

LENAVATINIB 4mg y 10mg VARIFARMA Lenvatinib mesilato 4mg/10mg Cápsulas duras – Vía Oral Industria Argentina		
Venta bujal receta Fórmula cuail-cuantitativa		
Cada cápsula dura contiene:	LENAVATINIB 4mg	LENAVATINIB 10mg
Lenvatinib	4,00 mg	10,00 mg
Carbonato de Calcio Liviano	33,60 mg	84,00 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	40,908 mg	102,270mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,560 mg	1,400 mg
Hidroxiopropilcelulosa	2,240 mg	5,600 mg
Hidroxiopropilcelulosa de Baja Sustitución	5,600 mg	14,000 mg
Manitol (Polvo)	15,232 mg	38,080 mg
Talco USP	8,960 mg	22,400 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE29.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Carcinoma Diferenciado de Tiroides

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

Carcinoma de células renales

Lenvatinib está indicado en combinación con everolimus, para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (CCR) después de un tratamiento antiangiogénico sistémico previo.

Carcinoma hepatocelular

Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) irsecable.

Carcinoma Endometrial

Lenvatinib, en combinación con pembrolizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado sin metastadil elevada de microsatélites (MSI-H) o con deficiencia en la reparación de los errores de emparejamiento (dMMR), con progresión de la enfermedad después del tratamiento sistémico previo y que no son candidatos para cirugía curativa o radiación.

Esta indicación se aprueba mediante aprobación acelerada basándose en la tasa de respuesta tumoral y durabilidad de la respuesta (véase Estudios Clínicos). La aprobación continúa para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-quinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFRα, KIT y RET. Además, Lenvatinib mostró actividad antiproliferativa en líneas celulares de carcinoma hepatocelulares dependientes de la señalización del FGFR activada con una inhibición concurrente de la fosforilación del sustrato 2α del receptor de FGF (FRS2α). En modelos de tumor en ratón sintgénico, lenvatinib disminuyó los macrófagos asociados con el tumor, aumentó las células T citotóxicas activadas, y demostró una mayor actividad antitumoral en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 en comparación con cualquier tratamiento solo.

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

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides

Se realizó un estudio clínico 1 (2:1) multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio. Se confirmó por revisión radiológica independiente. El "refractorio al yodo radioactivo" (RAI) se definió como una o más lesiones medibles bien sin absorción de yodo o con progresión pese al tratamiento con yodo radioactivo (RAI), la captación de yodo con progresión dentro de los 12 meses de la terapia con RAI, o como presentar una actividad acumulada del RAI >600 mCi o 22 GBq con la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Lenvatinib 24 mg una vez al día (n = 261) o placebo (n = 131) hasta la progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica antes del tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los pacientes podían recibir 0 ó 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), y la edad (< 65 años o >65 años). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de emascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Se requirió una revisión independiente para confirmar la progresión de la enfermedad antes de suspender a los pacientes de la fase de aleatorización del estudio. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global. Los pacientes del grupo de placebo podían optar por recibir tratamiento con lenvatinib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad por la revisión independiente.

De los 392 pacientes aleatorizados, el 51% eran hombres, la edad media era de 63 años, el 40% tenía 65 años o más, el 79% tenía era blanco, el 54% tenía un estado de rendimiento (PSE) del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0, y el 24% había recibido un tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR. Las metástasis estaban presentes en un 99% de los pacientes: pulmonar en el 89%, de los ganglios linfáticos en el 52%, ósea en el 39%, hepática en el 4% y cerebral en el 4%. Los diagnósticos histológicos fueron cáncer papilar de tiroides (66%) y cáncer folicular de tiroides (34%), de acuerdo con histología folicular, el 44% tenía células de Hürthle y el 11% tenía subtipos de células claras. En el grupo de Lenvatinib, el 67% de los pacientes no demostraron la captación de yodo en ninguna exploración RAI en comparación con el 77% en el brazo de placebo. Además, el 59% de los pacientes en el grupo de Lenvatinib y el 61% de los pacientes en el grupo de placebo progresaron, según RECIST 1.1, dentro de los 12 meses anteriores a la terapia con 1 131; el 19,2% de los pacientes en el brazo de Lenvatinib y el 17,0% de los pacientes en el brazo de placebo recibieron una actividad acumulativa previa de > 600 mCi o 22 GBq 1 131, con la última dosis administrada al menos 6 meses antes del ingreso al estudio. La mediana de la actividad acumulada del RAI administrado antes de la inclusión en el estudio fue de 350 mCi (12,95 GBq).

