

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 “€” 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 “€” en la tapa y “LENV 10 mg” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kisplyx está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado:

- en combinación con pembrolizumab, como tratamiento de primera línea (ver sección 5.1)
- en combinación con everolímus tras un tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Kisplyx en combinación con pembrolizumab como tratamiento de primera línea

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) por vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas) administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis diaria de lenvatinib se modificará si es necesario según el plan de gestión de la dosis/toxicidad. Se continuará el tratamiento

con lenvatinib hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se continuará el tratamiento con pembrolizumab hasta que se observe progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta que se alcance la duración máxima del tratamiento especificada para este anticuerpo monoclonal.

Consultar la ficha técnica de pembrolizumab para obtener información completa sobre la administración de pembrolizumab.

Kisplyx en combinación con everolimus como tratamiento de segunda línea

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

Consultar la ficha técnica para obtener información completa sobre la administración de everolimus.

Si el paciente olvida una dosis de lenvatinib, 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.

Ajuste de la dosis y suspensión del tratamiento con lenvatinib

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

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

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

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

Tabla 1 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada de lenvatinib^a

	Dosis de lenvatinib en combinación con pembrolizumab	Dosis de lenvatinib en combinación con everolimus
Dosis diaria recomendada	20 mg una vez al día por vía oral (dos cápsulas de 10 mg)	18 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg + dos cápsulas de 4 mg)
Primera reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg + una cápsula de 4 mg)	14 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg + una cápsula de 4 mg)
Segunda reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral (una cápsula de 10 mg)	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)	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.

Cuando se utilice en combinación con pembrolizumab, se interrumpirá el tratamiento con uno o ambos medicamentos si se considera oportuno. El tratamiento con lenvatinib se retirará, se reducirá su dosis o se suspenderá si se considera oportuno. La retirada o suspensión del tratamiento con pembrolizumab se realizará según las indicaciones de la ficha técnica de pembrolizumab. No se recomiendan reducciones de la dosis de pembrolizumab.

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 recomendaciones de ajuste de la dosis con respecto a las reacciones adversas específicas).

Para las toxicidades que se piense que están asociadas tanto a lenvatinib como a everolimus, se debe reducir la dosis de lenvatinib (ver Tabla 1) antes de reducir la de everolimus.

Se deben suspender todos los tratamientos en caso de reacciones adversas potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso 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 2 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 cardiaca	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
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
Fistula 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)

Poblaciones especiales

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

Los pacientes ≥65 años de edad, con hipertensión arterial inicial o aquellos con insuficiencia renal parecen presentar una reducción de la tolerabilidad a lenvatinib (ver sección 4.8).

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado de lenvatinib y everolímus 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 20 mg de lenvatinib una vez al día con pembrolizumab o 18 mg de lenvatinib con 5 mg de everolímus una vez al día según esté indicado, 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 las secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se dispone de datos limitados para la combinación de lenvatinib con pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática. No son necesarios ajustes de la dosis inicial de la combinación basándose en la función hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. Consulte en la ficha técnica de pembrolizumab las dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Pueden ser necesarios ajustes de dosis adicionales en función de la tolerabilidad de cada paciente. La combinación se utilizará en pacientes con insuficiencia hepática grave solo si los beneficios anticipados superan a los riesgos (ver sección 4.8).

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado de lenvatinib con everolímus 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 everolímus recomendada para los pacientes con insuficiencia hepática grave en la ficha técnica de everolímus. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. El tratamiento combinado se debe utilizar en los pacientes con insuficiencia hepática grave únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo (ver sección 4.8).

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 una vez al día. Consulte la ficha técnica de pembrolizumab o everolímus para la administración en pacientes con insuficiencia renal. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes (ver sección 4.8).

Población de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

Origen étnico

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de raza (ver sección 5.2). Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8.

Peso corporal inferior a 60 kg

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

Estado funcional

Los pacientes con un estado funcional de 2 o mayor según ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*] fueron excluidos del estudio 205 de CCR (ver sección 5.1). Los pacientes con un estado funcional de Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) <70 fueron excluidos del estudio 307 (CLEAR). 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). Los cuidadores no deben abrir la cápsula para evitar la exposición repetida al contenido de la cápsula.

Las cápsulas de lenvatinib se pueden tragar enteras con agua o administrar en una suspensión preparada mediante la disolución de las cápsulas enteras en agua, zumo de manzana o leche. La suspensión se puede administrar por vía oral o a través de una sonda de alimentación. Si se administra mediante una sonda de alimentación, la suspensión debe prepararse con agua (ver sección 6.6 para obtener información sobre la preparación y la administración de la suspensión).

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipertensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (ver sección 4.8). La tensión arterial (TA) debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensor durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han notificado complicaciones graves de hipertensión arterial no controlada, incluida la disección aórtica. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA 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 antihipertensivos, se puede aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo que tome, si procede, o se debe añadir uno o más antihipertensivos de una clase diferente del antihipertensivo que esté tomando. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión arterial 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.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento (ver sección 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). 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). 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). Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier síntoma o signo clínico de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

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

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

Fistula no gastrointestinal

Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fistulas al recibir tratamiento con lenvatinib. En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se observaron casos de formación o crecimiento de fistulas en otras zonas del organismo distintas al estómago o los intestinos (p. ej., fistulas traqueales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se han notificado casos de neumotórax con o sin indicios claros de fistula broncopleural. Algunas notificaciones de fistula 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 fistulas 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 fistula 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). 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 antiarrítmicos de clase Ia y III. En caso de desarrollar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms, se debe interrumpir el tratamiento con lenvatinib. 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). 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). 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). 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.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

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

Los procedimientos dentales invasivos constituyen un factor de riesgo identificado. Antes de comenzar el tratamiento con lenvatinib, se debe considerar la realización de un examen dental y de un reconocimiento odontológico adecuado y preventivo. En los pacientes que hayan recibido previamente

o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.8).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Poblaciones especiales

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).

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. Además, en pacientes con CCR, la farmacocinética de lenvatinib no se vio afectada de forma significativa por everolímus concomitante.

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. Además, en pacientes con CCR, la farmacocinética de everolímus no se vio afectada de forma significativa por lenvatinib concomitante. 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 se basa en los datos agrupados de 497 pacientes con CCR tratados con lenvatinib en combinación con pembrolizumab incluidos en el estudio 307 (CLEAR); datos agrupados de 623 pacientes con CCR tratados con lenvatinib en combinación con everolimus: 458 pacientes con CDT y 496 pacientes con CHC tratados con lenvatinib como monoterapia.

Lenvatinib en combinación con pembrolizumab en CCR

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

Las reacciones adversas graves (grado ≥ 3) más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron hipertensión arterial (26,2 %), lipasa elevada (12,9 %), diarrea (9,5 %), proteinuria (8,0 %), amilasa elevada (7,6 %), pérdida de peso (7,2 %) y fatiga (5,2 %).

La suspensión del tratamiento con lenvatinib, pembrolizumab o ambos debido a una reacción adversa se produjo en el 33,4 % de los pacientes; el 23,7 % con lenvatinib y el 12,9 % con ambos fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la suspensión del tratamiento con lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron infarto de miocardio (2,4 %), diarrea (2,0 %), proteinuria (1,8 %) y exantema (1,4 %). Las reacciones adversas que llevaron con mayor frecuencia a la suspensión del tratamiento con lenvatinib ($\geq 1\%$) fueron infarto de miocardio (2,2 %), proteinuria (1,8 %) y diarrea (1,0 %).

Las interrupciones de la dosis de lenvatinib, pembrolizumab o ambos debido a una reacción adversa se produjo en el 80,1 % de los pacientes: lenvatinib se interrumpió en el 75,3 % y ambos fármacos en el 38,6 % de los pacientes. La dosis de lenvatinib se redujo en el 68,4 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que dieron lugar a la reducción de la dosis o a la interrupción del tratamiento con lenvatinib fueron diarrea (25,6 %), hipertensión arterial (16,1 %), proteinuria (13,7 %), fatiga (13,1 %), disminución del apetito (10,9 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (10,7 %), náuseas (9,7 %), astenia (6,6 %), estomatitis (6,2 %), lipasa elevada (5,6 %) y vómitos (5,6 %).

Lenvatinib en combinación con everolímus en CCR

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

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

Las reacciones adversas graves (grado ≥ 3) más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron hipertensión arterial (19,3 %), diarrea (13,8 %), proteinuria (8,8 %), fatiga (7,1 %), disminución del apetito (6,3 %) y pérdida de peso (5,8 %).

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

Las interrupciones de la dosis de lenvatinib, everolímus o ambos debido a una reacción adversa se produjeron en el 82,2 % de los pacientes; con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, lenvatinib se interrumpió en el 74,3 %, y ambos fármacos en el 71,9 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que provocaron la reducción o la interrupción de la dosis de lenvatinib fueron diarrea (30,4 %), fatiga (15,3 %), proteinuria (14,7 %), disminución del apetito (13,4 %), estomatitis (13,2 %), náuseas (10,9 %), vómitos (10,2 %), hipertensión arterial (9,2 %), astenia (7,9 %), disminución del recuento de plaquetas (5,7 %) y pérdida de peso (5,1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas durante el uso poscomercialización de lenvatinib se enumeran en la Tabla 4. Las reacciones adversas que se producen con lenvatinib o con los componentes del tratamiento combinado administrados por separado pueden producirse durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si dichas reacciones no se notificaron en estudios clínicos con el tratamiento combinado.

Para obtener más información sobre la administración de lenvatinib en tratamiento combinado, consultar la ficha técnica de los respectivos componentes del tratamiento combinado.

