

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisplyx 4 mg cápsulas duras
Kisplyx 10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kisplyx 4 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 4 mg de lenvatinib (como mesilato).

Kisplyx 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 10 mg de lenvatinib (como mesilato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Kisplyx 4 mg cápsulas duras

Tapa y cuerpo de color rojo amarillento, de 14,3 mm de longitud aproximadamente, con la inscripción en tinta negra “C” en la tapa y “LENV 4 mg” en el cuerpo.

Kisplyx 10 mg cápsulas duras

Cuerpo de color amarillo y tapa de color rojo amarillento, de 14,3 mm de longitud aproximadamente, con la inscripción en tinta negra “C” en la tapa y “LENV 10 mg” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kisplyx está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado tras un tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. Las dosis diarias de lenvatinib y, en caso necesario, de everolimus se deben modificar según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

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

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

Se debe iniciar un manejo médico óptimo (es decir, tratamiento o terapia) para las náuseas, los vómitos y la diarrea antes de interrumpir el tratamiento con lenvatinib o de reducir la dosis; sin embargo, se debe tratar activamente la toxicidad gastrointestinal para reducir el riesgo de presentar insuficiencia o disfunción renal (ver sección 4.4, Disfunción e insuficiencia renal).

Ajuste de la dosis

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento combinado (ver sección 4.4). Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción del tratamiento combinado, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo.

Las reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción del tratamiento combinado hasta que se observe una mejoría de la reacción al grado 0-1 o al valor inicial.

Para las toxicidades que se piense que están asociadas a lenvatinib (ver Tabla 1), una vez que la reacción adversa remita o mejore al grado 0-1 o al valor inicial, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 2.

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

Para las toxicidades que se piense que están asociadas tanto a lenvatinib como a everolimus, se debe reducir la dosis de lenvatinib (ver Tabla 2) antes de reducir la de everolimus.

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 se deben tratar como reacciones graves (p. ej., grado 3).

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

Tabla 1 Reacciones adversas que requieren la modificación de la dosis de lenvatinib

Reacción adversa	Gravedad	Medida	Reducir la dosis y reanudar lenvatinib
Hipertensión arterial	Grado 3 (a pesar del tratamiento antihipertensivo óptimo)	Interrumpir	Remite al grado 0, 1 o 2. Ver la guía detallada en la Tabla 3, 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 al grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite al grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
SEPR/SLPR	Cualquier grado	Interrumpir	Considerar reanudar a una dosis reducida si remite al grado 0-1
Hepatotoxicidad	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Tromboembolismo arterial	Cualquier grado	Suspender	No reanudar

Tabla 1 Reacciones adversas que requieren la modificación de la dosis de lenvatinib

Reacción adversa	Gravedad	Medida	Reducir la dosis y reanudar lenvatinib
Hemorragia	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Perforación gastrointestinal y formación de fistulas	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fístula no gastrointestinal	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del intervalo QT	>500 ms	Interrumpir	Remite a <480 ms o al valor inicial
Diarrea	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o al valor inicial
	Grado 4 (a pesar del tratamiento médico)	Suspender	No reanudar

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

Tabla 2 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada de lenvatinib^a

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

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

Poblaciones especiales

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

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

Pacientes con hipertensión arterial

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y se debe vigilar periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.4). Consultar también la sección 4.8, Otras poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis inicial del tratamiento combinado en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 10 mg una vez al día en combinación con la dosis de everolimus recomendada para los pacientes con insuficiencia hepática grave en la ficha técnica de everolimus. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. El tratamiento combinado se debe utilizar en los pacientes con insuficiencia hepática grave

únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo. Consultar también la sección 4.8, Otras poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia renal

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 de lenvatinib con 5 mg de everolimus 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. Consultar también la sección 4.8, Otras poblaciones especiales.

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad por los problemas de seguridad identificados en estudios con animales (ver sección 5.3). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años de edad (ver sección 5.1). No se dispone de datos.

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 (ver también la sección 4.8, Otras poblaciones especiales).

Peso corporal inferior a 60 kg

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de peso corporal. Se dispone de datos limitados en pacientes con CCR con un peso corporal inferior a 60 kg (ver también la sección 4.8, Otras poblaciones especiales).

Pacientes con un estado funcional alto según ECOG

Los pacientes con un estado funcional de 2 o mayor según ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*] fueron excluidos del estudio de CCR (ver sección 5.1). No se ha evaluado el perfil 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). Las cápsulas se pueden tragar enteras con agua. Los cuidadores no deben abrir la cápsula para evitar la exposición repetida al contenido de la cápsula.

De forma alternativa, se pueden añadir las cápsulas de lenvatinib sin romper ni triturar a una cucharada de agua o de zumo de manzana en un vaso pequeño para obtener una suspensión. Las cápsulas se deben dejar en el líquido durante al menos 10 minutos y se deben remover durante al menos 3 minutos para que se disuelvan las cubiertas de las cápsulas. Se debe beber la suspensión. Una vez bebida, se debe añadir la misma cantidad de agua o de zumo de manzana (una cucharada) al vaso y se debe remover unas cuantas veces. Se debe beber el líquido adicional.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipertensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). La tensión arterial (TA) debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensor durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han notificado complicaciones graves de hipertensión arterial no controlada, incluida la disección aórtica. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA elevada. La TA se debe vigilar 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 se debe personalizar conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los pacientes previamente normotensos, se debe comenzar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe TA elevada. En el caso de los pacientes que ya tomen medicación antihipertensiva, 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 se debe realizar conforme a las recomendaciones de la Tabla 3.

Tabla 3 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.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento (ver sección 4.6). Actualmente se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos orales.