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SSP en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo (Tabla 1). Tras la confirmación de progresión de la enfermedad por parte de la revisión independiente, 83% pacientes aleatorizados a placebo fueron transferidos a recibir lenvatinib sin emascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia.

Tabla 1 - Resultados de la eficacia en el Cáncer Diferenciado de Tiroides

	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supervivencia sin progresión (SSP)a		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41)	113 (86)
Enfermedad Progresiva	93 (36)	109 (83)
Muerte	14 (5)	4 (3)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)b	0,21 (0,16, 0,28)	
Valor de p ^c	<0,001	
Tasa de respuesta objetiva		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	65%	2%
(IC del 95%)	(59%, 71%)	(0%, 4%)
Respuesta completa	2%	0%
Respuesta parcial	63%	2%
Valor de p ^d	<0,001	
Supervivencia global ^e		

	71 (27)	47 (36)
Número de muertes (%)		
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22,1, NE)	NE (20,3, NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)b	0,73 (0,50, 1,07)	
Valor pb	0,10	

a: Estudio radiológico independiente.

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

c: Prueba de log-rank estratificada por región (Europa y América del Norte frente a otra), grupo de edad (< 65 años frente a > 65 años) y terapia dirigida a VEGF/VEGFR previa (0 vs 1).

d: Prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

e: NE = no estimado.

Cáncer de Células Renales

La eficacia se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1-1) (Estudio clínico 3), en el que 153 pacientes con CCR irsecable avanzado o metastásico que habían recibido previamente un tratamiento anti-angiogénico recibieron Lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día. Lenvatinib 24 mg por vía oral una vez al día, o everolimus 10 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (< 13 g/dl frente a > 13 g/dl para los hombres y < 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 principal medida de resultado de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador evaluada de acuerdo con RECIST 1.1. De los 101 pacientes asignados al azar a Lenvatinib con everolimus o grupo de everolimus, 72% eran hombres, la edad media era 60 años, 31% eran mayores de 65 años y 96% eran blancos. Las metástasis estaban presentes en el 95% de los pacientes y la enfermedad avanzada irsecable estaba presente en el 5%. Todos los pacientes tenían un ECOG PS basal de 0 (54%) o 1 (46%) con una distribución similar en estos dos grupos de tratamiento. El Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) se observaron categorías de riesgo favorables, intermedias y potéres, respectivamente, en 24%, 37% y 39% de los pacientes con Lenvatinib con everolimus, y 24%, 38% y 38% de los pacientes con everolimus. Los resultados de la eficacia del Estudio Clínico 3 se resumen en la Tabla 2. El efecto del tratamiento de la combinación en la SSP fue respaldado por una revisión retrospectiva independiente de las radiografías con un índice de riesgo observado (FO) de 0,43 (IC 95%: 0,24, 0,75) en comparación con el grupo de everolimus.

Tabla 2 - Resultados de la eficacia en el Cáncer de Células Renales

	Lenvatinib 18 mg con Everolimus 5 mg N=51	Everolimus N=50
Supervivencia sin progresión (SSP)a		
Número de eventos, n (%)	26 (51)	37 (74)
Enfermedad Progresiva	21 (41)	35 (70)
Muerte	5 (10)	2 (4)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	14,6 (5,9, 20,1)	5,5 (3,5, 7,1)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)b Lenvatinib con everolimus vs everolimus	0,37 (0,22; 0,62)	
Supervivencia Global (SG)c		
Número de muertes, n (%)	32 (63)	37 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	25,5 (16,4; 32,1)	15,4 (11,8; 20,6)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)b Lenvatinib con everolimus vs everolimus	0,67 (0,42; 1,08)	
Tasa de respuesta objetiva (Confirmada)		
Número de pacientes con respuesta objetiva (IC del 95%)	19 (37)	3 (6)
(IC del 95%)	(24; 52)	(1; 17)
Número de respuestas completas, n (%)	1 (2)	0
Número de respuestas parciales (%)	18 (35)	3 (6)

Las evaluaciones de los tumores se basaron en los criterios RECIST v1.1 para la progresión, pero solo se incluyen las respuestas confirmadas para ORR. Fecha límite de datos = 13 de junio de 2014.

