



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-26053437-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-26053437-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENVATIB / LENVATINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / LENVATINIB 4 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 58.904.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma VARIFARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LENVATIB / LENVATINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / LENVATINIB 4 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-35768397-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-35768291-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.904, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-26053437-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.06.24 11:54:43 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.24 11:54:46 -03:00

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **LENVATIB LENVATINIB 4 y 10 mg Cápsulas duras**

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

-Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo nuevamente.

-Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

-Este medicamento se le ha recetado a usted. No lo pase a otras personas. Puede dañarlos, incluso si los síntomas de enfermedad son iguales a los suyos.

-Si tiene efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Vea la sección 4.

#### **Qué es lo que contiene este prospecto:**

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

#### **1. Qué es LENVATIB y para qué se utiliza**

LENVATIB posee el principio activo Lenvatinib.

LENVATIB es un medicamento recetado que se usa para tratar ciertos tipos de cáncer.

Se utiliza para tratar el cáncer de tiroides progresivo o avanzado en adultos cuando el tratamiento con yodo radiactivo no ha ayudado a detener la enfermedad.

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

Se utiliza solo como el primer tratamiento para un tipo de cáncer de hígado llamado carcinoma hepatocelular (CHC) cuando no se puede extirpar mediante cirugía.

LENVATIB se usa junto con otro medicamento llamado pembrolizumab para tratar el carcinoma endometrial avanzado, un tipo de cáncer uterino:

-sin estabilidad elevada de microsatélites (MSI-H) o con deficiencia en la reparación de los errores de emparejamiento (dMMR), y

-con progresión después del tratamiento con medicamentos contra el cáncer, y

-que no se puede tratar con cirugía o radiación.

No se sabe si Lenvatib es seguro y eficaz en niños.

LENVATIB bloquea la acción de las proteínas llamadas receptores tirosina quinasas (RTKs), que están involucrados en el desarrollo de los vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes a las células y las ayudan a crecer. Estas proteínas pueden estar presentes en grandes cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, LENVATIB puede reducir la velocidad a la que se multiplican las células cancerosas y el tumor crece ayudando a cortar el suministro de sangre que el cáncer necesita.

## **2. Qué necesita saber antes de tomar LENVATIB**

No tome LENVATIB:

- Si usted es alérgico al lenvatinib o a cualquier otro de los componentes de este medicamento (Ver sección 6)
- Si está amamantando (Ver sección Anticoncepción, embarazo y lactancia)

Antes de tomar LENVATIB, informe a su médico si usted:

- Presenta presión arterial alta
- Es una mujer en condiciones de quedar embarazada (Ver sección Anticoncepción, embarazo y lactancia)
- Presenta un historial de problemas cardíacos o accidentes cardiovasculares
- Tiene antecedentes de coágulos sanguíneos en sus arterias (tipo de vaso sanguíneo), incluso derrame cerebral, ataque cardíaco, o cambio en la visión
- Presenta trastornos hepáticos o renales
- Tiene antecedentes de rotura (perforación) en su estómago o intestino
- Tiene dolores de cabeza, convulsiones o problemas de visión
- Tiene algún problema de sangrado
- Está embarazada o planea quedar embarazada. LENVATIB puede dañar a su bebé nonato.
- Presenta un historial de conductos anormales (conocido como fístula) entre diferentes órganos del cuerpo o desde un órgano hacia la piel

Antes de comenzar a tomar LENVATIB su médico puede realizarle análisis sanguíneos, por ejemplo, para controlar la presión sanguínea y el funcionamiento de su hígado, sus riñones y si glándula tiroides. Su médico le informará sobre los resultados obtenidos en los análisis y evaluará si usted puede tomar LENVATIB. Usted puede necesitar un tratamiento adicional con otro medicamento, tomar una dosis menor de LENVATIB, o tomar recaudos extra frente a un riesgo elevado de efectos adversos.

Si usted no está seguro consulte con su médico antes de tomar LENVATIB.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de LENVATIB en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de LENVATIB en pacientes menores de 18 años de edad.

### **Otros medicamentos y LENVATIB**

Informe a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Esto incluye preparados, vitaminas o medicamentos a base de hierbas sin recetas médicas.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y farmacéutico al adquirir un nuevo medicamento.

### **Anticoncepción, embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada o amamantando o se encuentra en condiciones de quedar embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico para asesorarse antes de ingerir este medicamento.

Si usted pudiese llegar a quedar embarazada, use métodos anticonceptivos eficaces mientras esté bajo tratamiento con este medicamento y durante al menos hasta un mes más una vez concluido el mismo. Dado que se desconoce si LENVATIB puede reducir el efecto de los anticonceptivos orales, si éste es su método anticonceptivo habitual, usted debería utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional como ser el capuchón uterino o preservativo si mantiene relaciones sexuales durante el tratamiento con LENVATIB.

No tome LENVATIB si usted planea quedar embarazada durante el tratamiento. Esto puede dañar gravemente a su bebe.

Si usted queda embarazada mientras está bajo tratamiento con LENVATIB, comuníquese con su médico inmediatamente. Su médico le ayudará a decidir si debe continuar con el tratamiento.

No amamante si usted se encuentra bajo tratamiento con LENVATIB. Esto se debe a que el medicamento pasa a la leche materna y puede dañar gravemente al lactante.

### **Conducción y uso de máquinas**

LENVATIB puede presentar efectos adversos que afecten la capacidad para conducir o para manejar máquinas. Evite conducir o utilizar maquinas si usted se siente mareado o cansado.

## **3. Cómo tomar LENVATIB**

Siempre tome LENVATIB exactamente como su médico se lo ha indicado. Consulte a su médico si no está seguro.

Su médico le dirá cuánto LENVATIB debe tomar y cuándo tomarlo. Su médico puede cambiar su dosis durante el tratamiento, interrumpir el tratamiento por un tiempo o suspenderlo por completo con LENVATIB si usted presenta efectos secundarios.

### **Cantidad a tomar**

#### **Para Cáncer de células renales**

La dosis diaria recomendada de Lenvatib es normalmente de 18 mg una vez al día (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) en combinación con un comprimido de 5 mg de everolimus una vez al día. • Si tiene problemas graves de hígado o riñón, la dosis recomendada de Lenvatib es de 10 mg una vez al día (una cápsula de 10 mg) en combinación con un comprimido de 5 mg de everolimus una vez al día.

#### **Para Cáncer diferenciado de tiroides**

La dosis recomendada de LENVATIB es generalmente de 24 mg por día (2 cápsulas de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg)

Si usted presenta trastornos hepáticos o renales graves, la dosis recomendada es de 14 mg diarios (1 cápsula de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg).

#### **Para Cáncer hepatocelular**

La dosis recomendada de LENVATIB depende del peso corporal al inicial por primera vez el tratamiento. La dosis es de manera habitual de 12 mg una vez al día (3 cápsulas de 4 mg) si pesa 60 kg o más y de 8 mg una vez al día ( 2 cápsulas de 4 mg) si pesa menos de 60 kg.