Las frecuencias se definen como:

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

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

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib[§]

Clasificación por órganos y sistemas (Terminología del MedDRA)	Monoterapia con lenvatinib	Combinación con everolimus	Combinación con pembrolizumab
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes	Infección de las vías urinarias		
Frecuentes		Infección del tracto urinario	Infección del tracto urinario
Poco frecuentes	Absceso perineal	Absceso perineal	Absceso perineal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	Trombocitopenia [‡] Linfopenia [‡] Leucopenia [‡] Neutropenia [‡]	Trombocitopenia [‡] Linfopenia [‡] Leucopenia [‡] Neutropenia [‡]	Trombocitopenia [‡] Linfopenia [‡] Leucopenia [‡] Neutropenia [‡]
Poco frecuentes	Infarto esplénico		
Trastornos endocrinos			
Muy frecuentes	Hipotiroidismo* Tirotropina en sangre elevada*,‡	Hipotiroidismo* Tirotropina en sangre elevada*,‡	Hipotiroidismo* Tirotropina en sangre elevada*,‡
Frecuentes			Insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal	Insuficiencia suprarrenal	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Hipocalcemia*,‡ Hipopotasemia [‡] Hipomagnesemia [‡] Hipercolesterolemia [‡] Pérdida de peso Disminución del apetito	Hipocalcemia [‡] Hipopotasemia [‡] Hipomagnesemia [‡] Hipercolesterolemia*,‡ Pérdida de peso Disminución del apetito	Hipocalcemia [‡] Hipopotasemia [‡] Hipomagnesemia [‡] Hipercolesterolemia*,‡ Pérdida de peso Disminución del apetito
Frecuentes	Deshidratación	Deshidratación	Deshidratación
Raras	Síndrome de lisis tumoral [†]	Síndrome de lisis tumoral [†]	Síndrome de lisis tumoral [†]
Trastornos psiquiátricos			
Muy frecuentes	Insomnio	Insomnio	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	Mareos Cefalea Disgeusia	Mareos Disgeusia	Mareos Cefalea Disgeusia
Frecuentes	Accidente cerebrovascular [†]	Mareos	
Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico transitorio	Accidente cerebrovascular Accidente isquémico transitorio	Accidente cerebrovascular Síndrome de encefalopatía posterior reversible Accidente isquémico transitorio
Trastornos cardíacos			
Frecuentes	Infarto de miocardio ^{a,†} Insuficiencia cardiaca Intervalo QT de electrocardiografía prolongado Fracción de eyección disminuida	Infarto de miocardio ^{a,†} Insuficiencia cardiaca [†] Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	Infarto de miocardio ^a Intervalo QT de electrocardiografía prolongado
Poco frecuentes		Fracción de eyección disminuida	Insuficiencia cardiaca [†] Fracción de eyección disminuida

Clasificación por órganos y sistemas (Terminología del MedDRA)	Monoterapia con lenvatinib	Combinación con everolímus	Combinación con pembrolizumab
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes	Hemorragia ^{b, *, †} Hipertensión arterial ^{c, *} Hipotensión arterial	Hemorragia ^{b, *, †} Hipertensión arterial ^{c, *}	Hemorragia ^{b, *, †} Hipertensión arterial ^{c, *}
Frecuentes		Hipotensión arterial	Hipotensión arterial
Frecuencia no conocida	Aneurismas y disecciones arteriales	Aneurismas y disecciones arteriales [†]	Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	Disfonía	Disfonía	Disfonía
Frecuentes	Embolia pulmonar [†]	Embolia pulmonar Neumotórax	Embolia pulmonar
Poco frecuentes	Neumotórax		Neumotórax
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Diarrea [*] Dolores abdominales y gastrointestinales ^d Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^e Dolor bucal ^f Estreñimiento Dispepsia Boca seca Lipasa elevada [‡] Amilasa elevada [‡]	Diarrea [*] Dolores abdominales y gastrointestinales ^d Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^e Dolor bucal ^f Estreñimiento Dispepsia Boca seca Lipasa elevada [‡] Amilasa elevada [‡]	Diarrea [*] Dolores abdominales y gastrointestinales ^d Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^e Dolor bucal ^f Estreñimiento Dispepsia Boca seca Lipasa elevada [‡] Amilasa elevada [‡]
Frecuentes	Fístula anal Flatulencia Perforación gastrointestinal	Boca seca Flatulencia Perforación gastrointestinal	Pancreatitis ^g Colitis Flatulencia Perforación gastrointestinal
Poco frecuentes	Pancreatitis ^g Colitis	Pancreatitis ^g Fístula anal Colitis	Fístula anal
Trastornos hepatobiliares			
Muy frecuentes	Bilirrubina sérica elevada ^{*, ‡} Hipoalbuminemia ^{*, ‡} Elevación de la alanina aminotransferasa [‡] Elevación de la aspartato aminotransferasa ^{*, ‡} Fosfatasa alcalina en sangre aumentada [‡] Gamma-glutamiltransferasa elevada [‡]	Hipoalbuminemia ^{*, ‡} Elevación de la alanina aminotransferasa [‡] Elevación de la aspartato aminotransferasa [‡] Fosfatasa alcalina en sangre aumentada [‡]	Bilirrubina sérica elevada [‡] Hipoalbuminemia [‡] Elevación de la alanina aminotransferasa [‡] Elevación de la aspartato aminotransferasa [‡] Fosfatasa alcalina en sangre aumentada [‡]
Frecuentes	Insuficiencia hepática ^{h, †} Encefalopatía hepática ^{i, †} Colecistitis Función hepática anormal	Colecistitis Función hepática anormal Gamma-glutamiltransferasa elevada Bilirrubina sérica elevada ^{*, †}	Colecistitis Función hepática anormal Gamma-glutamiltransferasa elevada
Poco frecuentes	Lesión hepatocelular/hepatitis ^j	Insuficiencia hepática ^{h, †} Encefalopatía hepática ⁱ	Insuficiencia hepática ^{h, †} Encefalopatía hepática ⁱ Lesión hepatocelular/hepatitis ^j

Clasificación por órganos y sistemas (Terminología del MedDRA)	Monoterapia con lenvatinib	Combinación con everolímus	Combinación con pembrolizumab
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción Alopecia	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción
Frecuentes	Hiperqueratosis	Alopecia	Hiperqueratosis Alopecia
Poco frecuentes		Hiperqueratosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético	Lumbalgia Artralgia	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético
Frecuentes		Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético	
Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular	Osteonecrosis mandibular	
Trastornos renales y urinarios			
Muy frecuentes	Proteinuria* Creatinina en sangre elevada‡	Proteinuria* Creatinina en sangre elevada‡	Proteinuria* Creatinina en sangre elevada‡
Frecuentes	Insuficiencia renal ^{k, *, †} Disfunción renal* Urea en sangre elevada	Insuficiencia renal ^{k, *, †} Disfunción renal* Urea en sangre elevada	Insuficiencia renal ^{k, *} Urea en sangre elevada
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico		Síndrome nefrótico Disfunción renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Fatiga Astenia Edema periférico	Fatiga Astenia Edema periférico	Fatiga Astenia Edema periférico
Frecuentes	Malestar	Malestar	Malestar
Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización	Alteración de la cicatrización Fístula no gastrointestinal ^l	Alteración de la cicatrización Fístula no gastrointestinal ^l
Frecuencia no conocida	Fístula no gastrointestinal ^l		

§: Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 4 pueden no ser completamente atribuibles a la monoterapia con lenvatinib, sino que pueden contar con contribuciones debidas a la enfermedad subyacente o a otros medicamentos utilizados en combinación.

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

†: Incluye casos con desenlace mortal.

‡: Frecuencia basada en datos de laboratorio.

Se han combinado los siguientes términos:

a: El infarto de miocardio incluye: infarto de miocardio e infarto de miocardio agudo.

b: Incluye todos los términos de hemorragia:

Los términos de hemorragia que se produjeron en 5 o más pacientes con CCR durante el tratamiento con lenvatinib más pembrolizumab fueron: epistaxis, hematuria, contusión, sangrado gingival, hemorragia rectal, hemoptisis, equimosis y hematoquecia.

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

d: 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, molestias epigástricas y dolor gastrointestinal.

e: La inflamación bucal incluye: estomatitis aftosa, úlcera aftosa, erosión de la encías, ulceración de la encías, ampollas en la mucosa bucal, estomatitis, glositis, úlcera bucal y mucositis.

f: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia, dolor de las encías, molestias bucofaríngeas, dolor bucofaríngeo y molestias en la lengua.

g: La pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda.

- h: La insuficiencia hepática incluye: insuficiencia hepática, insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática crónica.
- i: La encefalopatía hepática incluye: encefalopatía hepática, coma hepático, encefalopatía metabólica y encefalopatía.
- j: El daño hepatocelular y la hepatitis incluyen: lesión hepática causada por fármacos, esteatosísis hepática y lesión hepática colestásica.
- k: La insuficiencia renal incluye: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, lesión renal aguda y necrosis tubular renal.
- l: La fistula no gastrointestinal incluye casos de fistulas que se producen fuera del estómago y de los intestinos, tales como fistulas traqueales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión arterial (ver sección 4.4)

En el estudio CLEAR (ver sección 5.1) se notificó hipertensión arterial en el 56,3 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y en el 42,6 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib. La frecuencia de hipertensión arterial ajustada a la exposición fue de 0,65 episodios por paciente y año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,73 episodios por paciente y año en el grupo tratado con sunitinib. La mediana del tiempo hasta la aparición de la reacción en los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab fue de 0,7 meses. Las reacciones de grado 3 o superior se produjeron en el 28,7 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab en comparación con el 19,4 % del grupo tratado con sunitinib. En el 16,8 % de los pacientes con hipertensión arterial se realizaron modificaciones de la dosis (interrupción de la dosis en el 9,1 % y reducción de la dosis en el 11,9 % de los pacientes). La hipertensión arterial condujo a una suspensión definitiva del tratamiento con lenvatinib en el 0,9 % de los pacientes.

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificó hipertensión arterial en el 42,5 % de los pacientes (la incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4 fue del 19,7 %). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 9,8 % con hipertensión arterial sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (5,3 % reducción de la dosis y 6,2 % interrupción de la dosis); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 0,9 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipertensión en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 0,5 meses.

Proteinuria (ver sección 4.4)

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificó proteinuria en el 34,8 % de los pacientes (el 9,0 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 15,1 % con proteinuria sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (9,6 % reducción y 9,8 % interrupción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 2,1 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la proteinuria en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 1,4 meses.