IC = intervalo de confianza.

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

b: La relación de riesgo se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como factor covariable y la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estratos.

c: Fecha límite de datos = 31 de julio de 2015.

Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de Lenvatinib fue evaluada en un Estudio de fase aleatoria, abierta, multicéntrico en un estudio internacional (Estudio Clínico 2) realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular irsecable no tratado (CHC). El estudio incluyó adultos con Child-Pugh A y Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) CHC en estadio C o B que eran elegibles para la terapia local dirigida al tumor, presentaban un ECOG PS de 0 ó 1, que no habían recibido otras terapia sistémica para el CHC y tenía al menos una lesión medible de acuerdo con RECIST modificado para CHC.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Lenvatinib (12 mg para el peso corporal basal < 60 kg u 8 mg para el peso corporal basal < 60 kg) por vía oral una vez al día o 400 mg de sorafenib por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad radiológica o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificado por región (occidental vs Asia/Pacífico), por la invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática (sí vs no), ECOG PS (0 o 1) y peso corporal (< 60 kg vs > 60 kg). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG). Estudio Clínico 2 fue diseñado para mostrar la no inferioridad de Lenvatinib a sorafenib para SG. Las medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva según RECIST modificado para el CHC.

Un total de 954 pacientes fue aleatorizado, un grupo de 478 pacientes recibieron Lenvatinib y un grupo de 476 sorafenib. Los datos demográficos de la población de estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 20 a 88 años); 84% hombres; 69% asiáticos y 29% blancos; 63% ECOG PS de 0; y el 69% pesaba < 60 kg. De los 590 (62%) pacientes con al menos un sitio de metástasis documentada el 52% tenía metástasis pulmonar, el 45% tenía metástasis a los ganglios linfáticos y el 16% tenía metástasis ósea. La invasión macroscópica de la vena porta, la diseminación extrahepática o ambas estuvieron presentes en el 70% de pacientes. CHC se clasificó como Child-Pugh A y BCLC Etapa C en el 79% de los pacientes. Child-Pugh A y BCLC Etapa B en el 21% de los pacientes. Setenta y cinco por ciento (75%) de los pacientes tenían evidencia radiográfica de cirrosis al inicio del estudio.

Factores de riesgo para la eficacia fueron el desarrollo de CHC fueron hepatitis B (50%), hepatitis C (23%), consumo de alcohol (6%), otros (7%), y desconocidos (14%). El Estudio Clínico 2 demostró que Lenvatinib no era inferior a sorafenib para la SG. El Estudio Clínico 2 no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes asignados al azar con Lenvatinib en comparación con los del grupo de sorafenib. Lenvatinib fue estadísticamente superior al sorafenib para PSS y ORR. Los resultados de eficacia se resumen en Tabla 3.

Tabla 3: Resultados de Eficacia en Carcinoma Hepatocelular

	Lenvatinib N=478	Sorafenib N=476
Supervivencia Global (SG)		
Número de muertes, n (%)	351 (73)	350 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)a	0,92 (0,79; 1,06)	
Supervivencia sin progresión (SSP)b (m RECIST)		
Número de Eventos (%)	311 (65)	323 (68)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)	0,64 (0,55; 0,75)	
Valor p	<0,001	
Tasa de respuesta objetivab (mRECIST)		
Tasa de respuesta objetiva (%)	41%	12%

	10 (2,1)	4 (0,8)
Respuesta completa, n (%)		
Respuesta Parcial, n (%)	184 (38,5)	55 (11,6)
IC 95%	(36%; 45%)	(10%; 16%)
Valor p	<0,001	
Supervivencia sin progresión (SSP)b (RECIST 1:1)		
Número de Eventos (%)	307 (64)	320 (67)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)b	0,65 (0,56; 0,77)	
Tasa de respuesta objetivab (RECIST 1:1)		
Tasa de respuesta objetiva (%)	19%	7%
Respuesta completa, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Respuesta Parcial, n (%)	88 (18,4)	30 (6,3)
IC 95%	(15%; 22%)	(4%; 9%)

IC = intervalo de confianza; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Cociente de tasas instantáneas; SG = Supervivencia Global.

a Basado en el modelo estratificado de Cox. El margen de no inferioridad para la RH (Lenvatinib vs sorafenib) es de 1,08.