#### **Para Cáncer endometrial**

La dosis recomendada es de 20 mg por vía oral una vez al día con 200 mg de pembrolizumab administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Su médico puede reducir su dosis si usted presenta efectos adversos.

#### **Como tomar el medicamento**

Usted puede tomar las cápsulas con o sin comida.

Trague las cápsulas enteras con agua.

Tome las cápsulas diariamente a aproximadamente la misma hora.

#### **Si no puede tragar las cápsulas de LENVATIB enteras:**

Use un vasito para medir aproximadamente una cucharada de agua o jugo de manzana y colocar esa medida en un vaso pequeño.

Coloque las cápsulas de LENVATIB en el vaso pequeño sin romperlas ni aplastarlas.

Deje las cápsulas en el líquido durante al menos 10 minutos.

Revuelva el contenido del vaso durante al menos 3 minutos.

Beba la mezcla. Después de beber, enjuague el vaso con una pequeña cantidad de agua adicional o jugo de manzana y trague el líquido.

#### **Tiempo de toma de LENVATIB**

Por lo general usted va a continuar con la ingesta de este medicamento en tanto y en cuanto usted observe mejorías.

#### **Si toma una cantidad mayor de LENVATIB de la que debiera**

Si usted toma una dosis de LENVATIB mayor a la debida comuníquese de inmediato con su médico. Lleve el envase del producto con usted.

#### **Si usted se olvida de tomar LENVATIB**

No tome una dosis doble (dos dosis juntas al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.

Lo que usted deba hacer si olvidó tomar su dosis va a depender del tiempo que falta para la toma de su próxima dosis.

Si faltan 12 horas o más para su próxima dosis: tome la dosis olvidada ni bien se acuerde. Luego tome la próxima dosis en el horario correspondiente.

Si faltan menos de 12 horas para su próxima dosis: saltee la dosis olvidada. Luego tome la próxima dosis en el horario correspondiente.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Cómo todo medicamento, éste medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los tengan. LENVATIB puede causar efectos adversos graves.

**Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, usted puede requerir asistencia médica de urgencia:**

- **presión arterial alta (hipertensión).** La presión arterial alta es un efecto secundario frecuente de LENVATIB y puede ser grave. Su presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con LENVATIB. Su médico debe controlar su presión arterial regularmente durante el tratamiento con LENVATIB. Si desarrolla problemas de presión arterial, su médico puede recetarle medicamentos para tratar su presión arterial alta.
- **problemas cardíacos.** LENVATIB puede causar problemas cardíacos graves que pueden conducir a la muerte. Llame a su médico de inmediato si presenta síntomas de problemas cardíacos, como dificultad al respirar o hinchazón de los tobillos.
- **problema con coágulos en los vasos sanguíneos (arterias).** Busque ayuda médica de emergencia inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas:
  - dolor intenso u opresión en el pecho
  - dolor en brazos, espalda, cuello o mandíbula
  - dificultad al respirar
  - entumecimiento o debilidad en un lado de su cuerpo
  - dificultad al hablar
  - dolor de cabeza repentino e intenso
  - cambios repentinos en la visión
- **problemas hepáticos.** LENVATIB puede causar problemas hepáticos que pueden provocar insuficiencia hepática y muerte.

Su médico revisará su función hepática antes y durante el tratamiento con LENVATIB. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- su piel o la parte blanca de sus ojos se tornan amarillentos (ictericia)
  - orina oscura "color té"
  - deposiciones de color claro (heces)
  - somnolencia, confusión o pérdida de conciencia
- **problemas renales.** La insuficiencia renal, que puede conducir a la muerte, ha tenido lugar con el tratamiento con LENVATIB. Su médico debe realizarle análisis de sangre periódicos para controlar sus riñones.
  - **aumento de proteínas en orina (proteinuria).** La proteinuria es un efecto secundario frecuente de LENVATIB y puede ser grave. Su médico debe controlar su orina para detectar proteínas antes y durante el tratamiento con LENVATIB.
  - **diarrea.** La diarrea es un efecto secundario frecuente de LENVATIB y puede ser grave. Si tiene diarrea, pregúntele a su médico qué medicamentos puede tomar para tratar su diarrea. Es importante beber mucha agua cuando tiene diarrea. Informe a su médico o concorra a la sala de emergencias si no puede beber suficiente líquido y no puede controlar su diarrea.
  - **una abertura en la pared de su estómago o intestinos (perforación) o una conexión anormal entre dos o más partes del cuerpo (fístula).** Busque ayuda médica de emergencia de inmediato si tiene dolor de estómago (abdomen) intenso.

- **cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamada prolongación del intervalo QT.** La prolongación del intervalo QT puede causar latidos cardíacos irregulares que pueden poner en peligro la vida. Su médico realizará análisis de sangre antes y durante su tratamiento con LENVATIB para verificar los niveles de potasio, magnesio y calcio en sangre, y puede controlar la actividad eléctrica de su corazón con un ECG.
- **bajos niveles de calcio en sangre (hipocalcemia).** Su médico controlará sus niveles de calcio en sangre durante el tratamiento con LENVATIB y puede indicarle que tome un suplemento de calcio si sus niveles de calcio son bajos.
- **una afección llamada Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS).** Llame a su médico de inmediato si tiene dolor de cabeza intenso, convulsiones, debilidad, confusión, ceguera o cambios en la visión.
- **sangrado.** LENVATIB puede causar problemas de sangrado graves que pueden conducir a la muerte. Informe a su médico si presenta signos o síntomas de sangrado durante el tratamiento con LENVATIB, que incluyen:
  - hemorragias nasales graves y persistentes
  - vómitos con sangre
  - heces rojas o negras (parecen alquitrán)
  - sangre en la orina
  - toser con sangre o coágulos de sangre
  - sangrado vaginal abundante o de aparición reciente
- **cambio en los niveles de la hormona tiroidea.** Su médico debe verificar sus niveles de hormona tiroidea antes de iniciar y cada mes durante el tratamiento con LENVATIB.
- **problemas de cicatrización de heridas.** Si necesita someterse a un procedimiento quirúrgico, informe a su médico que está tomando LENVATIB. LENVATIB se debe suspender hasta que su herida sane.

Comuníquese en forma inmediata con su médico si observa alguno de los efectos adversos descriptos precedentemente.

