dosis debe ajustarse aún más en función de 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**Pacientes con insuficiencia hepáticaCDT

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 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.

CCR

Se dispone de datos limitados sobre la combinación de lenvatinib con pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis inicial de la combinación en función de la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 10 mg una vez al día. Consulte el folleto al profesional de pembrolizumab para conocer la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Pueden ser necesarios más ajustes de dosis en función de la tolerabilidad individual. La combinación debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si el beneficio previsto supera el riesgo (ver sección 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

No se dispone de datos sobre la combinación de lenvatinib con everolimus en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis inicial de la combinación en función de la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 10 mg una vez al día en combinación con la dosis de everolimus recomendada para pacientes con insuficiencia hepática grave en el folleto de información al profesional de everolimus. Pueden ser necesarios más ajustes de dosis en función de la tolerabilidad individual. La combinación debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si el beneficio previsto supera el riesgo (ver sección 4.8).

*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.

CCR

No es necesario ajustar la dosis inicial en base de la función renal en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenvatinib una vez al día. Consulte el folleto de información al profesional de pembrolizumab o everolimus para conocer la dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Es posible que sean necesarios más ajustes de dosis según la tolerabilidad individual. No se han estudiado pacientes con enfermedad renal terminal, por lo que no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes (ver sección 4.8).

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 (consultar la sección 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Población pediátrica

Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales (ver sección 5.3).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años. No hay datos disponibles

Raza

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).

Peso corporal inferior a 60 kg.**CCR**

No es necesario ajustar la dosis inicial en función del peso corporal. Se dispone de datos limitados sobre el tratamiento con lenvatinib en combinación con everolimus en pacientes con un peso corporal inferior a 60 kg con CCR (ver sección 4.8).

Estado funcional**CCR**

Los pacientes con un estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 o superior fueron excluidos del estudio RCC 205 (ver sección 5.1). Los pacientes con un KPS (Karnofsky Performance Status) <70 fueron excluidos del Estudio 307 (CLEAR). No se ha evaluado el riesgo-beneficio en estos pacientes.

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 o administrar en una suspensión preparada mediante la disolución de las cápsulas enteras en agua, jugo de manzana o leche. La suspensión se puede administrar por vía oral o a través de una sonda de alimentación. Si se administra mediante una sonda de alimentación, la suspensión debe prepararse con agua (ver sección 6 para obtener información sobre la preparación y la administración de la suspensión).

Si la suspensión de lenvatinib no se utiliza en el momento de la preparación, se debe conservar en un recipiente tapado y refrigerado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas. Una vez extraída del refrigerador, la suspensión debe agitarse durante 30 segundos aproximadamente antes de su uso. Si no se administra en un período de 24 horas, la suspensión debe desecharse.

Consulte el folleto de información al profesional o el 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 2.
Lactancia (ver sección 4.6)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoHipertensión 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 antihipertensivo 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 6.

Tabla 6 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 $\geq 2+$ 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Fístula no gastrointestinal

Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir tratamiento con lenvatinib. En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se observaron casos de formación o crecimiento de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos (p. ej., fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se han notificado casos de neumotórax con o sin indicios claros de fístula broncopleurales. Algunas notificaciones de fístula y neumotórax se produjeron en asociación con regresión del tumor o necrosis. La radioterapia y la cirugía previas pueden ser factores de riesgo contribuyentes. Las metástasis de pulmón también pueden aumentar el riesgo de neumotórax. No se debe iniciar el tratamiento con lenvatinib en pacientes con fístulas a fin de evitar que empeoren, y se debe suspender el tratamiento con lenvatinib de manera definitiva en pacientes con afectación esofágica o traqueobronquial y con cualquier fístula de grado 4 (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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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).

Poblaciones especiales

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

LEVALER contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.Efectos de otros medicamentos sobre lenvatinibQuimioterapia

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

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentosSustratos CYP3A4

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. Además, en pacientes con CCR, la farmacocinética de everolimus no se vio afectada significativamente por la administración concomitante de lenvatinib. Por lo tanto, no se espera ninguna interacción farmacológica significativa entre lenvatinib y otros sustratos de CYP3A4/Pgp.

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/ Anticoncepción en mujeres.

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.

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)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 adversasResumen del perfil de seguridadCDT

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 %), hipocalcemia (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 %).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Lenvatinib en combinación con pembrolizumab en CCR

El perfil de seguridad de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se basa en datos de 497 pacientes con CCR. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (que ocurrieron en ≥ 30 % de los pacientes) fueron diarrea (61,8 %), hipertensión (51,5 %), fatiga (47,1 %), hipotiroidismo (45,1 %), disminución del apetito (42,1 %), náuseas (39,6 %), estomatitis (36,6%), proteinuria (33,0%), disfonía (32,8%) y artralgia (32,4%).

Las reacciones adversas graves (Grado ≥ 3) más comunes (≥ 5 %) fueron hipertensión (26,2%), aumento de lipasa (12,9%), diarrea (9,5%), proteinuria (8,0%), aumento de amilasa (7,6%), disminución de peso (7,2%) y fatiga (5,2%).

La interrupción de lenvatinib, pembrolizumab o ambos debido a una reacción adversa se produjo en el 33,4% de los pacientes; el 23,7% lenvatinib y el 12,9% ambos fármacos. Las reacciones adversas más comunes (≥ 1 %) que llevaron a la interrupción de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron infarto de miocardio (2,4%), diarrea (2,0%), proteinuria (1,8%) y erupción cutánea (1,4%). Las reacciones adversas que con mayor frecuencia llevaron a la interrupción de lenvatinib (≥ 1 %) fueron infarto de miocardio (2,2%), proteinuria (1,8%) y diarrea (1,0%).

Se produjeron interrupciones de dosis de lenvatinib, pembrolizumab o ambos debido a una reacción adversa en el 80,1% de los pacientes; lenvatinib se suspendió en el 75,3% y ambos fármacos en el 38,6% de los pacientes. Se redujo la dosis de lenvatinib en el 68,4% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 %) que dieron lugar a una reducción o interrupción de la dosis de lenvatinib fueron diarrea (25,6%), hipertensión (16,1%), proteinuria (13,7%), fatiga (13,1%), disminución del apetito (10,9%), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (PPE) (10,7%), náuseas (9,7%), astenia (6,6%), estomatitis (6,2%), aumento de lipasa (5,6%) y vómitos (5,6%).

Lenvatinib en combinación con everolimus en CCR

El perfil de seguridad de lenvatinib en combinación con everolimus se basa en datos de 623 pacientes.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (que ocurrieron en ≥ 30 % de los pacientes) fueron diarrea (69,0 %), fatiga (41,9 %), hipertensión (41,7 %), disminución del apetito (41,6 %), estomatitis (40,6 %), náuseas (38,8 %), proteinuria (34,2%), vómitos (32,7%) y disminución de peso (31,3%).

Las reacciones adversas graves (Grado ≥ 3) más comunes (≥ 5 %) fueron hipertensión (19,3%), diarrea (13,8%), proteinuria (8,8%), fatiga (7,1%), disminución del apetito (6,3%) y pérdida de peso. (5,8%).