Disfunción e insuficiencia renal (ver sección 4.4)

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, el 1,3 % desarrolló insuficiencia renal (el 0,6 % fue de grado ≥ 3) y el 5,3 % desarrolló lesión renal aguda (el 2,7 % fue de grado ≥ 3). Se notificaron acontecimientos renales en el 17,2 % de los pacientes (el 4,3% fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 5,5 % con acontecimientos renales sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (2,3 % reducción y 4,0 % interrupción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 1,9 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de acontecimientos renales en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 3,5 meses.

Disfunción cardiaca (ver sección 4.4)

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificaron acontecimientos de disfunción cardiaca en el 3,5 % de los pacientes (el 1,8 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 0,9 % con disfunción cardiaca sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (0,4 % reducción y

0,8 % interrupción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la disfunción cardiaca en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 3,6 meses.

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

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificó 1 acontecimiento de SEPR (grado 2), que ocurrió después de 1,3 meses de tratamiento y para el que no fue necesario modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento.

Hepatotoxicidad (ver sección 4.4)

En el estudio CLEAR (ver sección 5.1), las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab fueron aumentos de los niveles de las enzimas hepáticas, incluidas las elevaciones de la alanina aminotransferasa (11,9 %), la aspartato aminotransferasa (11,1 %) y la bilirrubina sérica (4,0 %). Se produjeron acontecimientos similares en el grupo tratado con sunitinib a tasas del 10,3 %, 10,9 % y 4,4 %, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio de las reacciones hepáticas fue de 3,0 meses (cualquier grado) en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,7 meses en el grupo tratado con sunitinib. La frecuencia de acontecimientos de hepatotoxicidad ajustada a la exposición fue de 0,39 episodios por paciente y año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,46 episodios por paciente y año en el grupo tratado con sunitinib. Las reacciones hepáticas de grado 3 se produjeron en el 9,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab y en el 5,3 % de los pacientes tratados con sunitinib. Las reacciones hepáticas dieron lugar a la interrupción y a la reducción de la dosis en el 8,5 % y el 4,3 % de los pacientes, respectivamente, y a la suspensión definitiva en el 1,1 % de los pacientes.

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia fueron el aumento de los niveles de las enzimas hepáticas, incluidas las elevaciones de la alanina aminotransferasa (11,9 %), la aspartato aminotransferasa (11,4 %) y la gamma-glutamiltransferasa (2,7 %). Se produjeron reacciones hepáticas de grado 3 en el 6,1 % de los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus. Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 6,0 % con acontecimientos de hepatotoxicidad sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (2,8 % reducción y 4,2 % interrupción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 0,9 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de las reacciones hepáticas en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 1,8 meses.

Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4)

En el estudio CLEAR (ver sección 5.1), el 5,4 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab notificó reacciones de tromboembolismo arterial (de los cuales el 3,7 % fueron de grado ≥ 3) en comparación con el 2,1 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib (de los cuales el 0,6 % fueron de grado ≥ 3). No se produjeron acontecimientos con desenlace mortal. La frecuencia de acontecimientos de tromboembolismo arterial ajustada a la exposición fue de 0,04 episodios por paciente y año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,02 episodios por paciente y año en el grupo tratado con sunitinib. El acontecimiento de tromboembolismo arterial notificado con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab fue infarto de miocardio (3,4 %). Se produjo un acontecimiento de infarto de miocardio (0,3 %) en el grupo tratado con sunitinib. La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos de tromboembolismo arterial fue de 10,4 meses en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab.

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificaron acontecimientos de tromboembolismo arterial en el 2,7 % de los pacientes (el 2,2 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 0,6 % con acontecimientos de tromboembolismo arterial sufrió modificaciones de la dosis

de lenvatinib (0,6 % interrupción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 1,5 % de los pacientes. El acontecimiento de tromboembolismo arterial notificado con más frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más everolímus fue infarto de miocardio (1,3 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de acontecimientos de tromboembolismo arterial en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 6,8 meses.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificó hemorragia en el 28,6 % de los pacientes (el 3,2 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 4,9 % con reacciones hemorrágicas sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (4,2 % interrupción y 0,8 % reducción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes. Las reacciones hemorrágicas notificadas con mayor frecuencia en el grupo tratado con lenvatinib más everolímus fueron epistaxis (19,4 %) y hematuria (4,2 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de las reacciones hemorrágicas en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 1,9 meses.

Hipocalcemia (ver sección 4.4, Prolongación del intervalo QT)

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificó hipocalcemia en el 4,8 % de los pacientes (el 1,1 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 0,8 % con hipocalcemia sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (0,6 % interrupción de la dosis y 0,4 % reducción de la dosis); sin embargo, esto no provocó la interrupción permanente del tratamiento en ningún paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de las reacciones de hipocalcemia en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 2,9 meses.

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas (ver sección 4.4)

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificaron reacciones de perforación gastrointestinal en el 3,7 % de los pacientes (el 2,9 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 2,1 % con perforaciones gastrointestinales sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (1,5 % interrupción y 0,6 % reducción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 1,1 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de las reacciones de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 3,6 meses.

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificaron acontecimientos de formación de fistulas en el 1,0 % de los pacientes (el 0,5 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 0,8 % con perforaciones gastrointestinales sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (0,8 % interrupción); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 0,4 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los acontecimientos de formación de fistulas en los pacientes tratados con lenvatinib más everolímus fue de 3,7 meses.

Fistulas no gastrointestinales (ver sección 4.4)

El uso de lenvatinib se ha asociado a casos de fistulas, incluidas reacciones con un desenlace mortal. Se notificaron casos de fistulas 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 la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, se notificaron aumentos del intervalo QTc superiores a 60 ms en el 9,8 % de los pacientes del grupo tratado con

lenvatinib más everolimus. La incidencia del intervalo QTc mayor de 500 ms fue del 3,3 % en el grupo tratado con lenvatinib más everolimus. La mediana de tiempo hasta la aparición de acontecimientos de prolongación del intervalo QTc en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 3,0 meses.

Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre/hipotiroidismo (ver sección 4.4)

En el estudio CLEAR (ver sección 5.1), se observó hipotiroidismo en el 47,2 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y en el 26,5 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib. La frecuencia de hipotiroidismo ajustada a la exposición fue de 0,39 episodios por paciente y año en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y de 0,33 episodios por paciente y año en el grupo tratado con sunitinib. En general, la mayoría de los acontecimientos de hipotiroidismo en el grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab fueron de grado 1 o 2. Se notificó hipotiroidismo de grado 3 en el 1,4 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab frente a ninguno en el grupo tratado con sunitinib. Al inicio del estudio, el 90,0 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más pembrolizumab y el 93,1 % de los pacientes del grupo tratado con sunitinib presentaban concentraciones basales de TSH inferiores o iguales al límite superior de la normalidad. Se observaron aumentos posbasales de TSH por encima del límite superior de la normalidad en el 85,0 % de los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab frente al 65,6 % de los pacientes tratados con sunitinib. En los pacientes tratados con lenvatinib más pembrolizumab, los acontecimientos de hipotiroidismo dieron lugar a modificación de la dosis de lenvatinib (reducción o interrupción) en el 2,6 % de los pacientes y a la suspensión del tratamiento con lenvatinib en 1 paciente.

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolimus, se observó hipotiroidismo en el 24,1 % de los pacientes. En general, la mayoría de las reacciones de hipotiroidismo fueron de grado 1 o 2. Se notificó hipotiroidismo de grado 3 en el 0,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus. La mediana de tiempo hasta la aparición de las reacciones de hipotiroidismo en los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus fue de 2,7 meses. Al inicio del ensayo, el 83,0 % de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib más everolimus presentó niveles de TSH \leq límite superior de la normalidad. Se observaron elevaciones de TSH $>$ límite superior de la normalidad después del inicio en el 71,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib más everolimus. Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, las reacciones de hipotiroidismo provocaron una modificación de la dosis de lenvatinib en el 1,3 % de los pacientes (0,4 % reducción de la dosis o 0,9 % interrupción de la dosis). No se notificaron interrupciones.

Diarrea (ver sección 4.4)

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolimus, se notificó diarrea en el 69,0 % de los pacientes (el 13,8 % fue de grado ≥ 3). Con respecto a los pacientes de los que se obtuvieron datos sobre modificaciones individuales del fármaco, el 30,4 % sufrió modificaciones de la dosis de lenvatinib (17,7 % interrupciones y 19,6 % reducciones); esto provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes.

Población pediátrica

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

En el estudio 216, se notificó neumotórax en 3 pacientes (4,7 %) con sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma (RMS) y tumor de Wilms; los 3 pacientes presentaban metástasis pulmonar al inicio. En el estudio 231, se notificó neumotórax en 7 pacientes (5,5 %) con sarcoma de células fusiformes, sarcoma no diferenciado, RMS, tumor maligno de la vaina de nervio periférico, sarcoma sinovial, carcinoma de células fusiformes y tumor fibromixoide osificante maligno; los 7 pacientes presentaban metástasis pulmonar o enfermedad primaria en la pared torácica o en la cavidad pleural al

inicio. En los estudios 216 y 231, ningún paciente suspendió el tratamiento del estudio debido al neumotórax (para más información sobre el uso pediátrico, ver también la sección 4.8 de la ficha técnica de Lenvima).

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

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

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el estudio CLEAR, los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) presentaron una mayor incidencia (diferencia $\geq 10\%$) de proteinuria que los pacientes más jóvenes (< 65 años de edad).

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) presentaron una mayor incidencia (diferencia $\geq 10\%$) de disminución del recuento de plaquetas, pérdida de peso, proteinuria e hipertensión arterial que los pacientes más jóvenes (< 65 años de edad).

Sexo

En el estudio CLEAR, los hombres presentaban una mayor incidencia (diferencia $\geq 10\%$) de diarrea que las mujeres.

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, la incidencia de náuseas, vómitos, astenia e hipertensión arterial fue mayor en las mujeres (diferencia $\geq 10\%$) que en los hombres.