**Los efectos secundarios más frecuentes de LENVATIB en las personas tratadas por cáncer de tiroides incluyen:**

- cansancio
- dolor articular y muscular
- disminución del apetito
- pérdida de peso
- náuseas
- llagas bucales
- dolor de cabeza
- vómitos
- erupción cutánea, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en manos y pies
- dolor de estómago (abdomen)
- ronquidos

**Los efectos secundarios más frecuentes de LENVATIB en las personas tratadas por cáncer de riñón incluyen:**



- cansancio
- dolor articular y muscular
- disminución del apetito
- vómitos
- náuseas
- llagas bucales
- hinchazón en brazos y piernas
- tos
- dolor de estómago (abdomen)
- dificultad al respirar
- erupción cutánea
- pérdida de peso
- sangrado

**Los efectos secundarios más frecuentes de LENVATIB en las personas tratadas por cáncer de hígado incluyen:**

- cansancio
- disminución del apetito
- dolor articular y muscular
- pérdida de peso
- dolor de estómago (abdomen)
- erupción cutánea, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en manos y pies
- ronquidos
- sangrado
- cambio en los niveles de la hormona tiroidea
- náuseas

**Los efectos secundarios más frecuentes de LENVATIB en las personas tratadas por cáncer de útero incluyen:**

- cansancio
- dolor articular y muscular
- disminución del apetito
- cambio en los niveles de la hormona tiroidea
- náuseas
- llagas bucales
- vómitos
- pérdida de peso
- dolor de estómago (abdomen)
- constipación
- infección del tracto urinario
- ronquidos
- sangrado
- bajo nivel de magnesio
- erupción cutánea, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en manos y pies
- dificultad al respirar
- tos
- erupción cutánea

- dolor de cabeza

LENVATIB puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Hable con su médico si esto le preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LENVATIB.

### **Informe de efectos adversos**

Si tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico. Este incluye también cualquier efecto adverso que no figure en este prospecto. Usted también puede reportar efectos adversos directamente. Con este reporte usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

## **5. Cómo almacenar LENVATIB**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

-No utilice LENVATIB después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase y el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Guarde este medicamento en su envase original.

-Las cápsulas que no va usar, no los ponga en aguas residuales o basura doméstica. Pregúntele a su médico como deshacerse del medicamento que no necesita. Esto lo ayudará a proteger el medio ambiente.

-Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Qué contiene LENVATIB**

La sustancia activa es LENVATINIB. Cada cápsula contiene, según su presentación:

4 mg de Lenvatinib (Lenvatinib mesilato 4,90 mg)

10 mg de Lenvatinib (Lenvatinib Mesilato 12,25 mg)

Los demás componentes son: carbonato de calcio liviano, celulosa microcristalina pH 101, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol (polvo), talco USP.

La cápsula dura contiene: hipromelosa, carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio.

Presentación: envases conteniendo 30 cápsulas en blíster.

### **MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 58904

**Elaborado en:** Laboratorio Varifarma S.A.  
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina  
**Directora Técnica:** Silvina Gosis – Farmacéutica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-26053437 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 14:42:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 14:42:48 -03:00

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO****LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

<b>Cada cápsula contiene:</b>	<b>LENVATIB 4</b>	<b>LENVATIB 10</b>
Lenvatinib mesilato*	4,900 mg	12,250 mg
Carbonato de Calcio Liviano	33,600 mg	84,000 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	40,908 mg	102,270 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,560 mg	1,400 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,240 mg	5,600 mg
hidroxipropilcelulosa 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
Hipromelosa	34,882 mg	66,092 mg
Carragenina	0,317 mg	0,601 mg
Cloruro de potasio	0,141 mg	0,267 mg
Dióxido de Titanio	0,760 mg	1,440 mg

\*Equivale a 4 mg de Lenvatinib y 10 mg de Lenvatinib respectivamente.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE29

**INDICACIONES****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 everomilus, para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (CCR) después de un tratamiento antiangiogénico previo.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO****Carcinoma hepatocelular**

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

**Carcinoma Endometrial**

Lenvatinib, en combinación con pembrolizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado sin inestabilidad 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 continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*****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) PDGFR $\alpha$ , 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 2 $\alpha$  del receptor de FGR (FRS2 $\alpha$ ).

En modelos de tumor en ratón singénico, 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.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO****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. Confirmado por revisión radiológica independiente. El “refractario 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 haber recibido 0 o 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 enmascaramiento 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% 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 dirigidos 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 18% y cerebral en el 4%. Los diagnósticos histológicos fueron cáncer papilar de tiroides (66%) y cáncer folicular de tiroides (34%); de aquellos 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 I 131; el 19.2% de los pacientes en el brazo de Lenvatinib y el 17.6% de los pacientes en el brazo de placebo recibieron una actividad acumulativa previa de > 600 mCi o 22 GBq I 131, con la última dosis administrada al menos 6 meses antes del ingreso al

IF-2020-26360413-APN-DGA#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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 enmascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia.

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

	<b>Lenvatinib N=261</b>	<b>Placebo N=131</b>
<b>Supervivencia sin progresión (SSP)<sup>a</sup></b>		
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%) <sup>b</sup>	0,21 (0,16, 0,28)	
Valor de p <sup>c</sup>	<0,001	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>a</sup></b>		
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 <sup>d</sup>	<0,001	
<b>Supervivencia global<sup>e</sup></b>		
Número de muertes (%)	71 (27)	47 (36)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22,1, NE)	NE (20,3, NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) <sup>b</sup>	0,73 (0,50, 1,07)	
Valor p <sup>b</sup>	0,10	

a: Estudio radiológico independiente

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

c: Prueba de log-rank estratificada por región (Europa vs América del Norte frente a otra), grupo de edad ( $\leq 65$  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



**PROYECTO DE PROSPECTO**
**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 irreseccable 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 ( $\leq 13$  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 ( $\geq 10$  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 irreseccable 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 pobres, 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 (FC) 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**

	<b>Lenvatinib 18 mg con Everolimus 5 mg N=51</b>	<b>Everolimus N=50</b>
<b>Supervivencia sin progresión (SSP)<sup>a</sup></b>		
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%) <sup>b</sup>	0,37 (0,22; 0,62)	-
Lenvatinib con everolimus vs everolimus		
<b>Supervivencia Gloval (SG)<sup>c</sup></b>		
Número de muertos, 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)

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) <sup>b</sup> Lenvatinib con everolimus vs everolimus	0,67 (0,42; 1,08)	-
<b>Tasa de respuesta objetiva (Confirmada)</b>		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	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

CI=intervalo de confianza

a: Las estimaciones puntuales se basan en el método de Kaplan-Meier y los IC del 95% se basan en la fórmula de Greenwood mediante 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 forma aleatoria, abierta, multicéntrica en un estudio internacional (Estudio Clínico 2) realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular irrecesable 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 inelegibles para la terapia local dirigida al hígado, presentaban un ECOG PS de 0 o 1, que no habían recibido antes 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  $\geq 60$  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 vs 1) y peso corporal ( $< 60$  kg vs  $\geq 60$  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  $\geq 60$  kg. De los 590 (62%)

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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 y 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 primarios documentados para 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**

	<b>Lenvatinib N=478</b>	<b>Sorafenib N=476</b>
<b>Supervivencia Global (SG)</b>		
Número de muertos, 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%) <sup>a</sup>	0,92 (0,79; 1,06)	
<b>Supervivencia sin progresión (SSP)<sup>b</sup> (m RECIST)</b>		
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%) <sup>b</sup>	0,64 (0,55; 0,75)	
Valor p	<0,001	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>b</sup> (mRECIST)</b>		
Tasa de respuesta objetiva (%)	41%	12%
Respuesta completa, n (%)	10 (2,1)	4 (0,8)
Respuesta Parcial, n (%)	184 (38,5)	55 (11,6)
IC 95%	(36%; 45%)	(10%; 16%)
Valor p	<0,001	
<b>Supervivencia sin progresión (SSP)<sup>b</sup> (RECIST 1:1)</b>		
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)

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) <sup>b</sup>	0,65 (0,56; 0,77)	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>b</sup> (RECIST 1:1)</b>		
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%)
CI=intervalo de confianza; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Cociente de tasas instantáneas; Sg = supervivencia Global. <sup>a</sup> Basado en el modelo estratificado de Cox. El margen de no inferioridad para la RH (Lenvatinib vs sorafenib) es de 1.08. <sup>b</sup> Por revisión independiente de radiología.		