La interrupción de lenvatinib, everolimus o ambos debido a una reacción adversa se produjo en el 27,0 % de los pacientes; el 21,7% lenvatinib y el 18,7% ambos fármacos. Las reacciones adversas más comunes (≥ 1 %) que llevaron a la interrupción de lenvatinib, everolimus o ambos fueron proteinuria (2,7%), diarrea (1,0%) y disminución del apetito (1,0%). La reacción adversa que con mayor frecuencia provocó la interrupción del tratamiento con lenvatinib (≥ 1 %) fue la proteinuria (2,1%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

Se produjeron interrupciones de dosis de lenvatinib, everolimus o ambos debido a una reacción adversa en el 82,2% de los pacientes; en los pacientes en los que se recogieron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, lenvatinib se interrumpió en el 74,3% y ambos fármacos en el 71,9% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que dieron lugar a una reducción o interrupción de la dosis de lenvatinib fueron diarrea (30,4%), fatiga (15,3%), proteinuria (14,7%), disminución del apetito (13,4%), estomatitis (13,2%), náuseas (10,9%), vómitos (10,2%), hipertensión (9,2%), astenia (7,9%), disminución del recuento de plaquetas (5,7%) y disminución 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 7. La categoría de la frecuencia de las 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 el folleto de información al profesional 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 ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- 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 7 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 ^{*, †} Hipopotasemia [†] Hipercolesterolemia ^{b, †} Hipomagnesemia ^{b, †} Pérdida de peso Apetito disminuido	Hipocalcemia ^{*, †} Hipopotasemia [†] Hipercolesterolemia ^{b, †} Hipomagnesemia ^{b, †} Pérdida de peso Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	
Frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Mareos Cefalea Disgeusia	Mareos Cefalea Disgeusia
Frecuentes	Accidente cerebrovascular [†]	
Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico transitorio	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Accidente cerebrovascular [†] Monoparesia Accidente isquémico transitorio
Trastornos cardiacos		
Frecuentes	Infarto de miocardio ^{c, †} Insuficiencia cardíaca Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Poco frecuentes		Infarto de miocardio ^{c, †} Insuficiencia cardíaca

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

		Disminución de la fracción de eyección
Trastornos vasculares		
Muy frecuentes	Hemorragia ^{d,*†} Hipertensión arterial ^{e,*} Hipotensión arterial	Hemorragia ^{d,*†} Hipertensión arterial ^{e,*}
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 Dolor abdominal y gastrointestinal ^f Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^g Dolor bucal ^h Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca Aumento de la lipasa [‡] Aumento de la amilasa [‡]	Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal ^f Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^g Dolor bucal ^h Estreñimiento Sequedad de boca Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa [‡]
Frecuentes	Fístula anal Meteorismo Perforación intestinal	Pancreatitis ⁱ Meteorismo Dispepsia Colitis Perforación intestinal
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 la aspartato aminotransferasa ^{*‡} Aumento de la fosfatasa alcalina sérica [‡] Aumento de la γ -glutamyl-transferasa [‡]	Aumento de bilirrubina en sangre ^{j,*‡} Hipoalbuminemia ^{j,*‡} Aumento de la alanina aminotransferasa ^{*‡} Aumento de la aspartato aminotransferasa ^{*‡} Aumento de la fosfatasa alcalina sérica [‡]
Frecuentes	Insuficiencia hepática ^{k,*†} Encefalopatía hepática ^{l,*†} Función hepática anormal Colecistitis	Coleocistitis Función hepática anormal Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 Rash cutáneo Alopecia	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Rash cutáneo
Frecuentes	Hiperqueratosis	Alopecia
Poco frecuentes		Hiperqueratosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades
Frecuentes		Dolor musculoesquelético
Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular	
Trastornos renales y urinarios		
Muy frecuentes	Proteinuria* Aumento de creatinina sérica [‡]	Proteinuria* Aumento de creatinina sérica [‡]
Frecuentes	Casos de insuficiencia renal ^{n,*,†} Disfunción renal* Aumento de urea sérica	Casos de insuficiencia renal ^{n,*,†}
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico	Disfunción renal* Aumento de urea sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Fatiga Astenia Edema periférico	Fatiga Astenia 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

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 %).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)****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.

CCR

En CLEAR (ver sección 5.1), se notificó hipertensión en el 56,3 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y en el 42,6 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib. La frecuencia de hipertensión ajustada por exposición fue de 0,65 episodios por paciente-año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,73 episodios por paciente-año en el grupo tratado con sunitinib. La mediana del tiempo de aparición en los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab fue de 0,7 meses. Se produjeron reacciones de Grado 3 o superior en el 28,7 % del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab en comparación con el 19,4 % del grupo tratado con sunitinib. El 16,8% de los pacientes con hipertensión tuvieron modificaciones de dosis de lenvatinib (9,1% de interrupción de la dosis y 11,9% de reducción de la dosis). En el 0,9% de los pacientes, la hipertensión provocó la interrupción permanente del tratamiento con lenvatinib.

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se informó hipertensión en el 42,5% de los pacientes (la incidencia de hipertensión de grado 3 o 4 fue del 19,7%). En los pacientes en los que se recopilaron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 9,8 % de los pacientes con hipertensión tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (5,3 % de reducción de la dosis y 6,2 % de interrupción de la dosis) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,9 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los episodios de hipertensión en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 0,5 meses.

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

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se informó proteinuria en el 34,8% de los pacientes (9,0% eran de Grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recogieron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 15,1% de los pacientes con proteinuria tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (reducción del 9,6% y interrupción del 9,8%) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 2,1% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 1,4 meses.

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).

CHC

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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, el 1,3% de los pacientes desarrolló insuficiencia renal (0,6% fue de Grado ≥ 3) y el 5,3% desarrolló lesión renal aguda (2,7% fue de Grado ≥ 3). Se informaron eventos renales en el 17,2 % de los pacientes (el 4,3 % fueron de Grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recogieron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 5,5% de los pacientes con eventos renales tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (reducción del 2,3% y interrupción del 4,0%) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 1,9% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos renales en pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 3,5 meses.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 cardíaca (que incluyen insuficiencia cardíaca 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 cardíaca 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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se notificaron eventos de disfunción cardíaca en el 3,5 % de los pacientes (el 1,8 % fueron de Grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recopilaron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 0,9 % de los pacientes con eventos de disfunción cardíaca tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (reducción del 0,4 % y interrupción del 0,8 %) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de eventos de disfunción cardíaca en pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 3,6 meses.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se informó 1 evento de PRES (Grado 2), que ocurrió después de 1,3 meses de tratamiento, para el cual no fue necesario modificar la dosis ni suspenderlo.

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 \geq 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 \geq grado 3). La encefalopatía hepática (que incluyó acontecimientos mortales en 4 pacientes) tuvo lugar en el 8,4 % de los pacientes (5,5 % \geq 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 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 %.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

CCR

En CLEAR (ver sección 5.1), las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab fueron elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas, incluidos aumentos de la alanina aminotransferasa (11,9%), aspartato aminotransferasa (11,1%) y niveles sanguíneos. bilirrubina (4,0%). Se produjeron acontecimientos similares en el grupo tratado con sunitinib con tasas del 10,3%, 10,9% y 4,4% respectivamente. La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos hepáticos fue de 3,0 meses (cualquier grado) en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,7 meses en el grupo tratado con sunitinib. La frecuencia de eventos de hepatotoxicidad ajustada en función de la exposición fue de 0,39 episodios por paciente-año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,46 episodios por paciente-año en el grupo tratado con sunitinib.

Se produjeron reacciones relacionadas con el hígado de grado 3 en el 9,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab y en el 5,3 % de los pacientes tratados con sunitinib. Las reacciones relacionadas con el hígado provocaron interrupciones y reducciones de la dosis de lenvatinib en el 8,5 % y el 4,3 % de los pacientes, respectivamente, y la interrupción permanente de lenvatinib en el 1,1 % de los pacientes.