Origen étnico

En el estudio CLEAR, los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia (diferencia $\geq 10\%$) que los pacientes caucásicos de síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, proteinuria e hipotiroidismo (incluido tirotropina en sangre elevada) mientras que los pacientes caucásicos presentaron una incidencia mayor de fatiga, náuseas, artralgia, vómitos y astenia.

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolímus, los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia (diferencia $\geq 10\%$) que los pacientes caucásicos de hipotiroidismo, estomatitis, disminución del recuento de plaquetas, proteinuria, disfonía, SEPP e hipertensión arterial, mientras que los pacientes caucásicos presentaron una incidencia mayor de náuseas, astenia, fatiga e hipercolesterolemia.

Hipertensión arterial inicial

En el estudio CLEAR, los pacientes con hipertensión arterial inicial presentaron una mayor incidencia de proteinuria que los pacientes sin hipertensión arterial inicial.

Diabetes inicial

En la población total de pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolimus, los pacientes con diabetes inicial presentaron una mayor incidencia (diferencia $\geq 10\%$) de proteinuria que los que no sufrían diabetes inicial.

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles sobre los pacientes con insuficiencia hepática en CCR son limitados.

Insuficiencia renal

En los pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolimus, aquellos con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas frente a los pacientes con función renal normal.

Pacientes con un peso corporal $<60\text{ kg}$

En los pacientes con CCR tratados con lenvatinib y everolimus, aquellos con bajo peso corporal ($<60\text{ kg}$) presentaron una mayor incidencia (diferencia $\geq 10\%$) de disminución del recuento de plaquetas e hipertensión arterial.

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: L01EX08

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. En modelos de tumores en ratones singénicos, lenvatinib mostró una disminución del recuento de macrófagos asociados al tumor, un aumento del recuento de linfocitos T citotóxicos activados y una mayor actividad antitumoral en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 en comparación con el tratamiento en monoterapia.

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

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

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

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

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

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

La eficacia de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en el estudio 307 (CLEAR), un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que se incluyó a 1069 pacientes con CCR avanzado con componente celular claro que incluía otras características histológicas como sarcomatoide y papilar en el ámbito de tratamiento de primera línea. La inclusión de los pacientes se realizó independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. No se consideraron aptos para el estudio los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o enfermedad que requiriera inmunodepresión. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Norteamérica y Europa Occidental frente a “Resto del mundo”) y grupos pronósticos del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (pronóstico de riesgo favorable, intermedio y desfavorable).

Los pacientes se aleatorizaron a recibir 20 mg de lenvatinib una vez al día por vía oral en combinación con 200 mg de pembrolizumab por vía intravenosa cada 3 semanas ($n = 355$), o 18 mg de lenvatinib una vez al día por vía oral en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día por vía oral ($n = 357$), o 50 mg de sunitinib una vez al día por vía oral durante 4 semanas y, a continuación, 2 semanas sin tratamiento ($n = 357$). Todos los pacientes del grupo de lenvatinib más pembrolizumab iniciaron el tratamiento con 20 mg de lenvatinib una vez al día por vía oral. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis de lenvatinib fue de 1,9 meses. La mediana de la dosis diaria media de lenvatinib fue de 14 mg. El tratamiento continuó hasta que se observó toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad según determinó el investigador y confirmó un comité de revisión radiológica independiente (CRI) utilizando los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1 (RECIST 1.1). Se permitió la administración de lenvatinib con pembrolizumab tras la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que se obtenían beneficios clínicos. El tratamiento con pembrolizumab se prolongó durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con

lenvatinib podía prolongarse más allá de estos 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio y, a partir de entonces, cada 8 semanas.

Las características de la población del estudio (355 pacientes en el grupo de lenvatinib con pembrolizumab y 357 en el grupo de sunitinib) fueron: mediana de edad de 62 años (intervalo: 29 a 88 años de edad); 41 % con 65 años de edad o más, 74 % hombres; 75 % de raza blanca, 21 % asiáticos, 1 % de raza negra y 2 % de otros orígenes étnicos, el 17 % y el 83 % de los pacientes presentaban un valor del KPS inicial de 70 a 80 y de 90 a 100, respectivamente; la distribución de pacientes según las categorías de riesgo del IMDC (*International mRCC Database Consortium*) fue del 33 % pronóstico favorable, 56 % intermedio y 10 % desfavorable y los grupos pronósticos del MSKCC fueron del 27 % favorable, 64 % intermedio y 9 % desfavorable. Se presentó enfermedad metastásica en el 99 % de los pacientes y enfermedad localmente avanzada en el 1 %. Las ubicaciones frecuentes de las metástasis en los pacientes fueron pulmón (69 %), ganglio linfático (46 %) y hueso (26 %).

La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios RECIST 1.1 evaluada por el CRi. Entre los criterios de valoración secundarios clave de la eficacia se incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). El tratamiento con lenvatinib en combinación con pembrolizumab mostró mejoras estadísticamente significativas en la SLP, la SG y la TRO en comparación con sunitinib en el análisis provisional especificado previamente (análisis final de la SLP). La mediana de la SLP de lenvatinib en combinación con pembrolizumab fue de 23,9 meses (IC del 95 %: 20,8, 27,7) en comparación con 9,2 meses (IC del 95 %: 6,0, 11,0) para sunitinib, con un HR de 0,39 (IC del 95 %: 0,32, 0,49; valor de $P < 0,0001$). Para la SG, el HR fue de 0,66 (IC del 95 %: 0,49, 0,88; valor de $P = 0,0049$) con una mediana de tiempo de seguimiento de la SG de 26,5 meses y una mediana de duración del tratamiento de lenvatinib más pembrolizumab de 17,0 meses. La TRO de lenvatinib en combinación con pembrolizumab fue del 71 % (IC del 95 %: 66, 76) en comparación con el 36 % (IC del 95 %: 31, 41; valor de $P < 0,0001$) para sunitinib. Los resultados de eficacia de la SLP, la SG y la TRO en el análisis final especificado en el protocolo (mediana de tiempo de seguimiento de 49,4 meses) se resumen en la Tabla 5, la Figura 1 y la Figura 2. Los resultados de SLP fueron coherentes en todos los subgrupos previamente especificados, grupos pronóstico del MSKCC y estado de expresión de PD-L1 en el tumor. Los resultados de eficacia por grupo pronóstico del MSKCC se resumen en la Tabla 6.

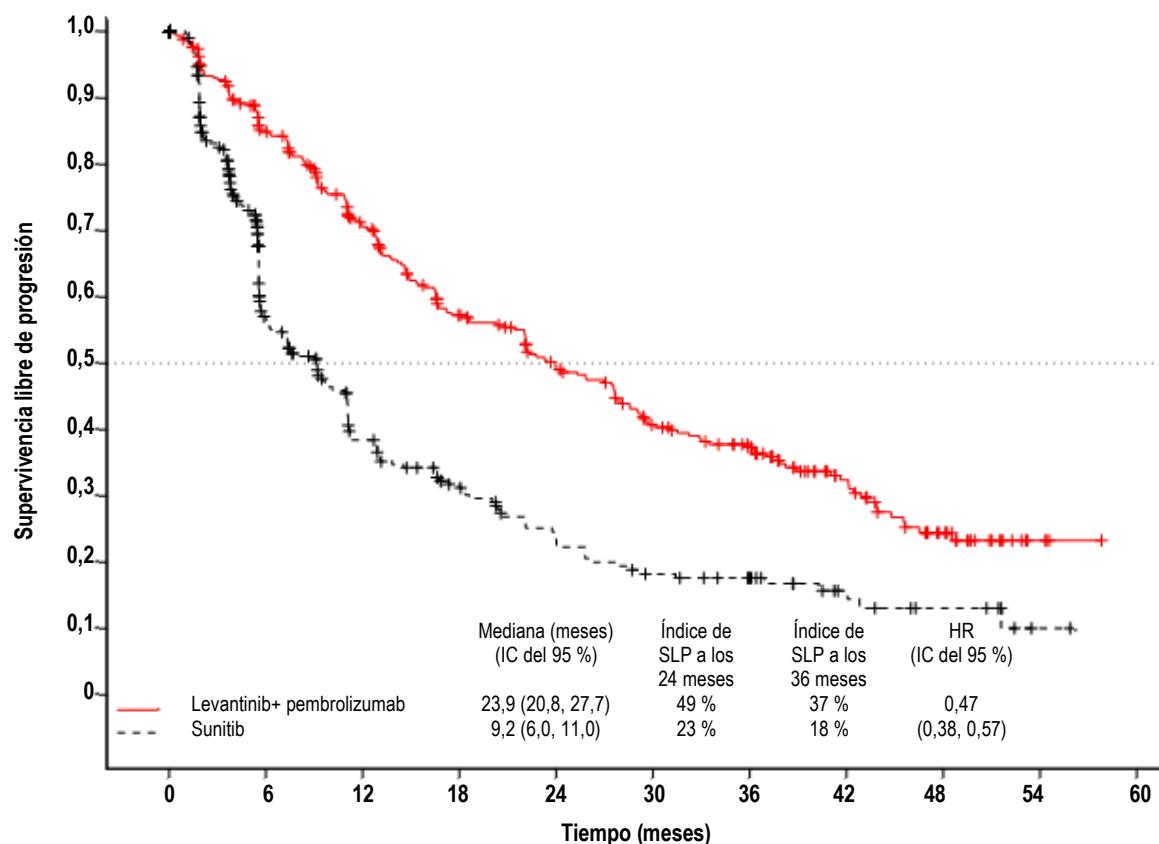
El análisis final de la SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos posteriores, con 195/357 (54,6 %) pacientes en el grupo de sunitinib y 56/355 (15,8 %) pacientes en el grupo de lenvatinib más pembrolizumab que recibieron tratamiento con anti-PD-1/PD-L1 posterior.