Proteinuria

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

Disfunción e insuficiencia renal

Se han notificado casos de disfunción renal e insuficiencia renal en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción renal o insuficiencia renal. Se debe tener cuidado en los pacientes que reciben medicamentos que actúan en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona debido a un posible mayor riesgo de insuficiencia renal aguda con el tratamiento combinado. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

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

Disfunción cardíaca

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca (<1 %) y disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). 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, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). 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, Hipertensión arterial). En los pacientes con signos o síntomas de SEPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

Hepatotoxicidad

Las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib son: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y aumento de la bilirrubina sérica. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda (<1 %; ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas) en pacientes tratados con lenvatinib. Los casos de insuficiencia hepática fueron generalmente notificados en pacientes con metástasis hepáticas progresivas. Las mediciones de las pruebas funcionales hepáticas se deben controlar antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes mientras dure el tratamiento. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

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

Tromboembolismo arterial

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

Hemorragia

En ensayos clínicos se han producido casos de hemorragia grave asociada a tumores, incluidas reacciones hemorrágicas mortales, y se han notificado en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). En la experiencia poscomercialización, se observaron con más frecuencia hemorragias graves y mortales de arteria carótida en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) u otros tipos de tumores. Se debe 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. Se han producido algunos casos de hemorragia secundarios a la reducción del tamaño del tumor y a la formación de fistulas, p. ej., fistulas traqueoesofágicas. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos al cerebro (p. ej., traqueales, intraabdominales, pulmonares).

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2, Tabla 2).

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas

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

Fístula no gastrointestinal

Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir tratamiento con lenvatinib. En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se observaron casos de formación o crecimiento de fístulas en otras zonas del organismo distintas al estómago o los intestinos (p. ej., fístulas traqueales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se han notificado casos de neumotórax con o sin indicios claros de fístula broncopulmonar. Algunas notificaciones de fístula y neumotórax se produjeron en asociación con regresión del tumor o necrosis. La radioterapia y la cirugía previas pueden contribuir como factores de riesgo. 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 la reducción de la dosis en la gestión 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 cicatrización 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, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Se deben vigilar los electrocardiogramas de todos los pacientes, prestando especial 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 antiaritmicos de clase Ia y III. En caso de

desarrollar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms, se debe interrumpir el tratamiento con lenvatinib. Una vez la prolongación del intervalo QTc remita a <480 ms o al valor inicial, se debe reanudar lenvatinib a una dosis reducida.

Las alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia) aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT; por tanto, las anomalías electrolíticas se deben controlar y corregir en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Se debe considerar el control periódico de los ECG y 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 aportar calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe interrumpir la administración o ajustar la dosis de lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

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

Se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib (ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Se debe controlar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el mismo. El hipotiroidismo se debe tratar de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroideo.

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

Diarrea

Se han notificado con frecuencia casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente ocurren al comienzo del tratamiento (ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Se debe iniciar rápidamente un tratamiento médico de la diarrea para evitar la deshidratación. En caso de persistencia de la diarrea de grado 4, a pesar del tratamiento médico, se debe suspender el tratamiento con lenvatinib.

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.

Poblaciones especiales

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

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

Quimioterapia

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

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos

Sustratos de 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. Por tanto, no se espera ninguna interacción farmacológica significativa entre lenvatinib y otros sustratos de CYP3A4/P-gp.

Anticonceptivos orales

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos para las 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 se debe utilizar 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 excluir el riesgo en recién nacidos o niños lactantes y, por tanto, lenvatinib está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de lenvatinib en combinación con everolimus se basa en los datos de 62 pacientes, lo que permite la caracterización únicamente de las reacciones adversas frecuentes al medicamento en los pacientes con CCR. Las reacciones adversas presentadas en esta sección se basan en los datos de seguridad combinados de 62 pacientes con CCR (ver sección 5.1) y de 458 pacientes con CDT (ver ficha técnica de Lenvima).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en las poblaciones de pacientes con CCR y CDT (presentes en ≥ 30 % de los pacientes) fueron diarrea (80,6 %), hipertensión arterial (70,1 %)*, fatiga (59,7 %), disminución del apetito (53,7 %), pérdida de peso (52,6 %)*, vómitos (48,4 %), náuseas (45,2 %), proteinuria (38,9 %)*, estomatitis (36,9 %)*, cefalea (35,8 %)*, disfonía (35,6 %)*, síndrome de eritrodismetasia palmoplantar (SEPP) (34,1 %)*, edema periférico (33,9 %) e hipercolesterolemia (30,6 %). La hipertensión arterial y la proteinuria tienden a ocurrir al principio del tratamiento con lenvatinib (ver las secciones 4.4 y 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas; las frecuencias con asterisco corresponden a la población de pacientes con CDT).

Las reacciones adversas graves más importantes fueron disfunción e insuficiencia renal (11,3 %), tromboembolia arterial (3,9 %)*, insuficiencia cardíaca (1,6 %), hemorragia cerebral (1,6 %), hemorragia tumoral intracraneal (0,7 %)*, SEPR/SLPR (0,2 %)* e insuficiencia hepática (0,2 %)* (las frecuencias con asterisco corresponden a la población de pacientes con CDT).

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), las reacciones adversas dieron lugar a reducciones de la dosis en el 67,7 % de los pacientes y 18 (29,0 %) pacientes suspendieron el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 %) que dieron lugar a reducciones de la dosis en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron diarrea (21,0 %), trombocitopenia (6,5 %) y vómitos (6,5 %).

Tabla de reacciones adversas de los estudios de CCR y CDT

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

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas durante el uso poscomercialización de lenvatinib se enumeran en la Tabla 4.