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

Carcinoma Endometrial (EC)

La eficacia de Lenvatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en el Estudio clínico 4, un ensayo de una sola rama, multicéntrico, abierto, de múltiples cohortes que inscribió a 108 pacientes con carcinoma endometrial metastásico que habían progresado después de al menos un tratamiento sistémico previo en cualquier entorno. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiría inmunosupresión no eran elegibles. Los pacientes fueron tratados con Lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiría inmunosupresión no eran elegibles. Los pacientes fueron tratados con Lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad según lo determinado por el investigador. Los criterios de valoración primarios de eficacia fueron: tasa de respuesta objetiva (ORR) y duración de la respuesta (DOR) por el comité de revisión radiológica independiente (IRC) según RECIST 1.1.

La administración de Lenvatinib y pembrolizumab se permitió después de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía beneficios clínicos. Se continuó con pembrolizumab durante el tiempo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con Lenvatinib podría continuar más allá de los 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio y luego cada 6 semanas hasta la semana 24, seguido de cada 9 semanas a partir desde entonces. Entre los 108 pacientes, el 87% (n=94) presentó tumores no MSI-H o dMMR; 10% (n=11) tumores MSI-H o dMMR; y 3% (n=3) estado desconocido. El estado de la MSI del tumor se determinó usando una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El estado de la MMR del tumor se determinó usando una prueba de inmunohistoquímica (IHC). La estratificación inicial de los 94 pacientes con tumores no MSI-H o dMMR fueron: mediana de edad 68 años con 62% de 65 años o más; 86% blancos, 6% negros; 4% asiáticos, 3% otras razas; y PS del ECOG de 0 (52%) o 1 (48%). Los 94 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo para carcinoma endometrial: el 51% tenía uno, el 38% tenía dos, y el 11% tenía tres o más tratamientos sistémicos previos. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia por IRC en el Carcinoma Endometrial no MSI-H o dMMR en el Estudio Clínico 4

	Lenvatinib + pembrolizumab N = 94*
Tasa de Respuesta Objetivo (ORR)	
ORR (CI del 95%)	38,3% (29%, 49%)
Respuesta completa, n (%)	10 (10,6%)
Respuesta parcial, n (%)	26 (27,7%)
Duración de Respuesta	
Mediana en meses (intervalo)	NR (1,2+; 33,1+) [†]
Duración de la respuesta...6 meses, n (%)	25 (69%)

Las evaluaciones tumorales se basaron en RECIST 1.1 por comité de revisión radiológica independiente (IRC).

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

b: La relación de riesgo se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como factor covariable y la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estratos.

† Basado en pacientes (n=36) con una respuesta por revisión independiente.

+ Censurado en el corte de datos.

IC = intervalo de confianza; NR = no alcanzado.

Propiedades farmacocinéticas:

Se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de Lenvatinib en pacientes con tumores sólidos administrándose dosis únicas y múltiples de Lenvatinib una vez al día, la concentración plasmática máxima de Lenvatinib (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) aumentó proporcionalmente en el rango de dosis de 3,2 mg (0,1 veces de dosis clínica recomendada de 24 mg) a 32 mg (1,33 veces la recomendada dosis clínica de 24 mg) con un índice de acumulación medio de 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).

Absorción

Lenvatinib se absorbe rápidamente tras la administración oral. El T_{mx} se observa normalmente 1-4 horas después de la dosis.

Efecto de los alimentos

La administración con una comida rica en grasas (aproximadamente 900 calorías de las cuales aproximadamente el 55% provienen de grasas, 15% de proteínas y 30% de carbohidratos) no afectó el grado de absorción, pero disminuyó la tasa de absorción y retrasó la mediana de T_{mx} de 2 horas a 4 horas.

La unión a vítro de Lenvatinib a las proteínas de plasma humano es elevada y oscila entre el 98% y el 99% (0,3-30,0 g/ml). La relación de concentración de sangre a plasma osciló entre el 0,59 y el 0,61 (0,1-10 g/ml in vitro).

Eliminación

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

Metabolismo

Las principales vías metabólicas para lenvatinib en humanos se identificaron como enzimáticas (CYP3A y aldehído oxidasa) y procesos no enzimáticos.