Tabla 5 Resultado de eficacia en el carcinoma de células renales según el CRi en el estudio CLEAR

	Lenvatinib 20 mg con pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Supervivencia libre de progresión (SLP)*		
Número de acontecimiento, n (%)	207 (58 %)	214 (60 %)
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %) ^a	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio, HR) (IC del 95 %) ^{b, c}	0,47 (0,38, 0,57)	
Valor de P^c	<0,0001	
Supervivencia global (SG)		
Número de muertes, n (%)	149 (42 %)	159 (45 %)
Mediana de SG en meses (IC del 95 %) ^a	53,7 (48,7, NE)	54,3 (40,9, NE)
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio, HR) (IC del 95 %) ^{b, c}	0,79 (0,63-0,99)	
Valor de P^c	0,0424	

	Lenvatinib 20 mg con pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Tasa de respuesta objetiva (confirmada)		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	253 (71,3 %)	131 (36,7 %)
(IC del 95 %)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)
Número de respuestas completas (RC), n (%)	65 (18,3 %)	17 (4,8 %)
Número de respuestas parciales (RP), n (%)	188 (53,0 %)	114 (32 %)
Valor de P^d	<0,0001	
Duración de la respuesta^a		
Mediana en meses (intervalo)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
Las evaluaciones del tumor se basaron en los Criterios RECIST 1.1; para la evaluación de la TRO solo se incluyen las respuestas confirmadas.		
Fecha de corte de los datos (FCD) = 31 de julio de 2022		
IC = intervalo de confianza; NE = No estimable		
* En el análisis principal de la SLP se incluyó la censura para nuevos tratamientos antineoplásicos. Los resultados de la SLP sin y con censura para nuevos tratamientos antineoplásicos fueron coherentes.		
a Los cuartiles se estiman mediante el método de Kaplan-Meier.		
b El cociente de riesgos instantáneos se basa en el modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como factor covariante; se utilizó el método de Efron para corregir los acontecimientos simultáneos.		
c Estratificados por región geográfica (región 1: Europa Occidental y Norteamérica, región 2: Resto del mundo) y grupos de pronóstico de MSKCC (riesgo favorable, intermedio y riesgo alto) en el sistema IxRS. Valor de P bilateral nominal basado en la prueba de rango logarítmico estratificado.		
d Valor de P nominal bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada. En el análisis final de la TRO más temprano previamente especificado (mediana del tiempo de seguimiento de 17,3 meses), se alcanzó la superioridad estadísticamente significativa para la TRO comparando lenvatinib más pembrolizumab con sunitinib (cociente de probabilidades: 3,84 (IC del 95 %: 2,81-5,26), valor de $P < 0,0001$).		

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el estudio CLEAR*



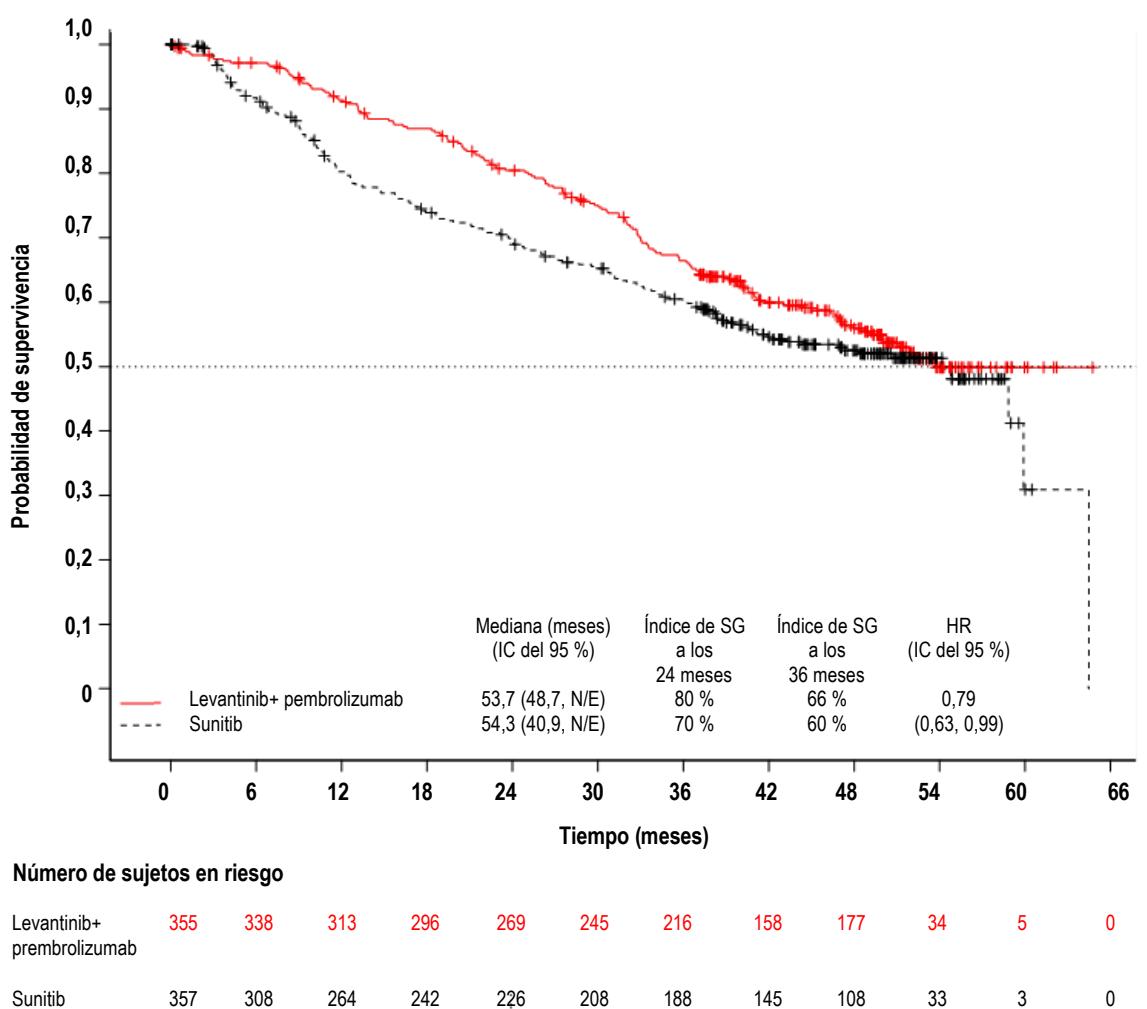
Número de sujetos en riesgo:

Levantinib+ pembrolizumab	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

FCD: 31 de julio de 2022

* Según el análisis actualizado de SLP que se realizó en el momento del análisis final de la SG especificado en el protocolo.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el estudio CLEAR*



NE = no estimable.

FCD: 31 de julio de 2022

* Según el análisis de SG final especificado en el protocolo.

El estudio CLEAR no tenía capacidad para evaluar la eficacia de subgrupos individuales. En la Tabla 6 se resumen las medidas de eficacia por grupo pronóstico de MSKCC a partir del análisis final de SG con una mediana de seguimiento de 49,4 meses.

Tabla 6 Resultados de eficacia en el estudio CLEAR según grupo pronóstico de MSKCC

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		Sunitib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab frente a sunitib
	Número de pacientes	Número de acontecimientos	Número de pacientes	Número de acontecimientos	
Supervivencia libre de progresión (SLP) según el CR^a					HR de SLP (IC del 95 %)
Favorable	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Intermedio	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Desfavorable	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab frente a sunitinib
	Número de pacientes	Número de acontecimientos	Número de pacientes	Número de acontecimientos	
Supervivencia global (SG)^a					HR de SG (IC del 95 %)
Favorable	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)
Intermedio	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Desfavorable	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

^a Mediana del seguimiento de 49,4 meses (FCD = 31 de julio de 2022)

Estudio abierto, de un solo grupo y de fase 2

Existen datos adicionales disponibles del estudio abierto, de un solo grupo y de fase 2 KEYNOTE-B61 de lenvatinib (20 mg una vez al día) en combinación con pembrolizumab (400 mg cada 6 semanas) como tratamiento de primera línea para pacientes con CCR metastásico o avanzado con histología de células no claras (n = 158), incluyendo 59 % papiloma, 18 % cromófobo, 4 % translocación, 1 % medular, 13 % sin clasificar y 6 % otros. La TRO fue del 50,6 % (IC del 95 % [42,6, 58,7]) y la mediana de la duración de la respuesta fue de 19,5 meses (IC del 95 %: 15,3, NA).

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

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

Se aleatorizó a los pacientes a uno de los 3 grupos de tratamiento: 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolímus, 24 mg de lenvatinib o 10 mg de everolímus utilizando una proporción 1:1:1. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (≤ 13 g/dl frente a > 13 g/dl para los hombres y $\leq 11,5$ g/dl frente a $> 11,5$ g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dl frente a < 10 mg/dl). La mediana de dosis diaria media en el grupo de combinación por paciente fue de 13,5 mg de lenvatinib (75,0 % de la dosis prevista de 18 mg) y 4,7 mg de everolímus (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 de edad o más, el 7 % tenía 75 años de edad o más, y el 97 % era de raza blanca. El 95 % de los pacientes presentaba metástasis y el 5 % presentaba enfermedad avanzada irsecesable. 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 everolímus, en el 44 % del grupo de lenvatinib y en el 38 % del grupo de everolímus. 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 everolímus, en el 23 % de los pacientes del grupo de lenvatinib y en el 24 % de los pacientes del grupo de everolímus. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera dosis fue de 32 meses en el grupo de tratamiento con lenvatinib más everolímus, de 33 meses en el grupo de lenvatinib y de 26 meses en el

grupo de everolimus. Todos los pacientes habían recibido un tratamiento previo con un inhibidor de VEGF; el 65 % con sunitinib, el 23 % con pazopanib, el 4 % con tivozanib, el 3 % con bevacizumab, el 2 % con sorafenib y el 2 % con axitinib.