Las frecuencias se definen como:

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

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

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib

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

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

Sistema de clasificación de órganos (Terminología del MedDRA*)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la aspartato aminotransferasa [‡] Hipoalbuminemia [‡] Aumento de la alanina aminotransferasa [‡] Aumento de la fosfatasa alcalina sérica Función hepática anormal Aumento de la γ -glutamyl-transferasa ^k Aumento de la bilirrubina sérica [‡] Colecistitis	Lesión hepatocelular/hepatitis ⁱ	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Eritema palmar Rash cutáneo Alopecia	Hiperqueratosis		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades dolor musculoesquelético			
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria [‡]	Insuficiencia renal ^{j, †, ‡} Disfunción renal [‡] Aumento de creatinina sérica Aumento de urea sérica	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Malestar	Alteración de la cicatrización ^{***}	Fístula no gastrointestinal ^k

- *: Versión 17.1 del diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (MEdDRA). Los términos preferidos han sido reasignados a la clase de órganos o sistemas más relevante para el órgano diana.
- ** : Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia con el tratamiento combinado en comparación con lenvatinib en monoterapia.
- ***: Identificadas durante el uso postcomercialización de lenvatinib.
- †: Incluye casos con un desenlace mortal.
- ‡: Ver sección 4.8. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para una explicación más detallada.

Se han combinado los siguientes términos:

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión arterial (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificó hipertensión arterial en el 41,9 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (la incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o grado 4 fue del 12,9 %) y en el 10,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (la incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o grado 4 fue del 2,0 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 4,9 semanas (cualquier grado) y de 6,9 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), 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.

Proteinuria (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificó proteinuria en el 30,6 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (el 8,1 % fue de grado ≥ 3) y en el 14,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (el 2,0 % fue de grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la proteinuria fue de 6,1 semanas (cualquier grado) y de 20,1 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La proteinuria condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el 4,8 % de los pacientes.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), 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.

Disfunción e insuficiencia renal (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), el 8,1 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus presentó disfunción renal y el 3,2 % presentó insuficiencia renal (el 9,7 % de los pacientes tenía un acontecimiento de disfunción o insuficiencia renal de grado 3). En el grupo de everolimus en monoterapia, el 2,0 % de los pacientes presentó disfunción renal (el 2,0 % fue de grado 3).

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), el 5 % de los pacientes presentó disfunción renal y el 1,9 % presentó insuficiencia renal (el 3,1 % de los pacientes presentó una reacción de disfunción o insuficiencia renal de grado ≥ 3). En el grupo tratado con placebo, el 0,8 % de los pacientes presentó disfunción o insuficiencia renal (el 0,8 % fue de grado ≥ 3).

Disfunción cardíaca (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificó disminución de la fracción de eyección/insuficiencia cardíaca en el 4,8 % de los pacientes (el 3,2 % fue de grado ≥ 3) del grupo tratado con lenvatinib más everolimus y en el 4,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (el 2,0 % fue de grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la disminución de la fracción de eyección y de la insuficiencia cardíaca fue de 15,7 semanas (cualquier grado) y de 32,8 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), se notificó disminución de la fracción de eyección/insuficiencia cardíaca en el 6,5 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib (el 1,5 % fue de grado ≥ 3) y en el 2,3 % de los pacientes del grupo tratado con placebo (ningún caso fue de grado ≥ 3).

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

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificó un acontecimiento de SEPR (grado 3) en el grupo tratado con lenvatinib, que ocurrió después de 18,4 semanas de tratamiento. No se notificó ningún caso en el grupo de lenvatinib más everolimus ni en el grupo de everolimus en monoterapia.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), se notificó una reacción de SEPR (grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib y ningún caso en el grupo tratado con placebo.

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se notificaron 4 casos (0,3 %) de SEPR (el 0,3% fue de grado 3 o 4). Todos remitieron tras la interrupción del tratamiento y/o de la dosis, o tras la suspensión definitiva.

Hepatotoxicidad (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron el aumento de los niveles de las enzimas hepáticas, incluidos los aumentos de la alanina aminotransferasa (9,7 %), la aspartato aminotransferasa (4,8 %), la fosfatasa alcalina (4,8 %) y la bilirrubina sérica (3,2 %). La mediana de tiempo hasta el inicio de las reacciones hepáticas fue de 6,7 semanas (cualquier grado) y de 14,2 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones hepáticas de grado 3 se produjeron en el 3,2 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones hepáticas dieron lugar a la interrupción y la reducción de la dosis en el 1,6 % y el 1,6 % de los pacientes, respectivamente, y a la suspensión definitiva en el 3,2 % de los pacientes.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), 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.

Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), el 1,6 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus notificó reacciones de tromboembolismo arterial. El tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 69,6 semanas. En el grupo tratado con everolimus, el 6,0 % de los pacientes notificó un tromboembolismo arterial (el 4,0 % fue de grado ≥ 3). En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), se notificaron reacciones de tromboembolismo arterial en el 5,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 2,3 % de los pacientes del grupo tratado con placebo.

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se notificaron 5 casos (0,4 %) de tromboembolismo arterial (3 casos de infarto de miocardio y 2 casos de accidente cerebrovascular) con un desenlace mortal.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificó hemorragia en el 38,7 % (el 8,1 % fue de grado ≥ 3) de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Las reacciones que ocurrieron con una incidencia $\geq 2,0$ % fueron: epistaxis (22,6 %), hematuria (4,8 %), hematoma (3,2 %) y hemorragia gástrica (3,2 %). La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la reacción fue de 10,2 semanas (cualquier grado) y de 7,6 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La incidencia de hemorragia grave fue del 4,8 % (hemorragia cerebral, hemorragia gástrica y hemartrosis). La suspensión debido a las reacciones hemorrágicas ocurrió en el 3,2 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Hubo un caso de hemorragia cerebral mortal en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus y un caso de hemorragia intracraneal mortal en el grupo tratado con lenvatinib.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), se notificó hemorragia en el 34,9 % (1,9 % de grado ≥ 3) de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 18,3 % (3,1 % 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).