***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 requería 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 un máximo 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). Las características iniciales de los 94 pacientes con tumores no MSI-H o dMMR fueron: mediana de edad 66 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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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**

	<b>Lenvatinib + pemboluzumab N = 94*</b>
<b>Tasa de Respuesta Objetivo (ORR)</b>	
ORR (CI del 95%)	38,3% (29%, 49%)
Respuesta completa, n (%)	10 (10,6%)
Respuesta parcial, n (%)	26 (27,7%)
<b>Duración de Respuesta</b>	
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).

Todas las respuestas fueron confirmadas.

\* Mediana de seguimiento de 18,7 meses.

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

+ Censurado en el corte de datos.

CI = 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 ( $C_{máx}$ ) 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  $t_{máx}$  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% provenían 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  $T_{máx}$  de 2 horas a 4 horas.

**PROYECTO DE PROSPECTO**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). La relación de concentración de sangre a plasma osciló entre el 0,59 y el 0,61 (0,1–10 µg/ml *in vitro*).

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la  $C_{m\acute{a}x}$ . 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 % mercado radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones especialesInsuficiencia 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<sub>0-inf</sub> 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.

Tumor

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 CHC 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.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO***Insuficiencia renal*

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<sub>0-inf</sub> 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.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

PosologíaCarcinoma 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.

Carcinoma de células renales

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

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

Carcinoma hepatocelular

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de < 60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de ≥ 60 kg. Los ajustes de dosis se basan



**PROYECTO DE PROSPECTO**

exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento. La dosis diaria se debe modificar, cuando sea necesario, de acuerdo al plan de control de la toxicidad/dosis.

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

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

#### Carcinoma Endometrial

La dosis recomendada de Lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día, en combinación con 200 mg de pembrolizumab administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Ver la información de prescripción de pembrolizumab para obtener información sobre la dosis recomendada de pembrolizumab.

#### *Ajuste de la dosis para reacciones adversas*

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. La tabla 6 enumera las reducciones de dosis recomendadas de Lenvatinib para reacciones adversas.

**Tabla 5 - Reacciones adversas que requieren la modificación de la dosis de lenvatinib**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad*</b>	<b>Modificación de la dosis de Lenvatinib</b>
Hipertensión arterial	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir para el grado 3 que persiste a pesar de Tratamiento antihipertensivo óptimo.</li> <li>• Reanudar a una dosis reducida cuando la hipertensión es controlado a menor o igual que el Grado 2.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar permanentemente</li> </ul>
Proteinuria	≥2 g/24 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir hasta que sea menor o igual a 2 gramos de proteinuria por 24 horas.</li> <li>• Reanudar a una dosis reducida.</li> <li>• Discontinuar permanentemente por síndrome nefrótico</li> </ul>
Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea de base.</li> <li>• Reanudar a una dosis reducida o discontinuar dependiendo de la severidad y persistencia de la insuficiencia renal.</li> </ul>
Disfunción cardíaca	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea de base.</li> <li>• Reanudar a una dosis reducida o suspenda dependiendo de la severidad y persistencia de la reacción adversa.</li> </ul>



**PROYECTO DE PROSPECTO**

	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar permanentemente</li> </ul>
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir hasta que esté completamente resuelto.</li> <li>• Reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la severidad y persistencia de los síntomas neurológicos.</li> </ul>
Hepatotoxicidad	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retener hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea de base.</li> <li>• Cualquiera reanudación a una dosis reducida o interrupción dependiendo de la gravedad y la persistencia de la hepatotoxicidad.</li> <li>• Discontinuar de forma permanente por insuficiencia hepática.</li> </ul>
Tromboembolias arteriales	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar permanentemente</li> </ul>
Perforación Gastrointestinal (GI)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar permanentemente</li> </ul>
Formación de Fístula	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar permanentemente</li> </ul>
Prolongación del intervalo QT	>500 ms o >60 ms de incremento de línea de base	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir hasta que mejore a <math>\leq 480</math> ms o línea de base.</li> <li>• Reanudar a una dosis reducida.</li> </ul>
Otras Reacciones Adversas	Reacción adversa de grado 2 o 3 persistente o intolerable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir hasta que mejore a Grado 0, 1 o línea de base.</li> <li>• Reanudar a dosis reducida.</li> </ul>
	Anomalía de laboratorio de grado 4	
	Reacción Adversa de Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar permanentemente</li> </ul>

\*Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

**Tabla 6 – Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para reacciones adversas**

Indicación	Primera Dosis – Reducción a	Segunda dosis – Reducción a	Tercera Dosis – Reducción a
CDT	20 mg una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día
CCR	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

Carcinoma Endometrial	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
CHC			
• Peso real ≥ 60 Kg	8 mg una vez al día	4 mg una vez al día	4 mg cada dos días
• Peso real < 60 Kg	4 mg una vez al día	4 mg cada dos días	discontinuar

Cuando se administra Lenvatinib en combinación con everolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales, se debe reducir primero la dosis de Lenvatinib y luego la dosis de everolimus por las reacciones adversas de ambos.

Consulte el prospecto de everolimus para obtener información adicional sobre la modificación de la dosis.

Al administrar Lenvatinib en combinación con pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma endometrial, interrumpir uno o ambos fármacos o reducir la dosis de Lenvatinib según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para pembrolizumab. Omitir o discontinuar pembrolizumab según las instrucciones en la información de prescripción de pembrolizumab.

***Modificación de Dosis para Insuficiencia Renal Grave***

La dosis recomendada de Lenvatinib para pacientes con CDT y CCR, o carcinoma endometrial e insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml / min calculada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es: (ver Precauciones)

CDT: 14 mg vía oral una vez al día

CCR: 10 mg vía oral una vez al día

Carcinoma Endometrial: 10 mg por vía oral una vez al día

***Modificación de Dosis para Insuficiencia Hepática Grave***

La dosis recomendada de Lenvatinib para pacientes con CDT, CCR, o carcinoma endometrial, e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es:

CDT: 14 mg vía oral una vez al día

CCR: 10 mg vía oral una vez al día

Carcinoma endometrial: 10 mg por vía oral una vez al día

**Poblaciones especiales*****Poblaciones de edad avanzada***

En el estudio clínico 1 en CDT, el 45% de los pacientes tenía ≥65 años de edad y el 11% tenían ≥75 años de edad. No se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y lo más jóvenes.