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

El grupo de lenvatinib más everolimus mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SLP en comparación con el grupo de everolimus (ver la Tabla 7 y la Figura 3). Según los resultados de un análisis explorador *post hoc* en un número limitado de pacientes por subgrupo, se observó el efecto positivo en la SLP independientemente del tratamiento previo dirigido a VEGF utilizado: sunitinib (cociente de riesgos instantáneos [Hazard ratio, HR] = 0,356 [IC del 95 %: 0,188, 0,674] u otros tratamientos (HR = 0,350 [IC del 95 %: 0,148, 0,828]). El grupo de lenvatinib mostró asimismo una mejoría en la SLP en comparación con el grupo de everolimus. La supervivencia global fue mayor en el grupo de lenvatinib más everolimus (ver la Tabla 7 y la Figura 4). El estudio no tenía la potencia suficiente para el análisis de la SG.

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

Tabla 7 Resultados de la eficacia tras un tratamiento previo dirigido a VEGF en el estudio 205 de CCR

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a según la evaluación del investigador			
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio, HR) (IC del 95 %) ^b lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valor de P lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,0005	-	-
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a según la revisión <i>post hoc</i>, retrospectiva e independiente			
Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio, HR) (IC del 95 %) ^b lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Valor de P lenvatinib + everolimus frente a everolimus	0,003	-	-

	Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	Lenvatinib 24 mg (N=52)	Everolimus 10 mg (N=50)
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.

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

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

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

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

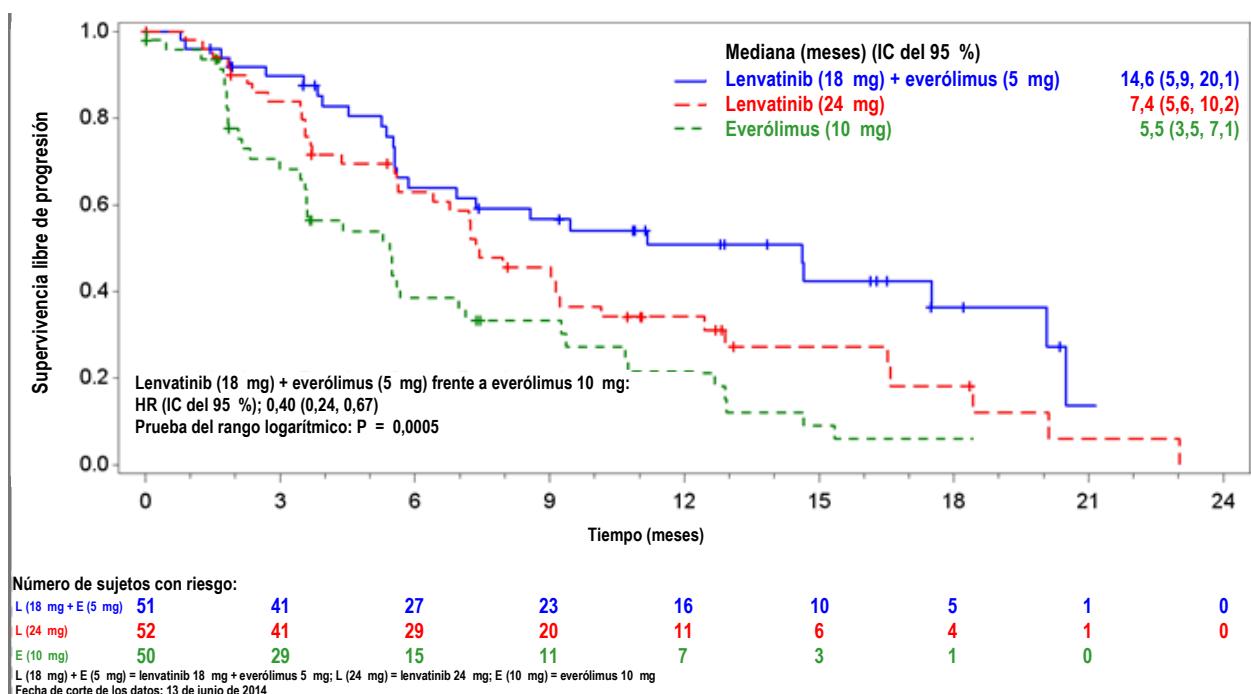
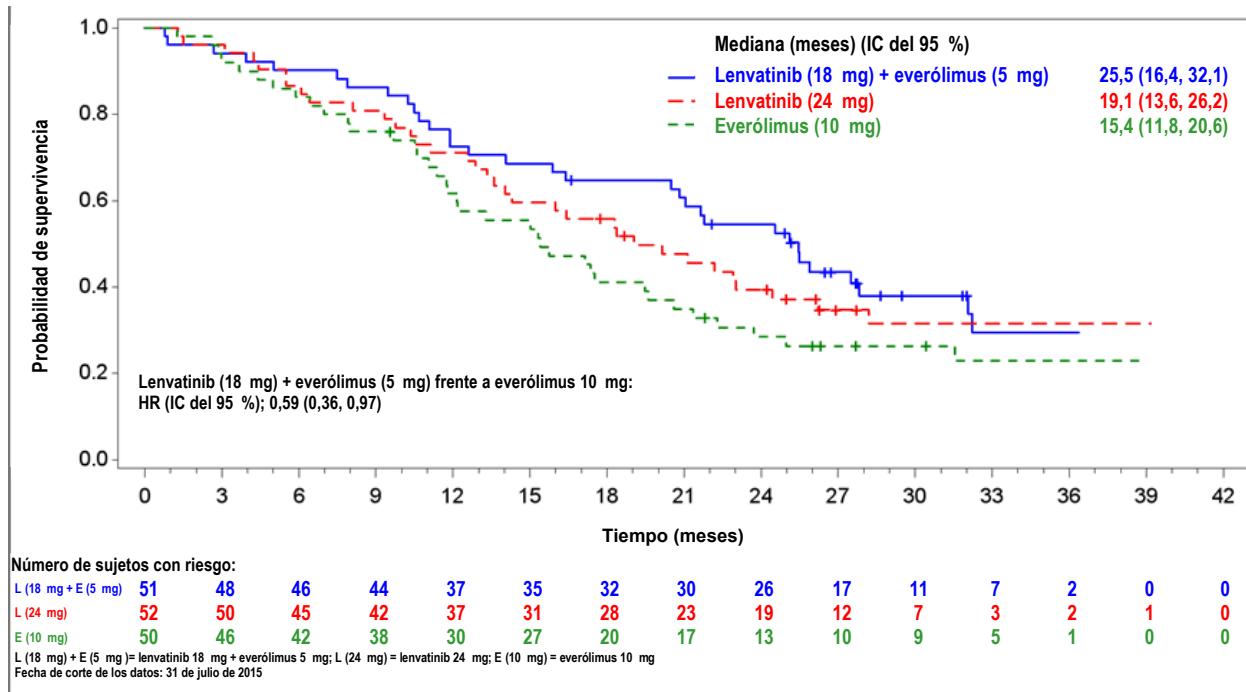


Figura 4: Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con lenvatinib en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Estudios pediátricos

En dos estudios abiertos se evaluó la eficacia de lenvatinib, pero no se estableció (para más información sobre el uso pediátrico, ver también la sección 5.1 de la ficha técnica de Lenvima):

El estudio 216 fue un estudio de fase 1/2, abierto, multicéntrico y de un solo grupo para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral de lenvatinib administrado en combinación con everolimus en pacientes pediátricos (y adultos jóvenes de ≤ 21 años de edad) con neoplasias malignas sólidas recidivantes o resistentes, incluidos los tumores en el SNC. Se inscribió y trató a un total de 64 pacientes. En la fase 1 (cohorte de búsqueda de la dosis combinada), se inscribió y trató a 23 pacientes: 5 en el nivel de dosis -1 (lenvatinib 8 mg/m² y everolimus 3 mg/m²) y 18 en el nivel de dosis 1 (lenvatinib 11 mg/m² y everolimus 3 mg/m²). La dosis recomendada (DR) del tratamiento combinado fue lenvatinib 11 mg/m² y everolimus 3 mg/m² una vez al día. En la fase 2 (expansión del tratamiento combinado), se inscribió y trató a 41 pacientes con la DR en las cohortes siguientes: sarcoma de Ewing (EWS, n = 10), rabdomiosarcoma (RMS, n = 20) y glioma de grado alto (HGG, n = 11). La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) en la semana 16 en pacientes evaluables según el criterio del investigador mediante RECIST v1.1 o RANO (para pacientes con HGG). No se observaron respuestas objetivas en las cohortes de EWS y HGG; se observaron 2 respuestas parciales (RP) en la cohorte de RMS para una TRO del 10 % en la semana 16 (IC del 95 %: 1,2, 31,7).

El estudio 231 es un estudio en canasta de fase 2, abierto y multicéntrico para evaluar la actividad antitumoral y la seguridad de lenvatinib en niños, adolescentes y adultos jóvenes entre 2 y ≤ 21 años de edad con neoplasias malignas sólidas recidivantes o resistentes, incluidos el sarcoma de Ewing (EWS), el rabdomiosarcoma (RMS) y el glioma de grado alto (HGG). Se inscribió y trató a un total de 127 pacientes con la DR de lenvatinib (14 mg/m²) en las cohortes siguientes: EWS (n = 9), RMS

(n = 17), HGG (n = 8) y otros tumores sólidos (n = 9 en cada grupo para glioma difuso de línea media, meduloblastoma y ependimoma; todos los demás tumores sólidos n = 66). La variable primaria de la eficacia fue la TRO en la semana 16 en pacientes evaluables según el criterio del investigador mediante RECIST v1.1 o RANO (para pacientes con HGG). No se observaron respuestas objetivas en los pacientes con HGG, glioma difuso de línea media, meduloblastoma o ependimoma. Se observaron 2 RP en las cohortes de EWS y RMS para una TRO en la semana 16 del 22,2 % (IC del 95 %: 2,8, 60,0) y del 11,8 % (IC del 95 %: 1,5, 36,4), respectivamente. Se observaron 5 RP (en pacientes con sarcoma sinovial [n = 2], hemangioendotelioma kaposiforme [n = 1], nefroblastoma o tumor de Wilms [n = 1] y carcinoma de células claras [n = 1]) entre todos los demás tumores sólidos para una TRO en la semana 16 del 7,7 % (IC del 95 %: 2,5, 17,0).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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. Se observó una unión a las proteínas plasmáticas similar (del 97 % al 99 %) independiente de las concentraciones de lenvatinib (de 0,2 a 1,2 µg/ml) en el plasma de sujetos con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y los correspondientes sujetos sanos.