Excreción

Tras diez días después de una única administración de lenvatinib radiomarcado, aproximadamente el 64% y el 25% marcado radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). La farmacocinética de una dosis de 5 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con los pacientes sanos, el AUC 0-inf de Lenvatinib fue del 119%, 107% y 180% de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

El clearance oral aparente de Lenvatinib en pacientes con CHC y con insuficiencia hepática leve fue similar a los pacientes con CHC y con insuficiencia hepática moderada.

Pacientes con CHC del estudio clínico 2 tuvieron un 13% menos de lenvatinib CL/F que los pacientes con otros tipos de cáncer.

Peso corporal

Las exposiciones a lenvatinib en pacientes con CH del estudio clínico 2 fueron comparables entre aquellos con un peso < 60 kg que recibieron una dosis inicial de 8 mg y aquellos con un peso > 60 kg que recibieron una dosis inicial de 12 mg.

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 mL/min), y en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min), y se comparó con pacientes sanos. No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal. El AUC_{0-inf} para sujetos con insuficiencia renal fue similar en comparación con los sujetos sanos. *Edad, sexo, peso, raza* La edad, el sexo y la raza no tuvieron un efecto significativo en el clearance oral aparente (CL/F).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lenvatinib en pacientes pediátricos.

POSLOGÍA Y MODOD DE ADMINISTRACION

El tratamiento con LENVATIB debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario

con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

Posologia

Carcinoma Diferenciado de Tiroides

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Las cápsulas deben tomarse todos los días a la misma hora. Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente en el horario habitual.

anomalías de la cola), anomalías viscerales e esqueléticas. Se observó una pérdida superior al 80% posterior a la implantación a 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basándose en el BSA).

La administración oral diaria de mesilato de lenvatinib a conejas gestantes durante la organogénesis dio como resultado anomalías fetales externas (cola corta), viscerales (arteria subclaváe retroesfágica) y esqueléticas a dosis mayores o iguales a 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,03 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basándose en el BSA). A la dosis de 0,03 mg/kg, también se observó un aumento de la pérdida posterior a la implantación, incluida 1 muerte fetal. Lenvatinib fue abortivo en conejos, lo que dio como resultado abortos tardíos en aproximadamente un tercio de las conejas tratadas a un nivel de dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basándose en el BSA).

Lactancia

Resumen de Riesgos

No se sabe si Lenvatinib está presente en la leche humana; sin embargo, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche de rata a concentraciones superiores a aquellas del plasma materno (véase **Datos**). Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, aconsejse a las mujeres que suspendan la lactancia durante el tratamiento con Lenvatinib y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Datos en Animales

Después de la administración de lenvatinib radiomarcado a ratas Sprague Dawley lactantes, la radioactividad relacionada con lenvatinib fue aproximadamente 2 veces mayor [según el área bajo la curva (AUC)] en la leche en comparación con el plasma materno.

Mujeres y hombres 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.

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar Lenvatinib.

Anticoncepción

Basándose en su mecanismo de acción, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver **Uso en Poblaciones Específicas**).

Infertilidad

Lenvatinib puede perjudicar la fertilidad en hombres y mujeres con potencial reproductivo.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Detriorio de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con lenvatinib. Lenvatinib mesilato no fue mutagénico en el ensayo in vitro de mutación inversa en bacterias (Ames) Lenvatinib no fue clastogénico en el ensayo in vivo de timidina quinasa en linfoma de ratón ni en el ensayo in vivo de micronúcleos de rata.

No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, los resultados de estudios generales de toxicología en ratas, monos, y perros sugieren que lenvatinib tiene el potencial de alterar la fertilidad. Los perros machos exhibieron hipocelularidad testicular del epitelio seminífero y células epiteliales seminíferas descamadas en el epidídimo con exposiciones a lenvatinib de aproximadamente 0,02 a 0,09 veces el AUC a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día. Se observó atresia folicular ovárica en monos y ratas a exposiciones de 0,2 a 0,8 veces y de 10 a 44 veces el AUC a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día, respectivamente. Además, se observó en monos una menor incidencia en la menstruación con exposiciones a lenvatinib inferiores a las observadas en humanos a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día.