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia fueron elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas, incluidos aumentos en la alanina aminotransferasa (11,9%), la aspartato aminotransferasa (11,4%) y el aumento de la gamma-glutamilttransferasa (2,7%). Se produjeron reacciones hepáticas de grado 3 en el 6,1% de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus. En los pacientes en los que se recopilaron datos sobre modificaciones individuales de los medicamentos, el 6,0 % de los pacientes con eventos de hepatotoxicidad tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (reducción del 2,8 % y interrupción del 4,2 %) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,9 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de reacciones relacionadas con el hígado en pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 1,8 meses.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

CCR

En CLEAR (ver sección 5.1), el 5,4 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales (de los cuales el 3,7 % fueron de grado ≥ 3) en comparación con el 2,1 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib (de los cuales 0,6 % eran Grado ≥ 3). Ningún evento fue fatal. La frecuencia ajustada por exposición de episodios de eventos tromboembólicos arteriales fue de 0,04 episodios por paciente-año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,02 episodios por paciente-año en el grupo tratado con sunitinib. El evento tromboembólico arterial notificado con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab fue el infarto de miocardio (3,4%). Se produjo un evento de infarto de miocardio (0,3%) en el grupo tratado con sunitinib. La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos tromboembólicos arteriales fue de 10,4 meses en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab.

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se notificaron eventos tromboembólicos arteriales en el 2,7 % de los pacientes (el 2,2 % fueron de Grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recogieron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 0,6% de los pacientes con eventos tromboembólicos arteriales tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (interrupción del 0,6%) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 1,5% de los pacientes. El evento tromboembólico arterial notificado con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fue el infarto de miocardio (1,3%). La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 6,8 meses

Hemorragia (ver sección 4.4)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 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 cerebral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia intestinal y hemorragia tumoral. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 11,9 semanas. Un acontecimiento hemorrágico condujo a la interrupción de la dosis o la reducción en un 3,2 % y 0,8 % pacientes, respectivamente, y a la suspensión del tratamiento en el 1,7 % de los pacientes.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se notificaron episodios de hemorragia en el 28,6 % de los pacientes (el 3,2 % fueron de Grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recogieron datos sobre modificaciones individuales de los medicamentos, el 4,9% de los pacientes con episodios de hemorragia tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (4,2% de interrupción y 0,8% de reducción) y condujeron a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,6% de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos notificados con mayor frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron epistaxis (19,4%) y hematuria (4,2%). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los acontecimientos hemorrágicos en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 1,9 meses.

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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se informó hipocalcemia en el 4,8% de los pacientes (el 1,1% eran de Grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recogieron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 0,8 % de los pacientes con hipocalcemia tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (0,6 % de interrupción de la dosis y 0,4 % de reducción de la dosis) y no llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en ningún paciente. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los episodios de hipocalcemia en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 2,9 meses.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas (ver sección 4.4)

CDT

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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se notificaron eventos de perforación gastrointestinal en el 3,7 % de los pacientes (el 2,9 % fueron de grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recopilaron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 2,1 % de los pacientes con perforaciones gastrointestinales tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (interrupción del 1,5 % y reducción del 0,6 %) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 1,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los episodios de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 3,6 meses.

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se notificaron eventos de formación de fístulas en el 1,0 % de los pacientes (el 0,5 % fueron de Grado ≥ 3). En los pacientes en los que se recopilaron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, el 0,8 % de los pacientes con perforaciones gastrointestinales tuvieron modificaciones de la dosis de lenvatinib (interrupción del 0,8 %) y llevaron a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,4 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los episodios de formación de fístulas en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 3,7 meses.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se informaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms en el 9,8 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La incidencia de intervalo QTc superior a 500 ms fue del 3,3 % en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos de prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 3,0 meses.

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

CDT

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (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.

CCR

En CLEAR (ver sección 5.1), se produjo hipotiroidismo en el 47,2 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y en el 26,5 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib. La frecuencia de hipotiroidismo ajustada por exposición fue de 0,39 episodios por paciente-año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,33 episodios por paciente-año en el grupo tratado con sunitinib. En general, la mayoría de los eventos de hipotiroidismo en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab fueron de Grado 1 o 2. Se informó hipotiroidismo de Grado 3 en el 1,4 % de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab versus ninguno en el grupo tratado con sunitinib. Al inicio, el 90,0 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y el 93,1 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib tenían niveles iniciales de TSH \leq el límite superior de lo normal. Se observaron elevaciones de TSH $>$ límite superior de lo normal después del inicio del estudio en el 85,0 % de los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab versus el 65,6 % de los pacientes tratados con sunitinib. En los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab, los eventos de hipotiroidismo dieron lugar a una modificación de la dosis de lenvatinib (reducción o interrupción) en el 2,6 % de los pacientes y a la interrupción de lenvatinib en 1 paciente.

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se produjo hipotiroidismo en el 24,1% de los pacientes. En general, la mayoría de los eventos de hipotiroidismo fueron de Grado 1 o 2. Se informó hipotiroidismo de Grado 3 en el 0,3% de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los episodios de hipotiroidismo en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 2,7 meses. Al inicio del estudio, el 83,0 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus tenían niveles de TSH \leq el límite superior de lo normal. Se observaron elevaciones de TSH $>$ el límite superior de lo normal después del inicio del estudio en el 71,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus. En los pacientes en los que se recopilaron datos sobre modificaciones de fármacos individuales, los eventos de hipotiroidismo dieron lugar a una modificación de la dosis de lenvatinib (reducción de la dosis del 0,4 % o interrupción de la dosis del 0,9 %) en el 1,3 % de los pacientes. No se informaron interrupciones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

CCR

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, se informó diarrea en el 69,0% de los pacientes (el 13,8% eran de Grado 2,0,8%. En los pacientes en los que se recopilaron datos sobre modificaciones individuales de los medicamentos, el 30,4% de los pacientes tuvo modificaciones en la dosis de lenvatinib (17,7 % de interrupciones y 19,6% de reducciones) y condujeron a la interrupción permanente del tratamiento en el 0,6% de los pacientes.

Población pediátrica

No hay datos disponibles en esta población (ver sección 4.2).

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

CDT

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

CHC

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

CE

Los pacientes ≥ 75 años 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).

CCR

En CLEAR, los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) tuvieron una incidencia mayor (≥ 10 % de diferencia) de proteinuria que los pacientes más jóvenes (< 65 años).

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) tuvieron una incidencia mayor (≥ 10 % de diferencia) de disminución del recuento de plaquetas, disminución de peso, proteinuria e hipertensión que los pacientes más jóvenes (< 65 años).

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.

CCR

En CLEAR, los hombres tuvieron una incidencia mayor (≥ 10 % de diferencia) de diarrea que las mujeres.

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, las mujeres tuvieron una incidencia mayor (≥ 10 % de diferencia) que los hombres de náuseas, vómitos, astenia e hipertensión.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 $\geq 10\%$) 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.

CCR

En CLEAR, los pacientes asiáticos tuvieron una mayor incidencia ($\geq 10\%$ de diferencia) que los pacientes caucásicos de síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, proteinuria e hipotiroidismo (incluido el aumento de la hormona tiroidea en sangre), mientras que los pacientes caucásicos tuvieron una mayor incidencia de fatiga, náuseas, artralgia y vómitos. y astenia.

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, los pacientes asiáticos tuvieron una mayor incidencia ($\geq 10\%$ de diferencia) que los pacientes caucásicos de hipotiroidismo, estomatitis, disminución del recuento de plaquetas, proteinuria, disfonía, EPP e hipertensión, mientras que los pacientes caucásicos tuvieron una mayor incidencia de náuseas, astenia, fatiga e hipercolesterolemia.