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

De los 62 pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus en el Estudio 3, el 36% tenía 65 años o más. Estas conclusiones están limitadas al pequeño tamaño de la muestra; aunque igualmente no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes.

De los 476 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que recibieron Lenvatinib in un Estudio Clínico 2 en CHC, 44% tenían  $\geq 65$  años de edad y 12% tenía  $\geq 75$  años de edad. En el caso de las diferencias en la seguridad y eficacia estos pacientes y lo pacientes  $\geq 65$  años. Los pacientes de  $\geq 75$  años demostraron una tolerancia reducida a Lenvatinib.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

No es recomendado ajustar la dosis a pacientes con CHC y con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). No hay una dosis recomendada para los pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada o grave.

No se recomienda un ajuste de la dosis para pacientes con CDT o CCR, o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Las concentraciones de Lenvatinib pueden incrementarse en pacientes con CDT o CCR, o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en pacientes con CDT o CCR, o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática grave. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

*Pacientes con insuficiencia renal*

No es recomendado ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min) o moderada (CLcr 30-59 mL/min). La concentración de Lenvatinib puede ser incrementada en los pacientes con CDT, CCR, o carcinoma endometrial e insuficiencia renal grave (CLcr15-29 mL/min). Puede que sea necesario reducir la dosis en pacientes con CCR, CDT, o carcinoma endometrial e insuficiencia renal grave. No existe una dosis recomendada de Lenvatinib para pacientes con CHC y con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

**Preparación y forma de administración**

Las cápsulas de Lenvatinib se pueden tragar enteras o disueltas en un vaso pequeño con líquido. Para disolver en líquido, colocar las cápsulas en una cucharada de agua o jugo de manzana sin romperlas ni triturarlas. Dejar las cápsulas en agua o jugo de manzana durante al menos 10 minutos. Agitar durante al menos 3 minutos. Después de beber la mezcla, agregarle al vaso una cucharada de agua o jugo de manzana, agitar el contenido varias veces, y tragar el agua o jugo de manzana.

**PROYECTO DE PROSPECTO****CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Fórmula.  
Lactancia (Ver sección Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO****Hipertensión arterial**

En el Estudio Clínico 1 en CDT, se informó hipertensión en el 73% de los pacientes que recibieron Lenvatinib 24 mg por vía oral una vez al día y en el Estudio Clínico 2 en CHC se informó el 45% de los pacientes que recibieron Lenvatinib 8 mg o 12 mg por vía oral una vez al día.

La media de tiempo hasta la aparición o empeoramiento de la hipertensión fue de 16 días para los pacientes del Estudio Clínico 1 y 26 días para los pacientes del Estudio Clínico 2. La incidencia de hipertensión grado 3 fue del 44% para el Estudio Clínico 1 y del 24 % para el Estudio Clínico 2. La hipertensión grado 4 fue inferior al 1 % en el Estudio Clínico 1 y no se reportó hipertensión grado 4 en el Estudio Clínico 2

En el Estudio 3 en CCR, se notificó hipertensión en el 42 % de los pacientes que recibieron Lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus. La media de tiempo hasta la aparición o empeoramiento de la hipertensión fue de 35 días. La incidencia de hipertensión grado 3 fue del 13% de los pacientes y la presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg ocurrió en el 29% de los pacientes y la presión arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg ocurrió en el 21% (ver **Reacciones adversas**).

Se han reportado complicaciones graves de hipertensión mal controlada.

Controlar la presión arterial antes de iniciar Lenvatinib. Monitorear la presión arterial después de 1 semana, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, y luego al menos una vez al mes durante el tratamiento. Omitir y reanudar a dosis reducida al controlar la hipertensión o discontinuar permanentemente Lenvatinib según la gravedad (ver **Posología y forma de administración**).

**Proteinuria**

En el Estudio Clínico 1 en CDT se informaron casos de proteinuria en el 34% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el Estudio Clínico 2 en CHC se informaron casos de proteinuria en el 26%. La incidencia de proteinuria grado 3 en los pacientes tratados con Lenvatinib fue del 11% en el Estudio Clínico 1 en CDT y del 6 % en el Estudio Clínico 2 en CHC. En el Estudio Clínico 3 en CCR la proteinuria ocurrió en el 31% de los pacientes tratados con Lenvatinib y everolimus y 14% en pacientes que recibían everolimus. La incidencia de proteinuria grado 3 en los pacientes tratados con Lenvatinib y everolimus fue del 8% y de los tratados con everolimus fue del 2%. (ver **Reacciones adversas**).

Monitorear para detectar proteinuria antes de iniciar Lenvatinib y periódicamente durante el tratamiento. Si se detecta proteinuria  $\geq 2+$  en tira reactiva de orina, se debe obtener una muestra de proteína en orina de 24 horas. Omitir y reanudar a dosis

**PROYECTO DE PROSPECTO**

reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente Lenvatinib según la gravedad (ver Posología y forma de administración).

**Disfunción cardíaca**

La disfunción cardíaca grave y mortal puede ocurrir con Lenvatinib. De acuerdo a un Estudio Clínico con 799 pacientes los cuales poseían CDT, CCR o CHC, disfunción cardíaca de grado 3 o superior (que incluye cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda o derecha, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, hipocinesia ventricular o disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda o más del 20% desde el inicio del estudio) ocurrió en el 3% de los pacientes tratados con Lenvatinib.

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 Posología y forma de administración).

**Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)**

En un Estudio clínico realizado en 1823 pacientes que recibieron monoterapia de Lenvatinib (ver Reacciones adversas), se reportaron 0,3% eventos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR. Tras la resolución, reanudar a una dosis reducida o interrumpir el tratamiento con Lenvatinib según la gravedad y persistencia de los síntomas neurológicos (ver Posología y forma de administración).

**Hepatotoxicidad**

De acuerdo a los estudios clínicos que incluyeron 1327 pacientes con tumores malignos distintos al CHC, los cuales fueron tratados con Lenvatinib, se produjeron reacciones adversas hepáticas graves en el 1,4% de los pacientes. Los eventos fatales, que incluyen insuficiencia hepática, hepatitis aguda y síndrome hepatorenal, ocurrieron en el 0,5% de los pacientes.

En el Estudio Clínico 2 en CHC, se informó que la encefalopatía hepática (incluida la encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía metabólica y el coma hepático) ocurrió en el 8% de los pacientes que fueron tratados con Lenvatinib y en el 3% en los pacientes que fueron tratados con sorafenib. La incidencia de encefalopatía hepática de grado 3 a 5 fue del 5% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el 2% de los pacientes tratados con sorafenib. La incidencia de insuficiencia hepática de grado 3 a 5 fue del 3% de los pacientes tratados con Lenvatinib y del 3% en los pacientes tratados con sorafenib. El 2% de los pacientes suspendió Lenvatinib y el 0,2% suspendió sorafenib debido a encefalopatía hepática y el 1% suspendió Lenvatinib o sorafenib debido a fallo hepático.