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

La administración oral diaria de Lenvatinib mesilato a ratas jóvenes durante 8 semanas a partir del día 21 postnatal (lo que equivale aproximadamente a una edad en humanos de 2 años) derivó en un retraso de crecimiento (disminución del aumento de peso corporal, disminución del consumo de alimentos y disminución del ancho y/o largo del fémur y la tibia) y retrasos secundarios en el desarrollo físico e inmadurez del órgano reproductivo a dosis > 2 mg/kg (aproximadamente 1,2 a 5 veces la exposición clínica según el AUC a la dosis recomendada de 24 mg en humanos). La disminución de la longitud del fémur y la tibia persistió después de 4 semanas de recuperación. En general, el perfil toxicológico de Lenvatinib fue similar entre ratas

yueves y adultas, sin embargo, en las etapas tempranas del tratamiento las ratas jóvenes experimentaron toxicidades que incluyeron dientes rotos en todas las dosis y mortalidad a dosis de 10 mg/kg/día (atribuida a lesiones duodenales primarias).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Se ha informado que Lenvatinib prolonga el intervalo QT/QTc. Evite la administración conjunta de Lenvatinib con medicamentos con un potencial conocido para prolongar el intervalo QT/QTc (ver **Advertencias y precauciones**).

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

En un ensayo clínico específico, ketoconazol (400 mg durante 18 días) incrementó el AUC de Lenvatinib (administrado como una única dosis el día 5) en un 15% y la C_{máx} en un 19%.

Inhibidores de P-gp

En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg como dosis única) incrementó el AUC de Lenvatinib (24 mg como dosis única) en un 31% y la C_{máx} en un 33%.

Inductores de CYP3A y P-gp

En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg administrados una vez al día durante 21 días) disminuyó el ABC de Lenvatinib (una dosis única de 24 mg administrada el día 15) en un 18%. La C_{máx} permaneció sin cambios.

Estudios in vitro con transportador

Lenvatinib es un sustrato de P-gp y BCRP pero no un sustrato para el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT 3, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE2 K o la bomba de exportación de sales biliares (BSEP).

Efecto de Lenvatinib sobre otros medicamentos

Estudios in vitro con sustratos de CYP o uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) Lenvatinib inhibe CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Lenvatinib no inhibe CYP2A6 y CYP2E1. Lenvatinib induce CYP3A, pero no induce CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9.

Lenvatinib inhibe UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A9 in vitro, pero es probable que solo inhiba UGT1A1 in vivo en el tracto gastrointestinal basándose en la expresión de la encia en los tejidos.

Lenvatinib no inhibe UGT1A6, UGT2B7 o aldehído oxidasa. Lenvatinib no induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Estudios in vitro con sustrato de Transportadores

Lenvatinib no tiene potencial inhibitor MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, OATP1B1 o OATP1B3 in vivo

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

REACCIONES ADVERSAS:

Para las siguientes Reacciones adversas se deberá ver en Advertencias y Precauciones:

- Hipertensión
- Disfunción cardíaca
- Tromboembolia Arterial
- Hepatotoxicidad
- Falla e Insuficiencia renal
- Proteinuria
- Diarrea
- Perforación gastrointestinal y formación de fistulas.
- Prolongación del intervalo QT
- Hipocalcemia
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
- Hemorragia
- Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides/Disfunción tiroidea.
- Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Experiencias en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Lenvatinib como agente único en 261 pacientes con CDT (Estudio Clínico 1), 476 pacientes con CHC (Estudio Clínico 2) y Lenvatinib con everolimus en 62 pacientes con CCR (Estudio Clínico 3). Los datos de seguridad obtenidos en 1823 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron Lenvatinib como agente único en múltiples estudios clínicos se utilizaron para caracterizar mejor los riesgos de reacciones adversas graves. Entre los 1823 pacientes que recibieron Lenvatinib como agente único, la edad media fue de 61 años (20 a 89 años), el rango de dosis fue de 0,2 mg a 32 mg al día y la duración media de la exposición fue de 5,6 meses. Los datos a continuación reflejan la exposición a Lenvatinib en 893 pacientes inscritos en ensayos aleatorizados, controlados de manera activa (Estudio clínico 2; Estudio clínico 3), un ensayo aleatorizado, controlado con placebo (Estudio clínico 1), y un ensayo de rama única (Estudio clínico 4). La mediana de duración de la exposición a Lenvatinib en estos cuatro estudios varió de 6 a 16 meses. Los datos demográficos y de exposición para cada población de ensayos clínicos se describen en las subsecciones a continuación.