Hipertensión arterial basal o 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).

CCR

En CLEAR, los pacientes con hipertensión inicial tuvieron una mayor incidencia de proteinuria que los pacientes sin hipertensión inicial.

Diabetes basal o inicial**CCR**

En la población agrupada de CCR tratada con lenvatinib y everolimus, los pacientes con diabetes inicial tuvieron una mayor incidencia ($\geq 10\%$ de diferencia) de proteinuria que aquellos sin diabetes inicial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

CCR

Hay datos limitados sobre pacientes con insuficiencia hepática en CCR.

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.

CCR

En pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolimus, los pacientes con insuficiencia renal inicial tuvieron una mayor incidencia de trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en comparación con los pacientes con función renal normal.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

CCR

En los pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolimus, aquellos con bajo peso corporal (<60 kg) tuvieron una mayor incidencia (≥10 % de diferencia) de disminución del recuento de plaquetas e hipertensión.

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 nacional de notificación.

Ante la sospecha de reacciones adversas relacionadas a este medicamento, notifique a **farmacovigilancia.chile@synthon.com**

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 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.

5.0 Propiedades farmacológicas**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.
Código ATC: L01EX08

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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.

La combinación de lenvatinib y everolimus mostró una mayor actividad antiangiogénica y antitumoral, como lo demuestra la disminución de la proliferación de células endoteliales humanas, la formación de tubos y la señalización de VEGF in vitro y el volumen tumoral en modelos de xenoinjerto de ratón de cáncer de células renales humanos mayor que cada sustancia sola.

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

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

El mecanismo de acción para el empeoramiento del hipercolesterolemia con la combinación de lenvatinib y everolimus no se ha estudiado directamente y no está completamente aclarado.

Aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción para el empeoramiento de la diarrea con la combinación de lenvatinib y everolimus está mediado por el deterioro de la función intestinal relacionado con los MOA de los agentes individuales: inhibición de VEGF/VEGFR y c-KIT por lenvatinib junto con la inhibición de mTOR/NHE3 por everolimus.

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo

El estudio SELECT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio. "refractario al yodo radioactivo" se definió como una o más lesiones medibles bien sin absorción de yodo o con progresión pese al tratamiento con yodo radioactivo (RAI), o como presentar una actividad acumulada del RAI >600 mCi o 22 GBq con la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica (Europa, Norteamérica y otra), antes del tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los pacientes podían haber recibido 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), y la edad (≤65 años o >65 años). La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

(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), 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Tabla 8 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 (HR) (IC del 99 %) ^{b,c}	0,21 (0,14; 0,31)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Pacientes que recibieron 0 tratamientos previos dirigidos al VEGF/VEGFR (%)		
Número de progresiones o muertes	195 (74,7)	104 (79,4)
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	76	88
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	18,7 (16,4; NE)	3,6 (2,1; 5,3)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	0,20 (0,14; 0,27)	
Pacientes que recibieron 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR (%)		
Número de progresiones o muertes	66 (25,3)	27 (20,6)
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	31	25
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	15,1 (8,8; NE)	3,6 (1,9; 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	0,22 (0,12; 0,41)	
Tasa de respuesta objetiva^a		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC del 95 %)	(59,0; 70,5)	(0,0; 3,6) <0,0001
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	0,73 (0,50; 1,07)	

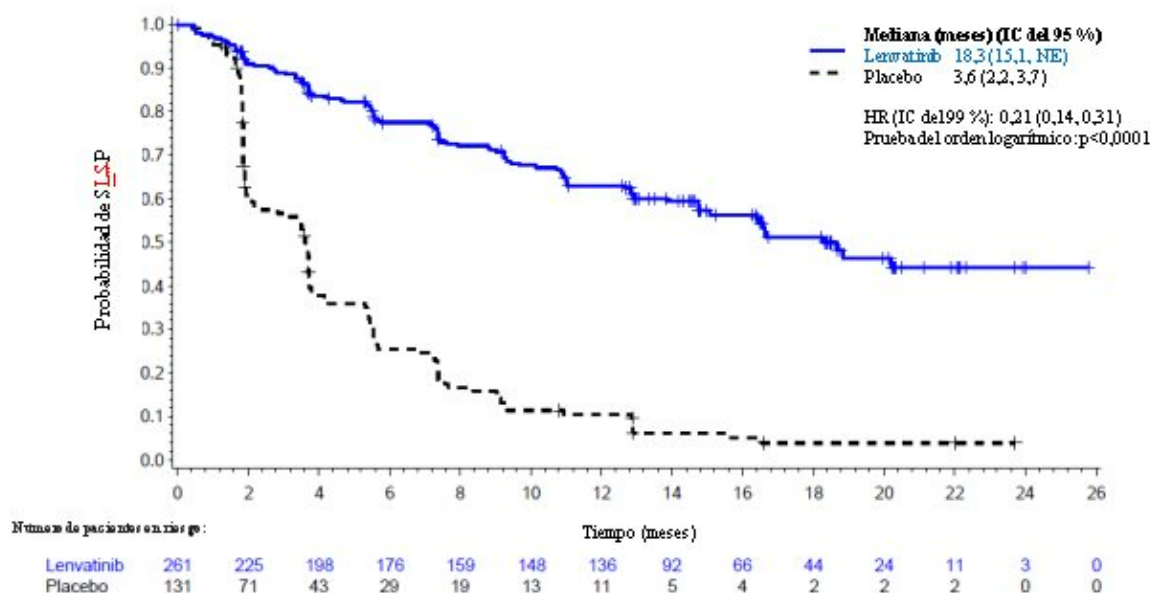
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

(HR) (IC del 95 %) ^{b,c}	
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.

- Estudio radiológico independiente.
- Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤ 65 años frente a >65 años) y tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1).
- Estimado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.
- 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.
- 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) irreseccable.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

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 %
 - Tratamientos anteriores: hepatectomía (28 %), radioterapia (11 %), tratamientos locorregionales incluyendo (quemo)embolización transarterial (52 %), ablación por radiofrecuencia (21 %) e inyección percutánea de etanol (4 %)

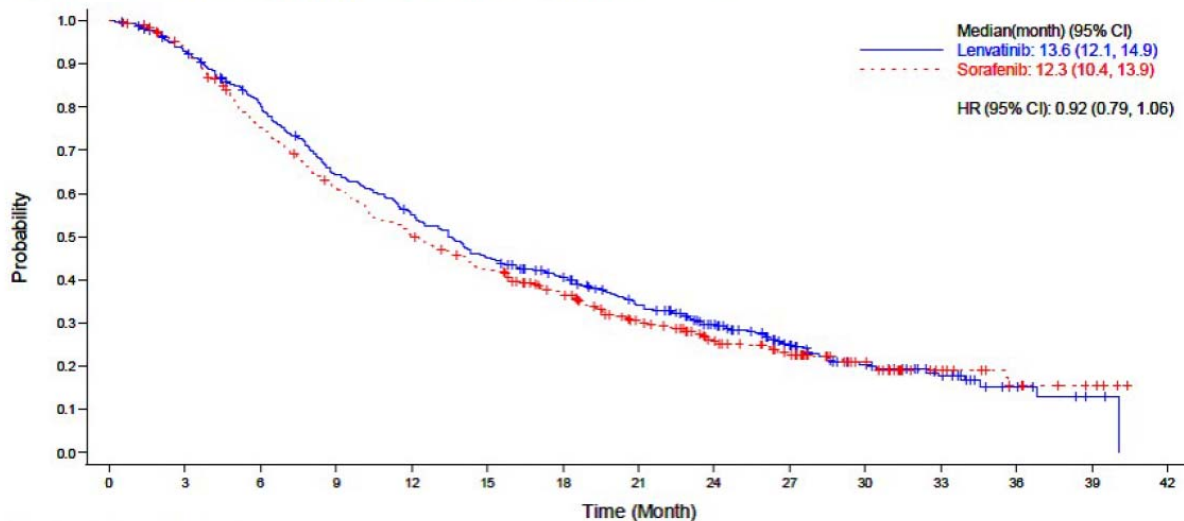
La variable primaria de eficacia fue la supervivencia general (SG). Lenvatinib no fue inferior para SG comparado con sorafenib con HR = 0,92 [IC del 95 % de (0,79; 1,06)] y una SG media de 13,6 meses frente a 12,3 meses (ver Tabla 9 y Figura 2). Los resultados para variables sustitutas (SLP y TGR) se presentan en la Tabla 9 siguiente.