Las mediciones de las pruebas funcionales hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes mientras dure el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con CHC

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

para detectar signos de fallo hepático, incluida la encefalopatía hepática. Omitir y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente Lenvatinib según la gravedad (Ver sección Posología y forma de administración).

**Fallo o insuficiencia renal**

Se puede producir fallo o insuficiencia renal seria o incluso mortal con Lenvatinib. Se produjo insuficiencia renal en el 14% de los pacientes que recibieron Lenvatinib en SELECT (CDT) y en el 7% de los pacientes que recibieron Lenvatinib en REFLECT (CHC). Se produjo fallo o insuficiencia renal de Grado 3-5 en el 3% (CDT) y 2% (CHC) de los pacientes, incluyendo 1 fatalidad en cada estudio.

En el Estudio clínico 3 (CCR), se produjo insuficiencia renal o fallo renal en el 18% de los pacientes que recibieron Lenvatinib + everolimus, incluso de Grado 3 en el 10% de los pacientes (ver Reacciones Adversas).

Iniciar el tratamiento inmediato de la diarrea o deshidratación/hipovolemia. Omitir y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente Lenvatinib según la gravedad (ver Posología y Administración).

**Tromboembolia arterial**

Se han notificado casos de tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib o lenvatinib más everolimus (Ver sección Reacciones adversas). En el Estudio Clínico 3 en CCR la notificación fue del 2%, en el Estudio Clínico 2 en CHC fue de 2% y en el Estudio Clínico 1 en CDT fue del 5%. La incidencia de los eventos tromboembolias arteriales de grado 3 a 5 osciló entre el 2% y el 3% en todos los ensayos clínicos (Ver Reacciones Adversas).

Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido una tromboembolia arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe suspender lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.

**Hemorragia**

De acuerdo a los Estudios Clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT, Estudio Clínico 3 en CCR y Estudio Clínico 2 en CHC) ocurrieron eventos hemorrágicos de cualquier grado en el 29% de los 799 pacientes tratado con Lenvatinib como monoterapia o en combinación con everolimus. Los eventos hemorrágicos informados con mayor frecuencia (todos los grados y ocurriendo en al menos en el 5% de los pacientes) fueron epistaxis y hematuria. En el Estudio Clínico 1 en CDT, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 ocurre en el 2% de los pacientes que recibieron Lenvatinib, incluso hubo un caso de hemorragia intracraneal fatal entre los 16 pacientes que recibieron Lenvatinib que presentaban

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

metástasis del SNC al inicio. En el Estudio 3 en CCR, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 ocurre en el 8 % de los pacientes tratados con Lenvatinib y everolimus, hubo un caso de hemorragia cerebral. En el Estudio Clínico 2 en CHC, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 ocurre en el 5% de los pacientes tratados con Lenvatinib, hubo 7 casos de eventos hemorrágicos fatales.

Han ocurrido casos de hemorragia grave asociada a los tumores, incluidos acontecimientos hemorrágicos mortales. En la vigilancia postcomercialización, se observaron con más frecuencia hemorragias graves y mortales en la arteria carótida en los pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) u otros tipos de tumores. La seguridad y eficacia de Lenvatinib en pacientes con CAT no se ha demostrado en estudios clínicos.

Se debe tener en cuenta el riesgo de hemorragia grave o mortal asociada con la invasión o infiltración tumoral de los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida). Omitir y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente Lenvatinib según la gravedad (Ver sección Posología y forma de administración).

**Perforación gastrointestinal y formación de fístulas**

Se trataron 799 pacientes con Lenvatinib o con Lenvatinib combinado con everolimus, los siguientes Estudios Clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT, Estudio Clínico 3 en CCR y Estudio Clínico 2 en CHC), se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fístulas en 2% de los pacientes b (Ver sección Reacciones adversas). Discontinuar permanentemente Lenvatinib en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal de cualquier gravedad o fístula grado 3 – 4 (ver Posología y forma de administración).

**Prolongación del intervalo QT**

En el Estudio Clínico 1 en CDT, se informó prolongación del intervalo QT/QTc en 9% de los pacientes tratados con Lenvatinib y la incidencia de la prolongación del intervalo QT > 500 ms fue del 2%. En el Estudio Clínico 3 en CCR, el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 11% en los pacientes que recibieron Lenvatinib combinado con everolimus y el intervalo QTc >500 ms fue del 6%. En el Estudio Clínico 2 en CHC, el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 8% en los pacientes que recibieron Lenvatinib y el intervalo QTc >500 ms fue 2%.

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. Omitir y reanudar a dosis reducida de Lenvatinib una vez que se produzca la recuperación según la gravedad (ver Posología y forma de administración).



**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO****Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) /  
Disfunción tiroidea**

Lenvatinib altera la supresión tiroidea exógena. En el Estudio Clínico 1 en CDT, el 88% de todos los pacientes presentaron una concentración de TSH  $\leq 0,5\text{mU/L}$ . En aquellos pacientes con TSH normal al inicio, se observó un aumento pos basal de la concentración de TSH  $> 0,5\text{mU/L}$  en 57% de los pacientes tratados con Lenvatinib.

La incidencia de hipotiroidismo grado 1 o 2 fue del 24% en pacientes tratados con Lenvatinib en combinación con everolimus Estudio Clínico 3 en CCR y del 21% en pacientes tratados con Lenvatinib en el Estudio 2 en CHC. En aquellos pacientes con una TSH normal o baja al inicio, se observó una elevación de la TSH después del inicio en el 70% de los pacientes que recibieron Lenvatinib en el Estudio Clínico 2 en CHC y en el 60% de los pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3 en CCR (ver Reacciones adversas).

Monitorear la función tiroidea antes de iniciar lenvatinib y al menos una vez al mes durante el tratamiento. Tratar el hipotiroidismo según la práctica médica convencional.

**Diarrea**

Se trataron 737 pacientes con Lenvatinib en los siguientes Estudios Clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT y Estudio Clínico 2 en CHC), se notificaron el 49% de casos de diarrea en pacientes, incluidos los de grado 3 en un 6%.

En el Estudio Clínico 3 en CCR, se notificó un 81% de casos de diarrea en pacientes tratados con Lenvatinib combinado con everolimus, incluido el grado 3 en un 19%. La diarrea es la causa más frecuente de interrupción o reducción de dosis, y la diarrea recurrió a pesar de la reducción de la dosis (ver Reacciones adversas).

Se debe iniciar el tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe retener y reanudar una dosis reducida al recuperarse. Se debe suspender o interrumpirse el tratamiento con Lenvatinib de acuerdo a la gravedad (ver Posología y forma de administración).

**Complicaciones de la cicatrización de las heridas**

La complicación de la cicatrización de las heridas, incluida la formación de fistulas y la dehiscencia de herida, puede ocurrir con Lenvatinib. Interrumpa Lenvatinib por al menos 6 días antes de la cirugía programada. 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. Suspender de forma permanente Lenvatinib en pacientes con complicaciones de la cicatrización de las heridas.