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

Hipocalcemia (ver sección 4.4, Prolongación del intervalo QT)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificó hipocalcemia en el 8,1 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (el 3,2 % fue de grado ≥ 3) y en el 4,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (ninguna fue de grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipocalcemia fue de 28,3 semanas (cualquier grado) y de 45,9 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. Hubo una reacción adversa debida al tratamiento de grado 4. Ninguna de las reacciones de hipocalcemia requirió la reducción o interrupción de la dosis, y ningún paciente suspendió el tratamiento debido a la hipocalcemia.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), 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.

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), el 1,6 % de los casos de apendicitis perforada (grado 3) se produjo en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No se notificó ningún caso en los grupos tratados con lenvatinib o con everolimus.

En el estudio de CDT, se notificaron reacciones de perforación gastrointestinal o fistula en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y el 0,8 % de los pacientes del grupo tratado con placebo.

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 zonas del organismo distintas al estómago o los intestinos en diversas indicaciones. Se notificaron reacciones en diferentes momentos del tratamiento, desde dos semanas hasta más de 1 año después de iniciar el tratamiento con lenvatinib, con una mediana de latencia de unos 3 meses.

Prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificaron aumentos del intervalo QTc mayores de 60 ms en el 11 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La incidencia de intervalo QTc mayor de 500 ms fue del 6 % en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. No se notificó ningún caso de prolongación del intervalo QTc mayor de 500 ms o de aumentos mayores de 60 ms en el grupo tratado con everolimus.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), se notificó prolongación del intervalo QT/QTc en el 8,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y el 1,5 % de los pacientes del grupo

tratado con placebo. La incidencia de prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms fue del 2 % en los pacientes tratados con lenvatinib frente a ningún caso en el grupo tratado con placebo.

Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (ver sección 4.4, Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)/Insuficiencia tiroidea) (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se observó hipotiroidismo en el 24 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus y en el 2 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus. Todas las reacciones de hipotiroidismo del grupo tratado con lenvatinib más everolimus fueron de grado 1 o 2. En los pacientes con una TSH normal al inicio del ensayo, se observó un aumento posbasal de la concentración de TSH en el 60,5 % de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus en comparación con ninguno de los pacientes tratados con everolimus en monoterapia.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), 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 posbasal 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.

Diarrea (ver sección 4.4)

En el estudio de CCR (ver sección 5.1), se notificó diarrea en el 80,6 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus (el 21,0 % fue de grado ≥ 3) y en el 34,0 % de los pacientes del grupo tratado con everolimus (el 2,0 % fue de grado ≥ 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 4,1 semanas (cualquier grado) y de 8,1 semanas (grado ≥ 3) en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La diarrea fue la causa más frecuente de la interrupción/reducción de la dosis y volvió a presentarse a pesar de reducir la dosis. La diarrea dio lugar a la suspensión del tratamiento en un paciente.

En el estudio de CDT (ver la ficha técnica de Lenvima), se notificó diarrea en el 67,4 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib (el 9,2 % fue de grado ≥ 3) y en el 16,8 % de los pacientes del grupo tratado con placebo (ningún caso fue de grado ≥ 3).

Población pediátrica

Ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso en la población pediátrica.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

En pacientes con 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 expulsión, perforación gastrointestinal y formación de fístulas.

Raza

Los datos disponibles sobre los pacientes asiáticos con CCR son limitados. Sin embargo, en CDT, los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia de edema periférico, hipertensión arterial, fatiga, SEPP, proteinuria, trombocitopenia y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre en comparación con los pacientes de raza blanca.

Hipertensión arterial inicial

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

Diabetes inicial

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En CDT, los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, proteinuria, fatiga, estomatitis, edema periférico, trombocitopenia, deshidratación, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, hipotiroidismo, hiponatremia, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre y neumonía de grado 3 o 4 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. En CCR, los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de fatiga de grado 3.

Pacientes con un peso corporal <60 kg

Los datos disponibles sobre los pacientes con un peso corporal <60 kg son limitados. Sin embargo, en CDT, los pacientes con un peso corporal bajo (<60 kg) presentaron una mayor incidencia de SEPP, proteinuria, hipocalcemia e hiponatremia de grado 3 o 4 y una tendencia a una incidencia mayor de disminución del apetito de grado 3 o 4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis más altas de lenvatinib clínicamente analizadas fueron de 32 mg y 40 mg al día. En los ensayos clínicos también 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.

No hay ningún antídoto específico para tratar la sobredosis con lenvatinib. Si se sospecha una sobredosis, se debe suspender el tratamiento con lenvatinib y administrar un tratamiento complementario adecuado cuando sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α , KIT y RET. La combinación de lenvatinib y everolimus mostró un aumento de la actividad antiangiogénica y antitumoral, como lo demuestra la disminución de la proliferación de células endoteliales humanas, la formación del tubo y la señalización de VEGF *in vitro* y del volumen tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón de cáncer de células renales humanas, que fue mayor que con cada uno de los medicamentos por separado.