Cáncer diferenciado de tiroides

La seguridad de Lenvatinib se evaluó en el Estudio Clínico 1, en el que los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo fueron asignados al azar (2:1) a Lenvatinib (n = 261) o placebo (n = 131). La duración media del tratamiento fue de 16,1 meses para lenvatinib. Entre los 261 pacientes que recibieron Lenvatinib, la edad media fue de 64 años, el 52% eran mujeres, el 80% eran blancas, el 18% eran asiáticos y el 2% eran negras; y el 4% eran hispanos/latinos.

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (>30% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de eritrodiesestesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas llevaron a una reducción de dosis en un 68% de los pacientes que recibieron Lenvatinib; el 18% de los pacientes suspendió Lenvatinib por sus reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (al menos 10%) que resultaron de la reducción de dosis de Lenvatinib fueron hipertensión (13%), proteinuria (11%), disminución del apetito (10%) y diarrea (10%); las reacciones adversas más comunes (al menos 1%) resultado de la suspensión de Lenvatinib fueron hipertensión (1%) y astenia (1%).

La Tabla 7 presenta las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia en un estudio doble ciego en pacientes tratados con Lenvatinib, que en pacientes que recibieron placebo.

Tabla 7 - Reacciones Adversas que ocurren en pacientes con una diferencia de Grupo (≥5% en todos los grados o (≥2%) en grado 3 y 4 en el Estudio Clínico 1 (CDT).

Reacciones Adversas	Lenvatinib 24 mg N= 261		Placebo N= 131	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Vascular				
Hipertensión ^a	73	44	16	4
Hipotensión	9	2	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	67	9	17	0
Náuseas	47	2	25	1
Estomatitis ^b	41	5	8	0
Vómitos	36	2	15	0
Dolor Abdominal ^c	31	2	11	1
Constipación	29	0,4	15	1
Dolor Oral ^d	25	1	2	0
Sequedad Bucal	17	0,4	8	0
Dispepsia	13	0,4	4	0
General				
Fatiga ^e	67	11	35	4
Edema periférico	21	0,4	8	0
Músculo esquelético y Tejido conectivo				
Artralgia/Mialgia ^f	62	5	28	3
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	54	7	18	1
Disminución del Peso	51	13	15	1
Deshidratación	9	2	2	1
Sistema Nervioso				
Cefalea	38	3	11	1
Disgeusia	18	0	3	0
Mareos	15	0,4	9	0
Renal y Urinario				
Proteinuria	34	11	3	0
Piel y tejido Subcutáneo				
Eritrodiesestesia palmo-plantar	32	3	1	0
Rash ^g	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				
Distonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
Psiquiátrico				
Insomnio	12	0	3	0
Infecciones				
Infección del Tracto Urinario	11	1	5	0
Infección Dental y Orale ^h	10	1	1	0
Cardíaco				
Electrocardiograma QT prolongado	9	2	2	0

Endocrino

Hipotiroidismo

Gastrointestinal

Diarrea

Vómitos

Náuseas

Estomatitis/Inflamación Oral^b

Dolor Abdominal^c

Dispepsia/Reflujo gastroesofágico

Constipación

General

Fatiga^e

Edema periférico

Pirexia/Incremento de la temperatura del cuerpo

Metabolismo y Nutrición

Disminución del apetito

Disminución del peso

Músculo esquelético y Tejido Conectivo

Artralgia/Mialgiae

Dolor músculo esquelético de pecho

Sistema Nervioso

Cefaleas

Psiquiátrico

Insomnio

Renal y Urinario

Proteinuria/Proteína presente en orina

Evento de fallo renal^f

Respiratorio, Torácico y Mediastinal

Tos

Disnea/Disnea de Esfuerzo

Distonía

Piel y Tejido Subcutáneo

Rash^g

Vascular

Hipertensión/incremento en la tensión arterial

Eventos Hemorrágicos^h

Renal y Urinario

Proteinuria/Proteína presente en orina

Evento de fallo renal^f

Respiratorio, Torácico y Mediastinal

Tos

Disnea/Disnea de Esfuerzo

Distonía

Piel y Tejido Subcutáneo

Rash^g

Vascular

Hipertensión/incremento en la tensión arterial

Eventos Hemorrágicos^h

Aumento de la lipasa	4	1
Aumento de creatinina	3	0
Hematología		
Trombocitopenia	2	0

a Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio.

b El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro. Lenvatinib

Además, ocurrieron las siguientes alteraciones de laboratorio (todos los grados) en más del 5 % de pacientes tratados con Lenvatinib y a una tasa que fue el doble o mayor que en los pacientes que recibieron placebo: hipobuninemia, aumento de fosfatasa alcalina, hipomagnesemia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, aumento de amilasa sérica e hipotpotasemia.