In vitro, la unión a eritrocitos de lenvatinib osciló entre el 0,589 y el 0,608 (0,1–10 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, hidrolisis de la fracción de glutatión, degradación de la fracción cisteína, y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteiniglicina con la posterior dimerización). Estas vías metabólicas *in vivo* se alinean con los datos de los estudios *in vitro* realizados con biomateriales humanos.

Estudios de transportadores *in vitro*

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 determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los pacientes con insuficiencia hepática era similar a la de los respectivos pacientes sanos emparejados, y

no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración. 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 determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los pacientes con insuficiencia renal era similar a la de los respectivos pacientes sanos emparejados, y no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración. Ver sección 4.2, para la posología recomendada.

Edad, sexo, peso, origen étnico

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

Según un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes pediátricos de 2 a 12 años que incluía los datos de 3 pacientes pediátricos de 2 a <3 años de edad, 28 pacientes pediátricos de ≥3 a <6 años de edad y 89 pacientes pediátricos de 6 a ≤12 años de edad del programa pediátrico de lenvatinib, el peso corporal influía en la eliminación (CL/F) de lenvatinib oral, pero no la edad. Los niveles previstos de exposición en términos del área bajo la curva en estado estacionario (AUC_{ss}) en pacientes pediátricos que recibieron 14 mg/m² eran comparables a los de pacientes adultos que recibieron una dosis fija de 24 mg. En estos estudios no se observaron diferencias aparentes en la farmacocinética del principio activo lenvatinib entre pacientes pediátricos (2-12 años de edad), adolescentes y adultos jóvenes con los tipos de tumor estudiados, aunque los datos en niños son relativamente limitados para extraer conclusiones definitivas (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas (hasta 39 semanas), lenvatinib produjo cambios toxicológicos en varios órganos y tejidos asociados a los efectos farmacológicos previstos de lenvatinib, incluidos glomerulopatía, hipocelularidad testicular, atresia folicular ovárica, cambios gastrointestinales, cambios óseos, cambios en las glándulas suprarrenales (ratas y perros) y lesiones arteriales (necrosis fibrinoide arterial, degeneración medial o hemorragia) en ratas, perros y macacos. Se observaron también concentraciones elevadas de transaminasas asociadas a signos de hepatotoxicidad en ratas, perros y macacos. Estos cambios toxicológicos fueron reversibles al final de un periodo de recuperación de 4 semanas en todas las especies de animales analizadas.

Genotoxicidad

Lenvatinib no fue genotóxico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido 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

Blísters de aluminio/PVC/aluminio/poliamida que contienen 10 cápsulas. Cada caja contiene 30, 60 o 90 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación y administración de la suspensión:

- La suspensión debe prepararse con agua, zumo de manzana o leche. Si se administra mediante una sonda de alimentación, la suspensión debe prepararse con agua.
- Coloque las cápsulas correspondientes a la dosis prescrita (hasta 5 cápsulas) en un recipiente pequeño (de aproximadamente 20 ml de capacidad) o en una jeringa para uso oral (20 ml). No rompa ni aplaste las cápsulas.
- Añada 3 ml de líquido al recipiente o a la jeringa para uso oral. Espere 10 minutos hasta que se disgregue la cubierta de la cápsula (recubrimiento exterior). A continuación, remueva o agite la mezcla durante 3 minutos hasta que las cápsulas se hayan disgregado por completo.
 - Si utiliza una jeringa para uso oral, tape la jeringa, extraiga el émbolo y utilice una segunda jeringa o un cuentagotas calibrado para añadir el líquido a la primera jeringa. Vuelva a colocar el émbolo antes de agitarla.
- Administre todo el contenido del recipiente o la jeringa para uso oral. La suspensión puede administrarse directamente del recipiente a la boca, de la jeringa para uso oral a la boca o mediante una sonda de alimentación.
- A continuación, añada 2 ml más de líquido al recipiente o a la jeringa para uso oral con una segunda jeringa o con el cuentagotas, mezcle o agite el contenido y adminístrelo. Repita este paso al menos dos veces hasta que no queden restos visibles para garantizar que se administre todo el medicamento.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemania
E-mail: medinfo_de@eisai.net

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kisplyx 4 mg cápsulas duras

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/003
EU/1/16/1128/004

Kisplyx 10 mg cápsulas duras

EU/1/16/1128/002
EU/1/16/1128/005
EU/1/16/1128/006

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

Fecha de la primera autorización: 25 agosto 2016

Fecha de la última renovación: 17 junio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

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

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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 titular de la autorización de comercialización (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
60 cápsulas duras
90 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1128/001 (tamaño de envase de 30 cápsulas duras)
EU/1/16/1128/003 (tamaño de envase de 60 cápsulas duras)
EU/1/16/1128/004 (tamaño de envase de 90 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kisplyx 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 BLÍSTERES O TIRAS**BLÍSTERES****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kisplyx 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
60 cápsulas duras
90 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
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1128/002 (tamaño de envase de 30 cápsulas duras)
EU/1/16/1128/005 (tamaño de envase de 60 cápsulas duras)
EU/1/16/1128/006 (tamaño de envase de 90 cápsulas duras)

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 BLÍSTERES O TIRAS**BLÍSTERES****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kisplyx 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

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 perjudicarlos.
- 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 pembrolizumab como tratamiento de primera línea para adultos con cáncer de riñón avanzado (carcinoma de células renales avanzado). También se utiliza en combinación con everolimus para tratar a pacientes adultos con cáncer de riñón 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 fistula) entre diferentes órganos del cuerpo o entre un órgano y la piel.
- tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de vaso sanguíneo.
- tiene o ha tenido dolor de boca, de dientes o de mandíbula, inflamación o estomatitis, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de algún diente. Es posible que se le aconseje que se realice un reconocimiento dental antes de empezar con Kisplyx, ya que se ha notificado daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis) en pacientes tratados con Kisplyx. Si tiene que someterse a un tratamiento dental invasivo o a una intervención quirúrgica dental, informe a su dentista de que se está tratando con Kisplyx, en particular si también está recibiendo o ha recibido inyecciones de bisfosfonatos (que se utilizan para tratar o prevenir los trastornos óseos);
- si está recibiendo o ha recibido algunos medicamentos que se utilizan para tratar la osteoporosis (medicamentos antirreabsortivos) o medicamentos para tratar el cáncer que alteran la formación de los vasos sanguíneos (denominados inhibidores de la angiogénesis), ya que se puede incrementar el riesgo de daño óseo.

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 tiroideas 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.

Afecciones a las que debe prestar atención

Durante el tratamiento del cáncer, la descomposición de las células tumorales puede producir fugas de sustancias a la sangre, lo que puede dar lugar a un grupo de complicaciones denominadas síndrome de lisis tumoral (SLT). Esto puede provocar cambios en los riñones y poner en peligro la vida. Su médico le observará y podría administrarle un tratamiento para reducir el riesgo. Informe inmediatamente a su médico si experimenta signos de SLT (véase la sección 4: Posibles efectos adversos).

Niños y adolescentes

Actualmente no se recomienda la utilización de Kisplyx en niños y adolescentes 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 de 20 mg una vez al día (dos cápsulas de 10 mg) en combinación con pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas) administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos.
- 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 everolímus una vez al día.
- Si tiene problemas graves de hígado o riñón, la dosis diaria 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 everolímus una vez al día. Si está recibiendo lenvatinib combinado con pembrolizumab, su médico o farmacéutico comprobará cuánto pembrolizumab debería recibir.
- Su médico puede reducir su dosis si experimenta efectos adversos.

Toma del medicamento

- Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.
- No abra las cápsulas para evitar la exposición a su contenido.
- Tráguese las cápsulas enteras con agua. Si no puede tragar las cápsulas enteras, prepare una mezcla líquida con agua, zumo de manzana o leche. La mezcla líquida se puede administrar por vía oral o a través de una sonda de alimentación. Si se administra mediante una sonda de alimentación, la mezcla líquida debe prepararse con agua. Si la mezcla líquida no se utiliza en el momento de la preparación, se debe conservar en un recipiente tapado y refrigerado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas. Una vez extraída del frigorífico, agite la mezcla líquida durante 30 segundos. Si no se utiliza en un período de 24 horas desde la preparación, la mezcla líquida debe desecharse.

Preparación y administración de la mezcla líquida:

- Coloque las cápsulas correspondientes a la dosis prescrita (hasta 5 cápsulas) enteras en un recipiente pequeño (de aproximadamente 20 ml de capacidad) o en una jeringa para uso oral (20 ml). No rompa ni aplaste las cápsulas.

- Añada 3 ml de líquido al recipiente o a la jeringa para uso oral. Espere 10 minutos hasta que se disuelva la cubierta de la cápsula (recubrimiento exterior). A continuación, remueva o agite la mezcla durante 3 minutos hasta que las cápsulas se hayan disuelto por completo.
 - Si la mezcla líquida se prepara en una jeringa para uso oral, tape la jeringa, extraiga el émbolo y utilice una segunda jeringa o un cuentagotas calibrado para añadir el líquido a la primera jeringa. Vuelva a colocar el émbolo antes de agitarla.
- Bébase el líquido del recipiente o utilice una jeringa para uso oral para administrarlo directamente a la boca o mediante una sonda de alimentación.
- A continuación, añada 2 ml más de líquido al recipiente o a la jeringa para uso oral con una segunda jeringa o con el cuentagotas, remueva o agite la mezcla líquida y adminístrela. Repita este paso al menos dos veces hasta que no queden restos visibles para garantizar que se administre todo el medicamento.
- Tome las cápsulas aproximadamente a la misma hora todos los días.

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 sufren. 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 fistula (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.

- Dolor de boca, de dientes o de mandíbula, inflamación o estomatitis, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de algún diente. Estos podrían ser signos indicativos de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).
- náuseas, dificultad respiratoria, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, turbidez de la orina y cansancio. Estos síntomas pueden ser complicaciones debidas a los productos de degradación de las células cancerosas que mueren y se conocen como síndrome de lisis tumoral (SLT).