Tabla 9 Resultados de la eficacia del estudio REFLECT en CHC				
Parámetro de eficacia	Cociente de tasas instantáneas (HR) a, b (IC del 95 %)	Valor de pd	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)
SLPg (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 %)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Fecha de corte de los datos: 13 nov 2016
a. El cociente de tasas instantáneas (HR) es para lenvatinib frente a sorafenib, basado en el modelo de Cox que incluye el grupo de tratamiento como un factor.
b. Estratificado por región (Región 1: Asia-Pacífico; Región 2: Occidental), invasión macroscópica de la vena portal o extensión extrahepática o ambas (sí, no), ECOG PS (0, 1) y peso corporal (<60 kg, ≥60 kg).
c. Los resultados se basan en respuestas confirmadas y sin confirmar.
d. El valor de p es para la prueba de superioridad de lenvatinib frente a sorafenib.
e. Los cuartiles se calculan mediante el método de Kaplan-Meier, y los IC 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



Number of subjects at risk:

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

1. Fecha de corte de los datos = 13 nov 2016.
2. Margen de no inferioridad para el cociente de tasas instantáneas (HR: lenvatinib frente a sorafenib = 1,08).
3. La mediana se calculó con el método de Kaplan-Meier y el intervalo de confianza 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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/m² cada 3 semanas, o bien paclitaxel 80 mg/m² semanalmente durante 3 semanas, seguidas de 1 semana de descanso.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 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 (intervalo de 30 a 86), donde el 50 % tenía 65 años 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 endometriode (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.

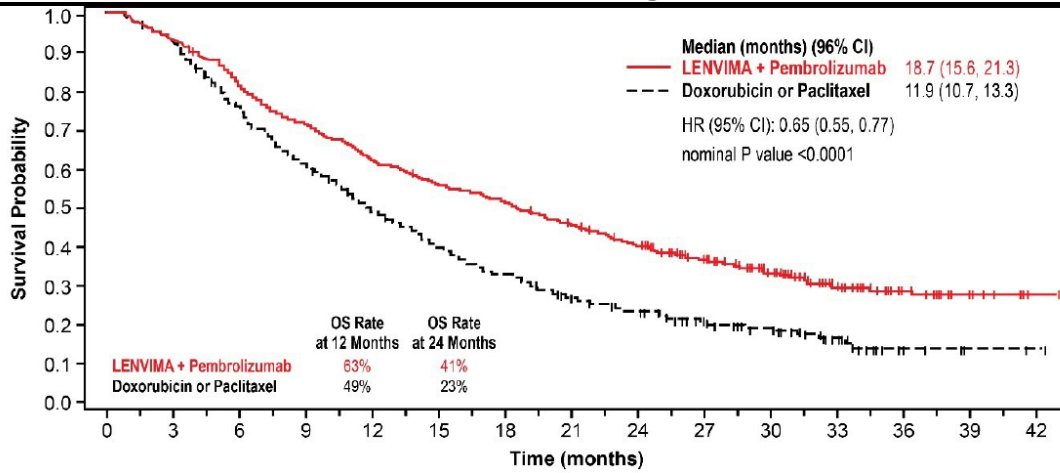
El análisis final preespecificado de la SG, con aproximadamente 16 meses de seguimiento adicional con respecto al análisis provisional (mediana global del tiempo de seguimiento de 14,7 meses [intervalo de 0,3 a 43,0 meses]), se realizó sin ajuste de multiplicidad. Los resultados de eficacia de la población de todos los participantes se resumen en la Tabla 10. En las Figuras 3 y 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para los análisis de SG final y SLP provisional, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Tabla 10 Resultados de eficacia en pacientes con cáncer endometrial del estudio 309		
Variable de eficacia	LENVATINIB 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+)
<p>a. Calculado según el modelo de regresión multinivel de Cox</p> <p>b. Valor de p nominal unilateral calculado según la prueba del orden logarítmico multinivel (análisis final). En el análisis provisional pre-especificado 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).</p> <p>c. Valor de p unilateral calculado según la prueba del orden logarítmico multinivel</p> <p>d. En el análisis provisional preespecificado</p> <p>e. Respuesta: Mejor respuesta objetiva de la respuesta completa o parcial confirmadas</p> <p>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</p> <p>g. Calculado según el modelo de estimación Kaplan-Mei</p>		

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

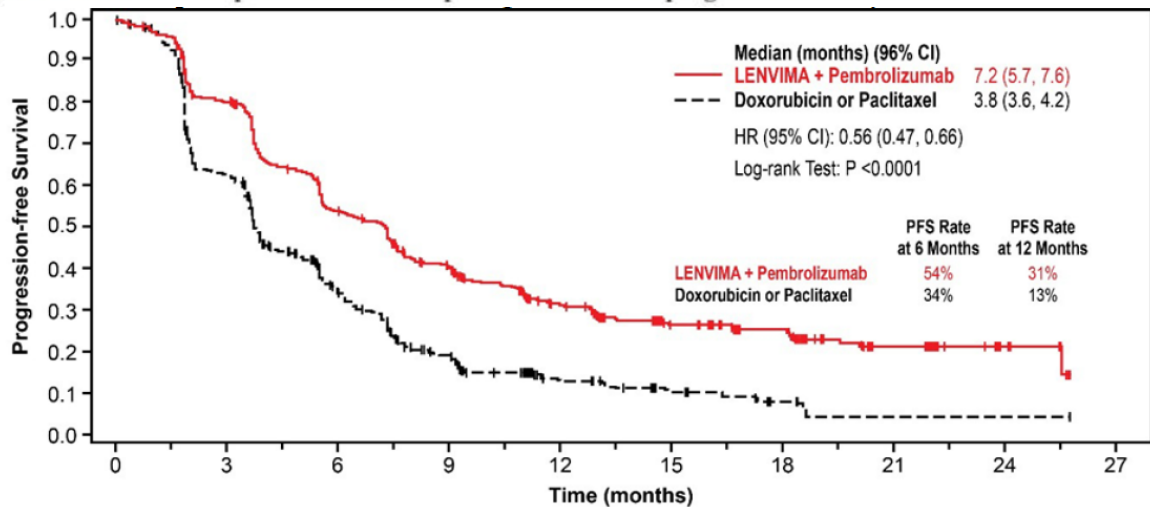


Number of subjects at risk:

LENVIMA + Pembrolizumab	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doxorubicin or Paclitaxel	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

* Según el análisis final especificado en el protocolo.