**Hipocalcemia**

En el Estudio Clínico 1 en CDT, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurre en 9% de los pacientes tratados con Lenvatinib. En el 65% de los casos, la hipocalcemia mejoró o se resolvió después de la suplementación con calcio, con o sin interrupción o reducción de la dosis.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

En el Estudio Clínico 3 en CCR, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurre en 6% de los pacientes tratados con Lenvatinib en combinación con everolimus. En el Estudio Clínico 2 en CHC, la hipocalcemia grado 3 ocurre en 0,8% de los pacientes tratados con Lenvatinib (ver Reacciones adversas).

Se debe monitorear los niveles de calcio, al menos, una vez al mes y reponer según sea necesario durante el tratamiento de Lenvatinib. Interrumpir y ajustar la dosis de Lenvatinib en función de la gravedad.

**Toxicidad Embriofetal**

En función de su mecanismo de acción y los datos provenientes de estudios de reproducción animal, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración oral de lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a las dosis clínicas recomendadas dio como resultado embriotoxicidad, fetotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y conejos. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lenvatinib y durante al menos 30 días después de la última dosis (ver Poblaciones especiales).

**Fertilidad, embarazo y lactancia*****Embarazo*****Resumen de Riesgos**

En función de su mecanismo de acción y los datos provenientes de los estudios de reproducción animal, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Propiedades farmacológicas). En estudios de reproducción animal, la administración oral de lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a las dosis clínicas recomendadas dio como resultado embriotoxicidad, fetotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y conejos (véase Datos). No hay datos disponibles en humanos que informen el riesgo asociado con el fármaco. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE.UU., el riesgo estimado histórico de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y 15% al 20%, respectivamente.

**Datos*****Datos en Animales***

En un estudio de desarrollo embriofetal, la administración oral diaria de mesilato de lenvatinib a dosis  $\geq 0,3$  mg/kg [aproximadamente 0,14 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basada en el área de superficie corporal (BSA)] a ratas gestantes durante la organogénesis dio como resultado disminuciones relacionadas con la dosis en el peso corporal fetal medio, osificaciones fetales tardías, y aumentos externos en el

**PROYECTO DE PROSPECTO**

feto relacionados con la dosis (edema parietal y anomalías de la cola), anomalías viscerales y 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 subclavia retroesofágica) 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 conejas, 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, aconsejar a las mujeres que suspendan la lactancia durante el tratamiento con Lenvatinib y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

##### Datos

##### *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.

**PROYECTO DE PROSPECTO****Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad 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 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 posnatal (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  $\geq 2$  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 jóvenes 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).

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**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*

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

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 día) 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, OAT3, 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 enzima 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 inhibidor 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 cardiaca
- Tromboembolia Arterial
- Hepatotoxicidad

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

- Fallo e Insuficiencia renal
- Proteinuria
- Diarrea
- Perforación gastrointestinal y formación de fístulas.
- 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.

IF-2020-26360413-APN-DGA#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib ( $\geq 30\%$ ) 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 eritrodismestesia palmo-plantar, dolor abdominal y disfonía. 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 ( $\geq 5\%$ ) en todos los grados o ( $\geq 2\%$ ) 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 (%)
<b>Vascular</b>				
Hipertensión <sup>a</sup>	73	44	16	4
Hipotensión	9	2	2	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrea	67	9	17	0
Nauseas	47	2	25	1
Estomatitis <sup>b</sup>	41	5	8	0
Vómitos	36	2	15	0
Dolor Abdominal <sup>c</sup>	31	2	11	1
Constipación	29	0,4	15	1
Dolor Oral <sup>d</sup>	25	1	2	0
Sequedad Bucal	17	0,4	8	0
Dispepsia	13	0,4	4	0
<b>General</b>				
Fatiga <sup>e</sup>	67	11	35	4
Edema periférico	21	0,4	8	0
<b>Musculo esquelético y Tejido conectivo</b>				
Artralgia/Mialgia <sup>f</sup>	62	5	28	3

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del Apetito	54	7	18	1
Disminución del Peso	51	13	15	1
Deshidratación	9	2	2	1
<b>Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	38	3	11	1
Disgeusia	18	0	3	0
Mareos	15	0,4	9	0
<b>Renal y Urinario</b>				
Proteinuria	34	11	3	0
<b>Piel y tejido Subcutáneo</b>				
Eritrodisestesia palmo-plantar	32	3	1	0
Rash <sup>g</sup>	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
<b>Respiratorio, Torácico y Mediastinal</b>				
Disfonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
<b>Psiquiátrico</b>				
Insomnio	12	0	3	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del Tracto Urinario	11	1	5	0
Infección Dental y Oral <sup>h</sup>	10	1	1	0
<b>Cardíaco</b>				
Electrocardiograma QT prolongado	9	2	2	0
<sup>a</sup> Incluidas hipertensión, crisis hipertensiva, incremento en la tensión arterial diastólica, incremento en la tensión arterial. <sup>b</sup> Incluidas estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera de boca e inflamación de la mucosa <sup>c</sup> Incluidas molestias abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, molestar epigástrico y dolor gastrointestinal. <sup>d</sup> Incluidas dolor oral, glosodinia y dolor bucofaríngeo. <sup>e</sup> Incluye astenia, fatiga y malestar general. <sup>f</sup> Incluidas dolor del musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia y mialgia. <sup>g</sup> Incluidas rash macular, rash maculopapular, rash generalizado y rash cutáneo <sup>h</sup> Incluidas gingivitis, infección oral, parotitis, pericoronitis, periodontitis, sialoadenitis, absceso dental e infección dental				

Una reacción adversa clínicamente importante que se presentó ocurre con mayor frecuencia en pacientes tratados con Lenvatinib que en aquellos que recibieron placebo,

IF-2020-26360413-APN-DGA#ANMAT



**PROYECTO DE PROSPECTO**

pero con incidencia <5% fue embolia pulmonar (3% incluidos reportes fatales frente al 2%, respectivamente).

Alteraciones de laboratorio con una diferencia  $\geq 2\%$  en eventos de Grado 3-4 y de mayor incidencia en los pacientes tratados con Lenvatinib son presentadas en la **Tabla 8**.

**Tabla 8 - Alteraciones de laboratorio con una diferencia  $\geq 2\%$  en eventos de grado 3-4 y de mayor incidencia en los pacientes tratados con Lenvatinib**

Alteraciones de Laboratorio	Lenvatinib 24 mg	Placebo
	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>		
Hipocalcemia	9	2
Hipopotasemia	6	1
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	5	0
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	4	0
Aumento de la lipasa	4	1
Aumento de creatinina	3	0
<b>Hematología</b>		
Trombocitopenia	2	0
<sup>a</sup> Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio. <sup>b</sup> 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 (n=253 a 258), placebo (n=129 a 131).		

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: hipoalbuminemia, aumento de fosfatasa alcalina, hipomagnesemia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, aumento de amilasa sérica e hiperpotasemia.