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

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

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

Aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en el empeoramiento de la diarrea con la combinación está mediado por la alteración de la función intestinal relacionada con los mecanismos de acción de los medicamentos individuales: la inhibición de VEGF/VEGFR y c-KIT por parte de lenvatinib junto con la inhibición de mTOR/NHE3 por parte de everolimus

Eficacia clínica y seguridad

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

Se aleatorizó a los pacientes a uno de los 3 grupos de tratamiento: 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus, 24 mg de lenvatinib o 10 mg de everolimus utilizando una proporción 1:1:1. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (≤ 13 g/dl frente a >13 g/dl para los hombres y $\leq 11,5$ g/dl frente a $>11,5$ g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dl frente a <10 mg/dl). La mediana de dosis diaria media en el grupo de combinación por sujeto 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 aleatorizados al tratamiento, el 73 % eran hombres, la mediana de edad era de 61 años, el 37 % tenía 65 años o más, el 7 % tenía 75 años o más, y el 97 % era de raza blanca. El 95 % de los pacientes presentaba metástasis y el 5 % presentaba enfermedad avanzada irreseccable. Todos los pacientes presentaban un estado funcional inicial según ECOG de 0 (55 %) o de 1 (45 %) con una distribución similar entre los 3 grupos de tratamiento. Se observó un riesgo de mal pronóstico conforme al MSKCC [*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*] en el 39 % de los pacientes del grupo de lenvatinib más everolimus, en el 44 % del grupo de lenvatinib y en el 38 % del grupo de everolimus. Se observó un riesgo de mal pronóstico conforme al IMDC [*International mRCC Database Consortium*] en el 20 % de los pacientes del grupo de lenvatinib más everolimus, en el 23 % de los pacientes del grupo de lenvatinib y en el 24 % de los pacientes del grupo de everolimus. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera dosis fue de 32 meses en el grupo de tratamiento con lenvatinib más everolimus, de 33 meses en el grupo de lenvatinib y de 26 meses en el grupo de everolimus. Todos los pacientes habían recibido un tratamiento previo con un inhibidor de VEGF; el 65 % con sunitinib, el 23 % con pazopanib, el 4 % con tivozanib, el 3 % con bevacizumab, el 2 % con sorafenib y el 2 % con axitinib.

El criterio de valoración principal de la eficacia, basado en la respuesta del tumor evaluada por el investigador, fue la supervivencia sin progresión (SSP) del grupo de lenvatinib más everolimus frente al grupo de everolimus, y del grupo de lenvatinib frente al grupo de everolimus. Otros criterios de valoración de la eficacia incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador. Las evaluaciones tumorales se analizaron según RECIST 1.1.

El grupo de lenvatinib más everolimus mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SSP en comparación con el grupo de everolimus (ver la Tabla 5 y la Figura 1). Según los resultados de un análisis explorador *post hoc* en un número limitado de pacientes por subgrupo, se observó el efecto positivo en la SSP independientemente del tratamiento previo dirigido a VEGF utilizado: sunitinib (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,356 [IC del 95 %: 0,188, 0,674] u otros tratamientos (HR = 0,350 [IC del 95 %: 0,148, 0,828]). El grupo de lenvatinib mostró asimismo una mejoría en la SSP en comparación con el grupo de everolimus. La supervivencia global fue mayor en el grupo de lenvatinib más everolimus (ver la Tabla 5 y la Figura 2). El estudio no tenía la potencia suficiente para el análisis de la SG.

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

Tabla 5 Resultados de la eficacia en el carcinoma de células renales

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Supervivencia sin progresión (SSP)^a según la evaluación del investigador			
Mediana de SSP en meses (IC del 95 %)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95 %) ^b lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valor de <i>p</i> lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,0005	-	-

Supervivencia sin progresión (SSP)^a según la revisión <i>post hoc</i>, retrospectiva e independiente			
Mediana de SSP en meses (IC del 95 %)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95 %) ^b lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Valor de <i>p</i> lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,003	-	-
Supervivencia global^c			
Número de muertes, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95 %)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^b lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Tasa de respuesta objetiva, n (%) según la evaluación del investigador			
Respuestas completas	1 (2)	0	0
Respuestas parciales	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Tasa de respuesta objetiva	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Enfermedad estable	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Duración de la respuesta, meses, mediana (IC del 95 %)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

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

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

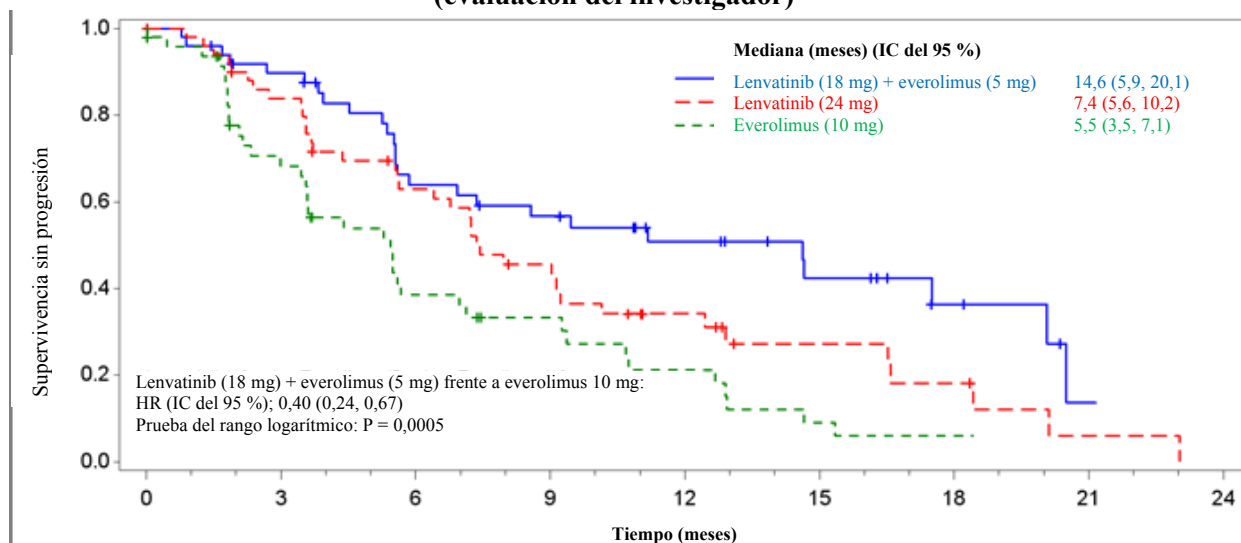
IC: intervalo de confianza; NE: no estimable.