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



Number of subjects at risk:

LENVIMA + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicin or Paclitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Tratamiento de primera línea de pacientes con CCR (en combinación con pembrolizumab)

La eficacia de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en el Estudio 307 (CLEAR), un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado que inscribió a 1.069 pacientes con CCR avanzado con componente de células claras que incluían otras características histológicas como sarcomatoide y papilar en el primer trimestre. configuración de línea. Los pacientes se inscribieron independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1. Los pacientes con una enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

inmunosupresión no eran elegibles. La aleatorización se estratificó por región geográfica. (América del Norte y Europa Occidental versus “Resto del Mundo”) y grupos de pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (riesgo favorable, intermedio y pobre).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=355), o lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día en combinación con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día (n=357), o sunitinib 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas y luego sin tratamiento durante 2 semanas (n=357). Todos los pacientes del grupo de lenvatinib más pembrolizumab comenzaron con 20 mg de lenvatinib por vía oral una vez al día. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis de lenvatinib fue de 1,9 meses. La dosis diaria promedio promedio de lenvatinib fue de 14 mg. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad según lo determine el investigador y lo confirme el comité de revisión radiológica (IRC) independiente utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

Versión 1.1 (RECIST 1.1). Se permitió la administración de lenvatinib con pembrolizumab más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Pembrolizumab se continuó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con lenvatinib podría continuarse más allá de los 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio y luego cada 8 semanas.

Las características de la población de estudio (355 pacientes en el grupo de lenvatinib con pembrolizumab y 357 en el grupo de sunitinib) fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 29 a 88 años); 41% tiene 65 años o más, 74% masculino; 75% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% de otras razas; El 17 % y el 83 % de los pacientes tenían un KPS inicial de 70 a 80 y 90 a 100, respectivamente; La distribución de pacientes por categorías de riesgo del IMDC (Consortio Internacional de Base de Datos de RCC Metastásico) fue 33% favorable, 56% intermedio y 10% malo, y los grupos de pronóstico de MSKCC fueron 27% favorable, 64% intermedio y 9% malo. La enfermedad metastásica estuvo presente en el 99% de los pacientes y la enfermedad localmente avanzada estuvo presente en el 1%. Los sitios comunes de metástasis en los pacientes fueron pulmón (69%), ganglios linfáticos (46%) y hueso (26%).

La medida de resultado primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST 1.1 según IRC. Las medidas de resultado secundarias clave de eficacia incluyeron la supervivencia general (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). La mediana de duración del tratamiento con lenvatinib más pembrolizumab fue de 17,0 meses.

Lenvatinib en combinación con pembrolizumab demostró mejoras estadísticamente significativas en la SSP, la SG y la ORR en comparación con sunitinib. Los resultados de eficacia de CLEAR se resumen en la Tabla 11 y la Figura 5, con una mediana de seguimiento de la SG de 26,5 meses. Los resultados de PFS fueron consistentes entre los subgrupos preespecificados, los grupos de pronóstico de MSKCC y el estado de expresión del tumor PD-L1. Los resultados de eficacia por grupo de pronóstico de MSKCC se resumen en la Tabla 12.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

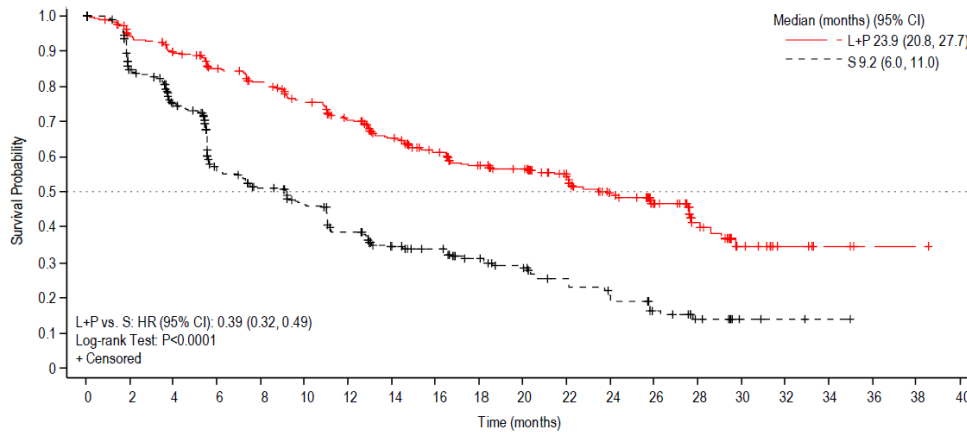
Tabla 11 Resultados de eficacia en carcinoma de células renales según IRC en CLEAR		
	Lenvatinib 20 mg con pembrolizumab 200 mg N=355	Sunitinib 50 mg N=357
Supervivencia libre de progresión (SLP)*		
Número de eventos, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
Mediana de SSP en meses (IC del 95 %)a	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
Coeficiente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)b, c	0.39 (0.32, 0.49)	
Valor p	<0.0001	
Supervivencia general (SG)		
Número de muertes, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de SG en meses (IC del 95 %)	NR (33.6, NE)	NR (NE, NE)
Coeficiente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)b, c	0.66 (0.49, 0.88)	
Valor p	0.0049	
Tasa de respuesta objetiva (confirmada)	252 (71%)	129 (36%)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	(66, 76)	(31, 41)
(IC del 95%)	57 (16%)	15 (4%)
Número de respuestas completas (CR), n (%)	195 (55%)	114 (32%)
Número de respuestas parciales (RP), n (%)	<0.0001	
Valor p		
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	26 (1.6+, 36.8+)	15 (1.6+, 33.2+)
Las evaluaciones de tumores se basaron en RECIST 1.1; sólo las respuestas confirmadas se incluyen para ORR. Fecha límite de datos = 28 de agosto de 2020		
IC = intervalo de confianza; NE= No estimable; NR= No alcanzado		
* El análisis principal de PFS incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de PFS con y sin censura para nuevos tratamientos contra el cáncer fueron consistentes.		
a: Los cuartiles se estiman mediante el método de Kaplan-Meier.		
b: El índice de riesgos se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye el grupo de tratamiento como factor; El método Efron se utiliza para las corbatas.		
c: Estratificado por región geográfica (Región 1: Europa Occidental y América del Norte, Región 2: Resto del Mundo) y grupos de pronóstico del MSKCC (riesgo favorable, intermedio y pobre) en IxRS. Valor p bilateral basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificados.		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

d: Valor de p nominal bilateral basado en la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). En el análisis final preespecificado anterior de la TRO (mediana de tiempo de seguimiento de 17,3 meses), se logró una superioridad estadísticamente significativa para la TRO al comparar lenvatinib más pembrolizumab con sunitinib (odds ratio: 3,84 (IC del 95 %: 2,81, 5,26), valor p <0,0001).

El análisis primario de SG no se ajustó para tener en cuenta las terapias posteriores.

Figure 5 Kaplan-Meier Curves for Progression-Free Survival in CLEAR



Number of subjects at risk:

L+P	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
S	357	262	216	145	124	107	85	69	62	49	42	23	25	16	9	3	2	1	0		

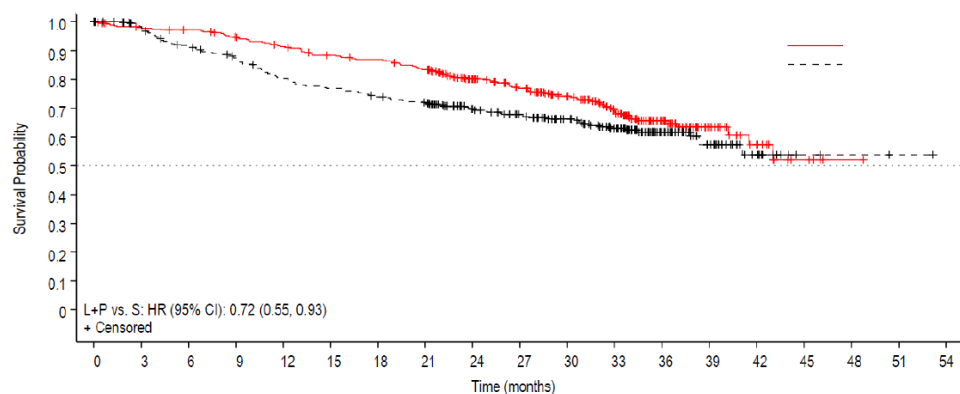
L+P=Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib.