Carcinoma de Células Renales

La seguridad de Lenvatinib fue evaluada en un Estudio Clínico 3 en CCR, en el que los pacientes con carcinoma de células renales avanzados o metástasis no resecables (CCR), se asignaron al azar (1:1:1) Lenvatinib 18 mg una vez al día con everolimus 5 mg una vez al día (n=51), Lenvatinib 24 mg una vez al día (n=52) o everolimus 10 mg una vez al día (n=50) (ver Eficacia Clínica). Estos datos también incluyen a pacientes en la porción de aumento de la dosis del estudio que recibieron Lenvatinib con everolimus (n=11). La duración media del tratamiento fue 8,1 meses para Lenvatinib con everolimus. Entre los 62 pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus, la media en edad fue de 61 años, el 71% eran hombres y el 98% eran de raza blanca. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en un grupo de pacientes (≥ 30%) tratados con Lenvatinib y con everolimus, en orden de la frecuencia decreciente fueron diarrea, fatiga, artralgia/mialgia, disminución del apetito, vómitos, náuseas, estomatitis/inflamación oral, hipertensión, edema periférico, tos, dolor abdominal, disnea, rash, disminución de peso, eventos hemorrágicos y proteinuria. Las reacciones adversas severas más comunes fueron: insuficiencia renal (11%), deshidratación (10%), anemia (6%), trombocitopenia (5%), diarrea (5%), vómitos (5%) y disnea (5%). Las reacciones adversas que llevaron a una reducción de dosis o interrupción del tratamiento en el 89% de los pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus. Las reacciones adversas más comunes (≥ 5%) que resultaron en reducciones de la dosis de en el grupo tratado con Lenvatinib con everolimus fueron diarrea (21%), fatiga (8%), trombocitopenia (6%), vómitos (6%), náuseas (5%) y proteinuria (5%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 29% de los pacientes del grupo tratado con Lenvatinib con everolimus.

La Tabla 11 presenta las reacciones adversas en > 15% de los pacientes tratados con Lenvatinib con everolimus. El Estudio Clínico 3 no fue diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para Lenvatinib en comparación con everolimus, en comparación con everolimus para cualquier reacción adversa específica que se enumeran en la Tabla 11.

Tabla 11: Reacciones adversas que ocurren en ≥ 15% de los pacientes tratados con Lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3 en CCR

Reacciones Adversas	Lenvatinib 18 mg con Everolimus 5 mg N= 62		Everolimus N=50	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Endocrino				
Hipotiroidismo	24	0	2	4
Gastrointestinal				
Diarrea	81	19	34	2
Vómitos	48	7	12	0
Náuseas	45	5	16	0
Estomatitis/Inflamación Oral ^b	44	2	50	4
Dolor Abdominal ^c	37	3	8	0
Dolor Oral ^d	23	2	4	0
Dispepsia/Reflujo gastroesofágico	21	0	12	0
Constipación	16	0	18	0
General				
Fatiga ^e	73	18	40	2
Edema periférico	42	2	20	0
Pirexia/Incremento de la temperatura del cuerpo	21	2	10	2
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	53	5	18	0
Disminución del peso	34	3	8	0
Músculo esquelético y Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgiae	55	5	32	0
Dolor músculo esquelético de pecho	18	2	4	0
Sistema Nervioso				
Cefaleas	19	2	10	2
Psiquiátrico				
Insomnio	16	2	2	0
Renal y Urinario				
Proteinuria/Proteína presente en orina	31	8	14	2
Evento de fallo renal ^f	18	10	12	2
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				
Tos	37	0	30	0
Disnea/Disnea de Esfuerzo	35	5	28	8
Distonía	18	0	4	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash ^g	35	0	40	0
Vascular				
Hipertensión/incremento en la tensión arterial	42	13	10	2
Eventos Hemorrágicos				