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

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

^cFecha de corte de los datos: 31 de julio de 2015.

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (evaluación del investigador)



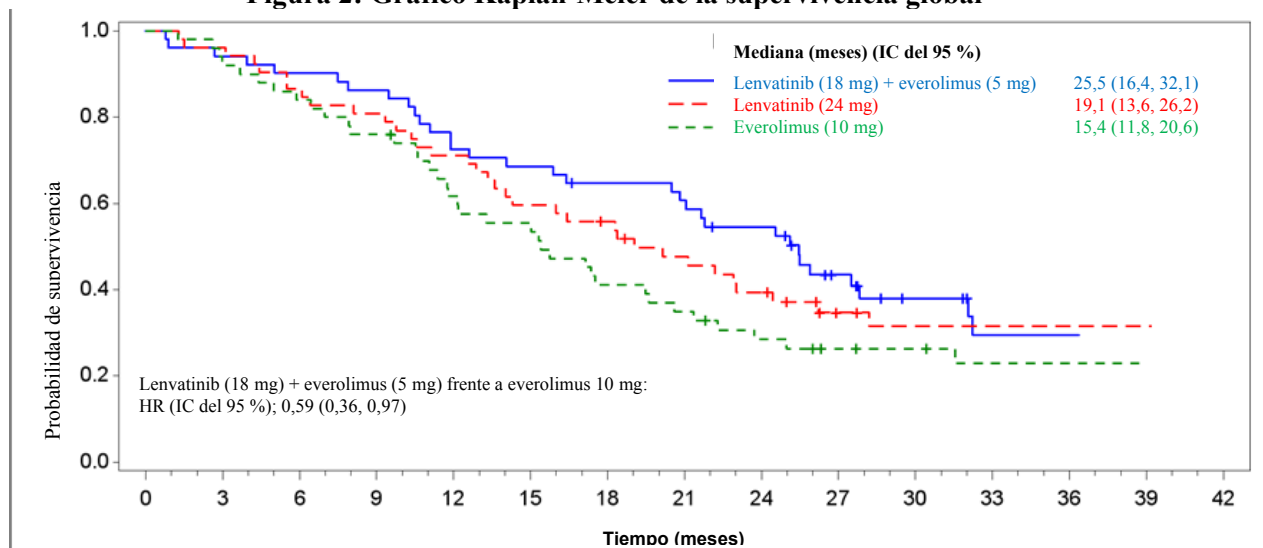
Número de sujetos con riesgo:

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

L (18 mg + E (5 mg) = lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg; L (24 mg) = lenvatinib 24 mg, E (10 mg) = everolimus 10 mg

Fecha de corte de los datos: 13 de junio de 2014

Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global



Número de sujetos con riesgo:

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

L (18 mg + E (5 mg) = lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg; L (24 mg) = lenvatinib 24 mg, E (10 mg) = everolimus 10 mg

Fecha de corte de los datos: 31 de julio de 2015

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 en carcinoma de células renales (CCR).

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 de balance de masa apuntan a que está en torno al 85 %.

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).

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

En los pacientes, la mediana del volumen de distribución aparente (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 (Vd_{eq}) 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, hidrólisis 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.

Estudios de transportadores *in vitro*

Ver la sección Distribución.

Eliminación

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

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

Linealidad/No linealidad

Proporcionalidad de la dosis y acumulación

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia hepática leve y 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). Se evaluó una dosis de 5 mg en 6 pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Ocho pacientes sanos con datos demográficos compatibles formaron el grupo de control y recibieron una dosis de 10 mg. La mediana de la semivida fue comparable en los pacientes con insuficiencia leve, moderada y grave, así como en aquellos con una función hepática normal, y osciló entre las 26 y las 31 horas. El porcentaje de la dosis de lenvatinib eliminado en la orina fue bajo en todas las cohortes (<2,16 % en todas las cohortes de tratamiento).

La exposición a lenvatinib, según los valores del 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 desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los pacientes con insuficiencia hepática. Ver sección 4.2, para la posología recomendada.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia renal leve, 6 pacientes con insuficiencia renal moderada y 6 pacientes con insuficiencia renal grave, y se comparó con la de 8 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 desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los pacientes con insuficiencia renal. 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 significativos 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.

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/m^2) a la dosis máxima tolerada en humanos. Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial teratogénico, relacionado posiblemente con la actividad farmacológica de lenvatinib como agente antiangiogénico.