Data cut-off date: 28 Aug 2020

Se realizó un análisis de SG actualizado cuando los pacientes que recibieron lenvatinib y pembrolizumab o sunitinib tuvieron una mediana de seguimiento de 33,4 meses. El índice de riesgo fue de 0,72 (IC del 95 %: 0,55; 0,93) con 105/355 (30 %) muertes en el grupo de combinación y 122/357 (34 %) muertes en el grupo de sunitinib (ver Figura 6). Este análisis de sistema operativo actualizado no se ajustó para tener en cuenta terapias posteriores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

Figure 6 Kaplan-Meier Curves for Progression-Free Survival in CLEAR



Number of subjects at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
L+P	355	342	338	327	313	300	294	280	232	207	174	133	75	31	15	5	1	0	0
S	357	332	307	289	264	253	242	234	195	199	153	116	66	34	14	3	2	1	0

L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib. NE = Not estimable.

Data cut-off date: 31 Mar 2021

El estudio CLEAR no tuvo el poder para evaluar la eficacia de subgrupos individuales. La Tabla 12 resume las medidas de eficacia por grupo de pronóstico de MSKCC del análisis primario preespecificado y el análisis de SG actualizado.

Tabla 12 Resultados de eficacia en CLEAR por grupo de pronóstico de MSKCC					
	Lenvatinib + Pembrolizumab (N=355)		Sunitinib (N=357)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Número de pacientes	Número de eventos	Número de pacientes	Número de eventos	
Supervivencia libre de progresión (PFS) según IRCa					PFS HR (95% CI)
Favorable	96	39	97	60	0.36 (0.23, 0.54)
Intermedia	227	101	228	126	0.44 (0.34, 0.58)
Pobre	32	20	32	19	0.18 (0.08, 0.42)
Supervivencia general (SG)^a					SG HR (95% CI)
Favorable ^b	96	11	97	13	0.86 (0.38, 1.92)
Intermedia	227	57	228	73	0.66 (0.47, 0.94)
Pobre	32	12	32	15	0.50 (0.23, 1.08)
OS actualizado^c					OS HR (95% CI)
Favorable ^b	96	17	97	17	1.00 (0.51, 1.96)
Intermedia	227	74	228	87	0.71 (0.52, 0.97)
Pobre	32	14	32	18	0.50 (0.25, 1.02)

a Mediana de seguimiento 26,5 meses (DCO - 28 de agosto de 2020)

b La interpretación de HR está limitada por el bajo número de eventos (24/193 y 34/193)

c Mediana de seguimiento 33,4 meses (DCO - 31 de marzo de 2021)

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Se llevó a cabo el estudio 205, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia de lenvatinib administrado solo o en combinación con everolimus en pacientes con CCR avanzado o metastásico irreseccable. El estudio consistió en una determinación de dosis de Fase 1b y una porción de Fase 2. La porción de la Fase 1b incluyó a 11 pacientes que recibieron la combinación de 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus. La parte de la Fase 2 inscribió a un total de 153 pacientes con CCR avanzado o metastásico irreseccable después de 1 tratamiento previo dirigido a VEGF. Un total de 62 pacientes recibieron la combinación de lenvatinib y everolimus a la dosis recomendada. Los pacientes debían, entre otros, tener confirmación histológica de CCR de células claras predominante, evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad según RECIST 1.1, una terapia previa dirigida a VEGF y un estado funcional (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1.

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

De los 153 pacientes asignados al azar, el 73 % eran hombres, la mediana de edad fue de 61 años, el 37 % tenía 65 años o más, el 7 % tenía 75 años o más y el 97 % eran caucásicos. Las metástasis estuvieron presentes en el 95% de los pacientes y la enfermedad avanzada irreseccable estuvo presente en el 5%. Todos los pacientes tenían un PS ECOG inicial de 0 (55%) o 1 (45%) con una distribución similar en los 3 brazos de tratamiento.

Se observó bajo riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) en el 39% de los pacientes en el grupo de lenvatinib más everolimus, el 44% en el grupo de lenvatinib y el 38% en el grupo de everolimus.

Se observó riesgo bajo del Consorcio Internacional de Bases de Datos mRCC (IMDC) en el 20% de los pacientes en el grupo de lenvatinib más everolimus, el 23% en el grupo de lenvatinib y el 24% en el grupo de everolimus. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis fue de 32 meses en el grupo de tratamiento con lenvatinib más everolimus, 33 meses en el grupo de lenvatinib y 26 meses en el grupo de everolimus. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con 1 inhibidor de VEGF; 65% con sunitinib, 23% con pazopanib, 4% con tivozanib, 3% con bevacizumab y 2% cada uno con sorafenib o axitinib.

La principal medida de resultado de eficacia, basada en la respuesta tumoral evaluada por el investigador, fue la SLP del grupo de lenvatinib más everolimus frente al grupo de everolimus y del grupo de lenvatinib frente al grupo de everolimus. Otras medidas de resultado de eficacia incluyeron la SG y la ORR evaluada por el investigador. Las evaluaciones de tumores se evaluaron de acuerdo con RECIST 1.1.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

El grupo de lenvatinib más everolimus mostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la SSP en comparación con el grupo de everolimus (ver Tabla 7 y Figura 3). Según los resultados de un análisis exploratorio post hoc en un número limitado de pacientes por subgrupo, el efecto positivo sobre la SSP se observó independientemente de qué terapia previa dirigida a VEGF se utilizó: sunitinib (cociente de riesgo [HR] = 0,356 [95 % IC: 0,188, 0,674] u otras terapias (HR = 0,350 [IC del 95%: 0,148, 0,828])

El grupo de lenvatinib también mostró una mejora en la SSP en comparación con el grupo de everolimus. La supervivencia general fue mayor en el grupo de lenvatinib más everolimus (ver Tabla 7 y Figura 4). El estudio no contó con la potencia necesaria para el análisis de la SG.

El efecto del tratamiento de la combinación sobre la SLP y la TRO también fue respaldado por una revisión retrospectiva, independiente y ciega post hoc de las exploraciones. El grupo de lenvatinib más everolimus mostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la SSP en comparación con el grupo de everolimus. Los resultados de la TRO fueron consistentes con los de las evaluaciones de los investigadores, 35,3 % en el grupo de lenvatinib más everolimus, con una respuesta completa y 17 respuestas parciales; ningún paciente tuvo una respuesta objetiva en el grupo de everolimus (P < 0,0001) a favor del grupo de lenvatinib más everolimus.