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

Pueden producirse los siguientes efectos adversos cuando el medicamento se administra en monoterapia:

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

- Niveles bajos de plaquetas en la sangre que pueden dar lugar a moratones y dificultad para la cicatrización de las heridas.
- Disminución del número de glóbulos blancos.
- Déficit de hormonas tiroideas ([hipotiroidismo] cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío, piel seca) y cambios en los análisis de sangre de los niveles de la hormona estimulante de la tiroideas (altos).
- Cambios en los análisis de sangre de los niveles de potasio (bajos) y calcio (bajos).
- Cambios en los análisis de sangre de los niveles de magnesio (bajos) y colesterol (altos).
- Pérdida de peso o disminución del apetito.
- Dificultad para dormir.
- Sensación de mareo.
- Dolor de cabeza.
- 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).
- Tensión arterial alta o baja.
- Voz ronca.
- Náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, indigestión.
- Boca seca, dolorida o inflamada, sensación de sabor extraño.
- Aumento de la lipasa y la amilasa (enzimas que intervienen en la digestión).
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para la función hepática.
- Enrojecimiento, dolor e hinchazón de la piel de las manos y los pies (eritrodisestesia palmoplantar).
- Erupción en la piel.
- Pérdida de cabello.
- Dolor de espalda.
- Dolor articular o muscular.
- Niveles altos de proteínas en la orina e infecciones de orina (aumento en la frecuencia de orinar y dolor al orinar).
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para la función renal e insuficiencia renal.
- Sensación de mucho cansancio o debilidad.
- Hinchazón de las piernas.

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

- Pérdida de fluidos corporales (deshidratación).
- Signos de derrame cerebral, como 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.
- Palpitaciones del corazón.
- Problemas cardíacos o coágulos de sangre en los pulmones (dificultad para respirar, dolor en el pecho) u otros órganos, que pueden incluir 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 y sensación de mucho cansancio.

- Fístula anal (un pequeño canal que se forma entre el ano y la piel de alrededor).
- Sensación de hinchazón y de tener gases en los intestinos.
- Insuficiencia hepática.
- Somnolencia, confusión, falta de concentración, pérdida de conciencia que pueden ser signos de insuficiencia hepática.
- Inflamación de la vesícula biliar.
- Piel seca, engrosamiento y picor de la piel.
- Malestar.
- Agujero (perforación) en el estómago o en el intestino.

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

- Infección o irritación dolorosa cerca del ano.
- Dolor intenso en la parte superior izquierda del estómago (abdomen) que puede asociarse con fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos.
- Accidente isquémico transitorio.
- Dificultad respiratoria grave y dolor torácico, causados por una fuga de aire desde el pulmón hasta el pecho que hace que el pulmón no se pueda inflar.
- Inflamación del páncreas.
- Inflamación del colon (colitis).
- Lesión en el hígado.
- Daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).
- Problemas de cicatrización de las heridas.
- Reducción de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 pacientes)

- Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- 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 esté localizada la fistula. Consulte a su médico si presenta cualquier síntoma nuevo o no habitual, como tos al tragar.

Pueden producirse los siguientes efectos adversos cuando el medicamento se administra en combinación con everolimus:

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

- Niveles bajos de plaquetas en la sangre que pueden dar lugar a moratones y dificultad para la cicatrización de las heridas.
- Disminución del número de glóbulos blancos.
- Déficit de hormonas tiroideas ([hipotiroidismo] cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío, piel seca) y cambios en los análisis de sangre de los niveles de la hormona estimulante de la tiroídes (altos).
- Cambios en los análisis de sangre de los niveles de potasio (bajos) y calcio (bajos).
- Cambios en los análisis de sangre de los niveles de magnesio (bajos) y colesterol (altos).
- Pérdida de peso o disminución del apetito.
- Dificultad para dormir.
- Dolor de cabeza.
- 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).

- Tensión arterial alta.
- Voz ronca.
- Náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, indigestión.
- Boca dolorida o inflamada, sensación de sabor extraño.
- Aumento de la lipasa y la amilasa (enzimas que intervienen en la digestión).
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para la función hepática.
- Enrojecimiento, dolor e hinchazón de la piel de las manos y los pies (eritrodisestesia palmoplantar).
- Erupción en la piel.
- Dolor de espalda.
- Dolor articular o muscular.
- Niveles altos de proteínas en la orina.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para la función renal e insuficiencia renal.
- Sensación de mucho cansancio o debilidad.
- Hinchazón de las piernas.

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

- Infecciones de orina (aumento en la frecuencia de orinar y dolor al orinar).
- Pérdida de fluidos corporales (deshidratación).
- Sensación de mareo.
- Palpitaciones del corazón.
- Problemas cardíacos o coágulos de sangre en los pulmones (dificultad para respirar, dolor en el pecho) u otros órganos, que pueden incluir 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 y sensación de mucho cansancio.
- Tensión arterial baja.
- Dificultad respiratoria grave y dolor torácico, causados por una fuga de aire desde el pulmón hasta el pecho que hace que el pulmón no se pueda inflar.
- Boca seca.
- Sensación de hinchazón y de tener gases en los intestinos.
- Inflamación de la vesícula biliar.
- Pérdida de cabello.
- Malestar.
- Agujero (perforación) en el estómago o en el intestino.

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

- Infección o irritación dolorosa cerca del ano.
- Signos de derrame cerebral, como 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.
- Accidente isquémico transitorio.
- Inflamación del páncreas.
- Fístula anal (un pequeño canal que se forma entre el ano y la piel de alrededor).
- Inflamación del colon (colitis).
- Insuficiencia hepática o signos de lesión en el hígado, como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), somnolencia, confusión y falta de concentración.
- Daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).
- Piel seca, engrosamiento y picor de la piel.
- Problemas de cicatrización de las heridas.
- 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 esté localizada la fistula. Consulte a su médico si presenta cualquier síntoma nuevo o no habitual, como tos al tragar.
- Reducción de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 pacientes)

- Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Pueden producirse los siguientes efectos adversos cuando el medicamento se administra en combinación con pembrolizumab:

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

- Niveles bajos de plaquetas en la sangre que pueden dar lugar a moratones y dificultad para la cicatrización de las heridas.
- Disminución del número de glóbulos blancos.
- Déficit de hormonas tiroideas ([hipotiroidismo] cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío, piel seca) y cambios en los análisis de sangre de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (altos).
- Cambios en los análisis de sangre de los niveles de potasio (bajos) y calcio (bajos).
- Cambios en los análisis de sangre de los niveles de magnesio (bajos) y colesterol (altos).
- Pérdida de peso o disminución del apetito.
- Dificultad para dormir.
- Sensación de mareo.
- Dolor de cabeza.
- 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).
- Tensión arterial alta.
- Voz ronca.
- Náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, indigestión.
- Boca seca, dolorida o inflamada, sensación de sabor extraño.
- Aumento de la lipasa y la amilasa (enzimas que intervienen en la digestión).
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para la función hepática.
- Enrojecimiento, dolor e hinchazón de la piel de las manos y los pies (eritrodisestesia palmoplantar).
- Erupción en la piel.
- Dolor de espalda.
- Dolor articular o muscular.
- Niveles altos de proteínas en la orina.
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para la función renal e insuficiencia renal.
- Sensación de mucho cansancio o debilidad.
- Hinchazón de las piernas.

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

- Infecciones de orina (aumento en la frecuencia de orinar y dolor al orinar).
- Pérdida de fluidos corporales (deshidratación).
- Palpitaciones del corazón.
- Problemas cardíacos o coágulos de sangre en los pulmones (dificultad para respirar, dolor en el pecho) u otros órganos, que pueden incluir 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 y sensación de mucho cansancio.
- Tensión arterial baja.
- Inflamación del páncreas.
- Inflamación del colon (colitis).
- Sensación de hinchazón y de tener gases en los intestinos.
- Inflamación de la vesícula biliar.

- Piel seca, engrosamiento y picor de la piel.
- Pérdida de cabello.
- Malestar.
- Reducción de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales.
- Agujero (perforación) en el estómago o en el intestino.

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

- Infección o irritación dolorosa cerca del ano.
- Signos de derrame cerebral, como 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.
- Accidente isquémico transitorio.
- Dificultad respiratoria grave y dolor torácico, causados por una fuga de aire desde el pulmón hasta el pecho que hace que el pulmón no se pueda inflar.
- Fístula anal (un pequeño canal que se forma entre el ano y la piel de alrededor).
- Insuficiencia hepática o signos de lesión en el hígado, como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), somnolencia, confusión y falta de concentración.
- Problemas de cicatrización de las heridas.
- 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 esté localizada la fistula. Consulte a su médico si presenta cualquier síntoma nuevo o no habitual, como tos al tragarse.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 pacientes)

- Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

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 “€” 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 “€” en la tapa y “LENV 10 mg” en el cuerpo.
- Blísteres con una lámina de aluminio que se rompe al presionarla en cajas de cartón de 30, 60 o 90 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Eisai GmbH
 Edmund-Rumpler-Straße 3
 60549 Frankfurt am Main
 Alemania
 E-mail: medinfo_de@eisai.net

Responsable de la fabricación

Eisai GmbH
 Edmund-Rumpler-Straße 3
 60549 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) 800 158 58

Lietuva
 Ewopharma AG atstovybė
 Tel: + 370 5 2430444

България
 Ewopharma AG
 Тел.: + 359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg
 Eisai SA/NV
 Tél/Tel: +32 (0) 800 158 58
 (Belgique/Belgien)

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

Magyarország
 Ewopharma Hungary Ltd.
 Tel.: + 36 1 200 46 50

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

Malta
 Cherubino LTD
 Tel.: + 356 2134270

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

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

Eesti
Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

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

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

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

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

Polska
Ewopharma AG Sp. z.o.o
Tel: + 48 (22) 620 11 71

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

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

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

România
Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

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

Slovenija
Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 590 848 40

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

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

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

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

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

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

Latvija
Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

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