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

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Carbonato de calcio

Manitol

Celulosa microcristalina

Hidroxipropilcelulosa

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

Talco

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Oxido de hierro amarillo (E172)

Oxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio

Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio/PVC/aluminio/poliamida que contienen 10 cápsulas. Cada caja contiene 30 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai GmbH

Lyoner Straße 36

60528 Frankfurt am Main

Alemania
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/002

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

Fecha de la primera autorización: 25 agosto 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Eisai Manufacturing Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
AL10 9SN
Reino Unido

O

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisplyx 4 mg cápsulas duras
lenvatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 4 mg de lenvatinib (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1128/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kispplx 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kispplx 4 mg cápsulas duras
lenvatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kisplyx 10 mg cápsulas duras
lenvatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 10 mg de lenvatinib (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1128/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kisplyx 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kispplx 10 mg cápsulas duras
lenvatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Kisplyx 4 mg cápsulas duras Kisplyx 10 mg cápsulas duras

Lenvatinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Kisplyx y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kisplyx
3. Cómo tomar Kisplyx
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kisplyx
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kisplyx y para qué se utiliza

Qué es Kisplyx

Kisplyx es un medicamento que contiene el principio activo lenvatinib. Se utiliza en combinación con everolimus para tratar a pacientes con cáncer de riñón avanzado (carcinoma de células renales avanzado) cuando otros tratamientos (los llamados tratamientos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) no han ayudado a detener la enfermedad.

Cómo actúa Kisplyx

Kisplyx bloquea la acción de las proteínas llamadas receptores tirosinas cinasas (RTK), que están implicadas en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que llevan oxígeno y nutrientes a las células y las ayudan a crecer. Estas proteínas pueden estar presentes en cantidades grandes en las células cancerosas y, al bloquear su acción, Kisplyx puede ralentizar la velocidad a la que se multiplican las células cancerosas y crece el tumor y ayudar a cortar el riego sanguíneo que necesitan las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kisplyx

No tome Kisplyx:

- si es alérgico a lenvatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está dando el pecho a su hijo (ver la sección que aparece más abajo sobre Anticoncepción, embarazo y lactancia).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Kisplyx si:

- tiene la tensión arterial alta;
- es una mujer en edad fértil (ver la sección “Anticoncepción, embarazo y lactancia” que aparece más abajo);
- tiene antecedentes de problemas cardíacos o derrame cerebral;
- tiene problemas de hígado o riñones;
- se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o a radioterapia;
- se debe someter a una cirugía. Su médico puede considerar la suspensión de Kisplyx si se somete a cirugía mayor, dado que Kisplyx puede afectar la cicatrización de las heridas. El tratamiento con Kisplyx se puede reanudar una vez que se determine la adecuada cicatrización de las heridas.
- tiene más de 75 años de edad;
- no es de raza blanca o asiática;
- pesa menos de 60 kg;
- tiene antecedentes de conductos anormales (conocidas como fístula) entre diferentes órganos del cuerpo o entre un órgano y la piel.

Antes de empezar a tomar Kisplyx, puede que su médico le realice unos análisis de sangre, por ejemplo para comprobar la tensión arterial y la función renal o hepática y para ver si tiene niveles bajos de sal y niveles altos de hormona estimulante de la tiroides en la sangre. El médico le comentará los resultados de estos análisis y decidirá si se le puede administrar Kisplyx. Es posible que tenga que recibir tratamiento adicional con otros medicamentos, reducir la dosis de Kisplyx o tener especial cuidado por un mayor riesgo de efectos adversos.

En caso de duda, consulte a su médico antes de tomar Kisplyx.

Niños y adolescentes

No se recomienda la utilización de Kisplyx en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de Kisplyx en niños menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Kisplyx

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de plantas y los medicamentos de venta sin receta médica.

Anticoncepción, embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Utilice métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras esté tomando este medicamento y durante al menos un mes tras finalizar el tratamiento.
- No tome Kisplyx si está pensando en quedarse embarazada durante el tratamiento, ya que puede dañar gravemente a su bebé.
- Si se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Kisplyx, informe a su médico inmediatamente. Su médico le ayudará a decidir si debe proseguir con el tratamiento.
- No dé el pecho mientras esté tomando Kisplyx, ya que el medicamento pasa a la leche materna y puede dañar gravemente a su bebé lactante.

Conducción y uso de máquinas

Kisplyx puede producir efectos secundarios que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Evite conducir o utilizar máquinas si se siente mareado o cansado.

3. Cómo tomar Kisplyx

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

- La dosis diaria recomendada de Kisplyx es normalmente de 18 mg una vez al día (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) en combinación con un comprimido de 5 mg de everolimus una vez al día.
- Si tiene problemas graves de hígado o riñón, la dosis recomendada de Kisplyx es de 10 mg una vez al día (una cápsula de 10 mg) en combinación con un comprimido de 5 mg de everolimus una vez al día.
- Su médico puede reducir su dosis si experimenta efectos adversos.

Toma del medicamento

- Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.
- Tráguese las cápsulas enteras con agua o disueltas. Para disolverlas, ponga una cucharada de agua o de zumo de manzana en un vaso pequeño y añada las cápsulas al líquido, sin romperlas ni triturarlas. Espere al menos 10 minutos y a continuación remueva durante al menos 3 minutos para que se disuelvan las cubiertas de las cápsulas. Bébase la mezcla. Una vez bebida, añada la misma cantidad de agua o de zumo de manzana, remueva y bébalo.
- Tome las cápsulas aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Los cuidadores no deben abrir las cápsulas para evitar la exposición al contenido de la cápsula.

Durante cuánto tiempo debe tomar Kisplyx

Generalmente seguirá tomando este medicamento mientras continúe obteniendo beneficios clínicos.

Si toma más Kisplyx del que debe

Si toma más Kisplyx del que debe, consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Kisplyx

No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar las dosis olvidadas.

La pauta que debe seguir si olvida tomar una dosis dependerá de cuánto tiempo quede hasta su próxima dosis.

Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis, tome la dosis olvidada en cuanto se acuerde. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si quedan menos de 12 horas hasta su próxima dosis, omita la dosis olvidada. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Pueden ocurrir los siguientes efectos adversos con este medicamento.