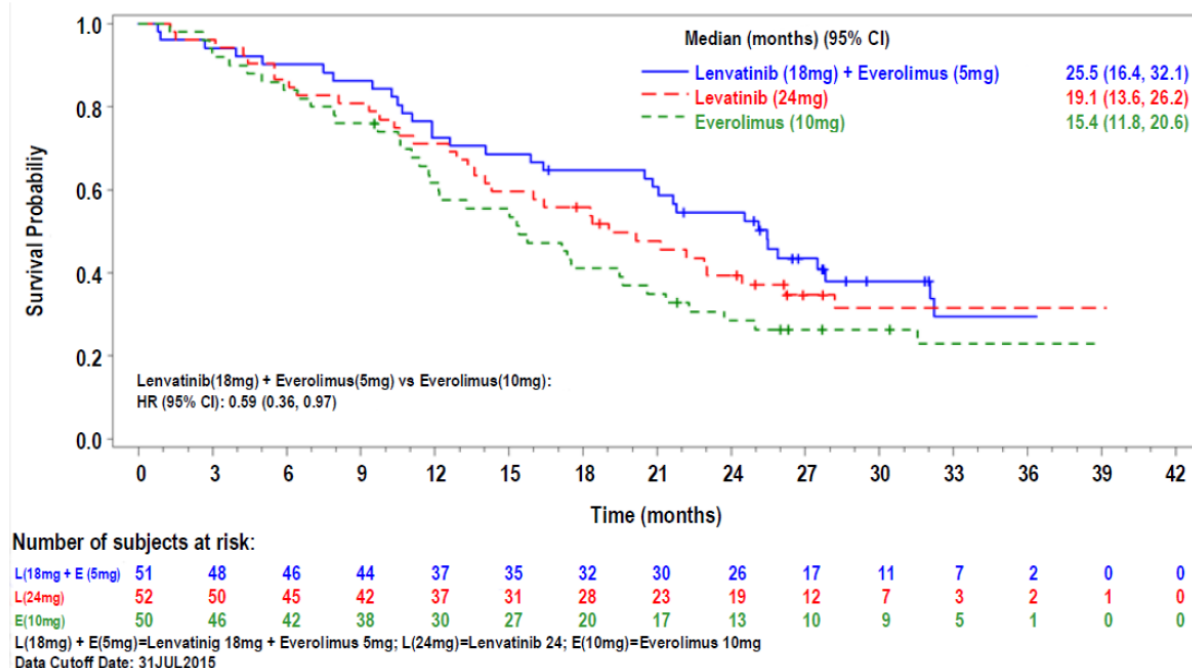
Tabla 13 Resultados de eficacia después de una terapia dirigida a VEGF previa en el estudio RCC 205			
	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Supervivencia libre de progresión (SSP)^a según la evaluación del investigador			
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	14.6 (5.9, 20.1)	7.4 (5.6, 10.2)	5.5 (3.5, 7.1)
Relación Riesgo (IC del 95 %) ^b lenvatinib + everolimus versus everolimus	0.40 (0.24, 0.67)	-	-
Valor p lenvatinib + everolimus vs everolimus	0.0005	-	-
Supervivencia libre de progresión (SSP)^a mediante revisión independiente retrospectiva post hoc			
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	12.8 (7.4, 17.5)	9.0 (5.6, 10.2)	5.6 (3.6, 9.3)
Relación Riesgo (IC del 95 %) ^b lenvatinib + everolimus versus everolimus	0.45 (0.26, 0.79)	-	-
Valor p lenvatinib +	0.003	-	-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

everolimus vs everolimus			
Sobrevivencia promedio			
Número de muertes, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95 %)	25.5 (16.4, 32.1)	19.1 (13.6, 26.2)	15.4 (11.8, 20.6)
Relación Riesgo (IC del 95 %)b lenvatinib + everolimus versus everolimus	0.59 (0.36, 0.97)	-	-
Tasa de respuesta objetiva n (%) según evaluación del investigador			
Respuestas completas	1 (2)	0	0
Respuestas parciales	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Tasa de respuesta objetiva	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Enfermedad estable	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Duración de la respuesta, meses, mediana (IC del 95 %)	13.0 (3.7, NE)	7.5 (3.8, NE)	8.5 (7.5, 9.4)
<p>La evaluación del tumor se basó en los criterios RECIST 1.1. Fecha límite de datos = 13 de junio de 2014</p> <p>Los porcentajes se basan en el número total de pacientes en el conjunto de análisis completo dentro del grupo de tratamiento relevante.</p> <p>IC = intervalo de confianza, NE = no estimable</p> <p>a Las estimaciones puntuales se basan en el método de Kaplan-Meier y los IC del 95 % se basan en la fórmula de Greenwood mediante transformación log-log.</p> <p>b El índice de riesgo estratificado se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como factor covariable y la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estratos. Se utilizó el método Efron para la corrección de eventos empatados.</p> <p>cFecha límite de datos = 31 de julio de 2015</p>			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)

Figure 7 Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Investigator Assessment)



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 cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo reactivo, carcinoma hepatocelular (CHC) y cancer endometrial (CE) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 equilibrio (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 cisteinilglicina con la posterior dimerización). Estas vías metabólicas *in vivo* se alinean con los datos de los estudios *in vitro* realizados con biomateriales humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

Estudios de transportadores in vitro

Para los siguientes transportadores, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, y BSEP, se excluyó una inhibición clínicamente relevante teniendo en cuenta un valor de corte de $IC_{50} > 50 \times C_{max, no\ ligada}$.

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

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la 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 linealidadProporcionalidad de la dosis y acumulación

En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatinib una vez al día, la exposición a lenvatinib (C_{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 especialesInsuficiencia 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

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 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-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

No se han estudiado pacientes pediátricos.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)****Toxicidad para la reproducción y el desarrollo**

No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se observaron cambios testiculares (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/m²) 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. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación y administración de la suspensión:

- La suspensión debe prepararse con agua, zumo de manzana o leche. Si se administra mediante una sonda de alimentación, la suspensión debe prepararse con agua.
- Coloque las cápsulas correspondientes a la dosis prescrita (hasta 5 cápsulas) en un recipiente pequeño (de aproximadamente 20 ml de capacidad) o en una jeringa para uso oral (20 ml). No rompa ni aplaste las cápsulas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVALER CÁPSULAS 4 mg (LENVATINIB)**

- Añada 3 ml de líquido al recipiente o a la jeringa para uso oral. Espere 10 minutos hasta que se disgregue la cubierta de la cápsula (recubrimiento exterior). A continuación, remueva o agite la mezcla durante 3 minutos hasta que las cápsulas se hayan disgregado por completo.
- Si utiliza una jeringa para uso oral, tape la jeringa, extraiga el émbolo y utilice una segunda jeringa o un cuentagotas calibrado para añadir el líquido a la primera jeringa. Vuelva a colocar el émbolo antes de agitarla.
- Administre todo el contenido del recipiente o la jeringa para uso oral. La suspensión puede administrarse directamente del recipiente a la boca, de la jeringa para uso oral a la boca o mediante una sonda de alimentación.
- A continuación, añada 2 ml más de líquido al recipiente o a la jeringa para uso oral con una segunda jeringa o con el cuentagotas, mezcle o agite el contenido y adminístrelo. Repita este paso al menos dos veces hasta que no queden restos visibles para garantizar que se administre todo el medicamento.

Nota: Se ha confirmado la compatibilidad con jeringas de polipropileno y con sondas de alimentación de un diámetro mínimo de 5 F (tubo de cloruro de polivinilo o poliuretano), un diámetro mínimo de 6 F (tubo de silicona) y un diámetro máximo de 16 F para tubos de silicona, poliuretano y cloruro de polivinilo.

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.

7.0 Condiciones de almacenamiento

Mantener lejos del alcance de los niños.

Guardar en su envase original. Almacenar a no más de 25°C

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.