Informe a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, puede que necesite atención médica urgente:

- Sensación de entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, dolor de cabeza intenso, crisis epilépticas, confusión, dificultad para hablar, cambios en la visión o mareos; estos pueden ser signos de un derrame cerebral, hemorragia en su cerebro o el efecto de un aumento grave de la tensión arterial en su cerebro.
- Dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, dificultad para respirar, latidos cardíacos rápidos o irregulares, tos, color azulado en los labios o dedos, sensación de mucho cansancio; estos efectos pueden ser signos de un problema cardíaco, un

coágulo de sangre en el pulmón o una fuga de aire desde el pulmón hasta el pecho que hace que el pulmón no se pueda inflar.

- Dolor intenso en el estómago (abdomen); esto puede deberse a un orificio en la pared del intestino o a una fístula (un orificio en su intestino que se une a través de un conducto en forma de tubo a otra parte del cuerpo o de la piel).
- Heces negras, pegajosas o con sangre, o tos con sangre; estos pueden ser signos de una hemorragia interna.
- Diarrea, sensación de malestar; estos son efectos adversos muy frecuentes que pueden volverse graves si le provocan deshidratación, lo que a su vez puede causar una insuficiencia renal. Su médico puede darle un medicamento para reducir estos efectos adversos.

Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los efectos adversos mencionados más arriba.

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Tensión arterial alta o baja.
- Pérdida de peso o disminución del apetito.
- Náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, indigestión.
- Sensación de mucho cansancio o debilidad.
- Voz ronca.
- Hinchazón de las piernas.
- Erupción en la piel.
- Boca seca, dolorida o inflamada, sensación de sabor extraño.
- Dolor articular o muscular.
- Sensación de mareo.
- Pérdida de cabello.
- Sangrado (con más frecuencia sangrados nasales, aunque también otros tipos de sangrado tales como sangre en la orina, moratones, sangrado de las encías o de la pared intestinal).
- Dificultad para dormir.
- Niveles altos de proteínas en la orina e infecciones de orina (aumento en la frecuencia de orinar y dolor al orinar).
- Dolor de cabeza y de espalda.
- Enrojecimiento, dolor e hinchazón de la piel de las manos y los pies (síndrome mano-pie).
- Cambios en los niveles de potasio (bajos), calcio (bajos), colesterol (altos) y hormona estimulante de la tiroides (altos) de los análisis de sangre.
- Déficit de hormonas tiroideas ([hipotiroidismo] cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío, piel seca).
- Niveles bajos de plaquetas en la sangre que pueden dar lugar a moratones y dificultad para la cicatrización de las heridas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Pérdida de fluidos corporales (deshidratación).
- Palpitaciones del corazón.
- Piel seca, engrosamiento y picor de la piel.
- Sensación de hinchazón y de tener gases en los intestinos.
- Problemas cardíacos o coágulos de sangre en los pulmones (dificultad para respirar, dolor en el pecho) u otros órganos.
- Malestar.
- Derrame cerebral.
- Inflamación de la vesícula biliar.
- Fístula anal (un pequeño canal que se forma entre el ano y la piel de alrededor).
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para enzimas hepáticas, glóbulos blancos (bajos), magnesio en sangre (bajo).
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre de la función renal e insuficiencia renal.

- Aumento en los valores de la lipasa y la amilasa (enzimas que intervienen en la digestión).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección o irritación dolorosa cerca del ano.
- Accidente isquémico transitorio.
- Lesión en el hígado.
- Dolor intenso en la parte superior izquierda del estómago (abdomen) que puede asociarse con fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos.
- Inflamación del páncreas.
- Problemas de cicatrización de las heridas.
- Dolor de espalda, pecho o abdomen intenso asociado a la rotura de la pared aórtica y hemorragia interna.

Frecuencia no conocida (se han notificado los siguientes efectos adversos desde la comercialización de lenvatinib, pero se desconoce la frecuencia con la que se producen):

- Otros tipos de fistulas (conducto anormal entre diferentes órganos del cuerpo o de la piel y otros situados debajo, como la garganta o la tráquea). Los síntomas dependen de dónde este localizada la fistula. Consulte a su médico si presenta cualquier síntoma nuevo o no habitual, como tos al tragar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kisplyx

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kisplyx

- El principio activo es lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 4 mg de lenvatinib (como mesilato).
 - Kisplyx 10 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 10 mg de lenvatinib (como mesilato).
- Los demás componentes son carbonato de calcio, manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, talco. La cubierta de la cápsula contiene hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172). La tinta de impresión contiene goma laca, óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio, propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Kisplyx 4 mg cápsula dura: tapa y cuerpo de color rojo amarillento, de 14,3 mm de longitud aproximadamente, con la inscripción en tinta negra “C” en la tapa y “LENV 4 mg” en el cuerpo.
- Kisplyx 10 mg cápsula dura: tapa de color rojo amarillento y cuerpo de color amarillo, de 14,3 mm de longitud aproximadamente, con la inscripción en tinta negra “C” en la tapa y “LENV 10 mg” en el cuerpo.
- Blísters de PVC/aluminio/poliamida con una lámina de aluminio que se rompe al presionarla en cajas de cartón de 30 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Responsable de la fabricación

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Reino Unido.

O

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Lietuva

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vokietija)

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: + 420 242 485 839

Magyarország

Eisai GmbH
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Németország)

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Malta

Eisai GmbH
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Eesti

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Saksamaa)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: + (34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Njemačka)

Ireland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vācija)

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Niemcy)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germania)

Slovenija

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
(Nemčija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel.: +420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Europe Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.