**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 10mg 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 ( $\geq 30\%$ ) tratados con Lenvatinib y con everolimus, en orden de la frecuencia decreciente fueron diarrea, fatiga, artralgia/mialgia, disminución del apetito, vómitos, náuseas,



**PROYECTO DE PROSPECTO**

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 ( $\geq 5\%$ ) 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  $> 15\%$  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 combinación con everolimus, en comparación con everolimus para cualquier reacción adversa específica que se enumere en la Tabla 9.

**Tabla 11: Reacciones adversas que ocurren en un 15% de 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 10 mg N=50	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Endocrino</b>				
Hipotiroidismo	24	0	2	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrea	81	19	34	2
Vómitos	48	7	12	0
Náuseas	45	5	16	0
Estomatitis/ Inflamación Oral <sup>a</sup>	44	2	50	4
Dolor Abdominal <sup>b</sup>	37	3	8	0
Dolor Bucal <sup>c</sup>	23	2	4	0
Dispepsia/Reflujo gástricoesófago	21	0	12	0
Constipación	16	0	18	0
<b>General</b>				
Fatiga <sup>d</sup>	73	18	40	2
Edema Periférico	42	2	20	0
Pirexia / Incremento de la temperatura del cuerpo	21	2	10	2

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	53	5	18	0
Disminución del peso	34	3	8	0
<b>Musculo esquelético y Tejido Conectivo</b>				
Artralgia/ Mialgia <sup>e</sup>	55	5	32	0
Dolor musculo esquelético de pecho	18	2	4	0
<b>Sistema Nervioso</b>				
Cefaleas	19	2	10	2
<b>Psiquiátrico</b>				
Insomnio	16	2	2	0
<b>Renal y Urinario</b>				
Proteinuria / Proteína presente en orina	31	8	14	2
Evento de fallo renal <sup>f</sup>	18	10	12	2
<b>Respiratorio, Torácico y Mediastinal</b>				
Tos	37	0	30	0
Disnea / Disnea de Esfuerzo	35	5	28	8
Disfonía	18	0	4	0
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Rash <sup>g</sup>	35	0	40	0
<b>Vascular</b>				
Hipertensión/ incremento en la tensión arterial	42	13	10	2
Eventos Hemorrágicos <sup>h</sup>	32	6	26	2
<sup>a</sup> Incluidas Estomatitis Aftosa, Inflamación gingival, Glositis y úlceras bucales. <sup>b</sup> Incluidas Molestias abdominales, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior. <sup>c</sup> Incluidas dolor gingival, glosodinia, dolor orofaríngeo. <sup>d</sup> Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar general. <sup>e</sup> Incluidas artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, dolor del musculo esquelético y mialgia <sup>f</sup> Incluidas aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, descenso del clearance de creatinina, toxicidad de nefropatía, fallo renal, fallo renal agudo, insuficiencia renal <sup>g</sup> Incluidas eritema, rash eritematosa, erupción genital, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, erupción séptica <sup>h</sup> Incluidas diarrea hemorrágica, epistaxis, hemorragia gástrica, hemartrosis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia de labios, hematoma renal y hematocele escrotal.				

En la tabla 12, se presentan las anomalías de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en el  $\geq 3\%$  de los pacientes en la rama de lenvatinib + everolimus.

**PROYECTO DE PROSPECTO**
**Tabla 12 – Anomalías de laboratorio que ocurrieron en el  $\geq 3\%$  de los pacientes en la rama de lenvatinib + everolimus.**

Alteraciones del Laboratorio	Lenvatinib 18 mg con everolimus 5 mg	Everolimus 10 mg
	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>		
Hipertrigliceridemia	18	18
Incremento de lipasa	13	12
Hipercolesterolemia	11	0
Hiponatremia	11	6
Hipofosfatemia	11	6
Hiperpotasemia	6	2
Hipocalcemia	6	2
Hipopotasemia	6	2
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	3	0
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	3	2
Incremento de la fosfatasa alcalina	3	0
Hiperglucemia	3	16
Incremento de la creatina quinasa	3	4
<b>Hematología</b>		
Linfopenia	10	20
Anemia	8	16
Trombocitopenia	5	0

<sup>a</sup> Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio.

<sup>b</sup> 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 con everolimus (n=62), everolimus (n=50).

**Carcinoma Hepatoceleular**

La seguridad de Lenvatinib fue evaluada en un Estudio Clínico 2 en CHC, aleatorizado (1:1) pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable (CHC) a Lenvatinib (n=476) o sorafenib (n=475) (ver Eficacia clínica). La dosis de Lenvatinib fue de 12 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con un peso corporal basal de  $\geq 60$  kg y 8 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con peso corporal basal  $< 60$  kg. La dosis de sorafenib fue de 400 mg por vía oral dos veces al día. La duración del tratamiento fue de 6 meses o más en el 49% y el 32% de los pacientes en los grupos de Lenvatinib y sorafenib, respectivamente. Entre los 476 pacientes que recibieron Lenvatinib en el Estudio Clínico 2, la edad promedio fue de 63 años, 85% eran hombres, 28% eran de raza blancos y 70% eran raza asiática.

Las reacciones adversas más comunes observadas en los pacientes tratados con Lenvatinib ( $\geq 20\%$ ) fueron, en orden decreciente, hipertensión, fatiga, diarrea,

**PROYECTO DE PROSPECTO**

disminución del apetito, artralgia/mialgia, pérdida de peso, dolor abdominal, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, proteinuria, disfonía, eventos hemorrágicos, hipotiroidismo y náuseas.

Las reacciones adversas graves más comunes ( $\geq 2\%$ ) en pacientes tratados con Lenvatinib fueron encefalopatía hepática (5%), fallo hepático (3%), ascitis (3%) y disminución del apetito (2%).

Las reacciones adversas llevaron a una reducción o interrupción de la dosis en el 62% de los pacientes que recibieron Lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) que resultaron en la reducción de la dosis o la interrupción de Lenvatinib fueron fatiga (9%), disminución del apetito (8%), diarrea (8%), proteinuria (7%), hipertensión (6%), y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (5%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 20% del grupo de los pacientes tratado con Lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 1\%$ ) que resultaron en la interrupción de Lenvatinib fueron fatiga (1%), encefalopatía hepática (2%), hiperbilirrubinemia (1%) y falla hepática (1%).

La Tabla 13 resume las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron Lenvatinib en el Estudio Clínico 2. El Estudio Clínico 2 no se diseñó para demostrar una reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para Lenvatinib, en comparación con sorafenib, para cualquier reacción adversa especificada en la Tabla 13.

**Tabla 13: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron Lenvatinib en un Estudio Clínico 2 en CHC**

Reacciones Adversas	Lenvatinib 8 mg / 12 mg N=476		Sorafenib 800 mg N=475	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Endocrino</b>				
Hipotiroidismo <sup>a</sup>	21	0	3	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrea	39	4	46	4
Dolor Abdominal <sup>b</sup>	30	3	28	4
Náuseas	20	1	14	1
Vómitos	16	1	8	1
Constipación	16	1	11	0
Ascitis <sup>c</sup>	15	4	11	3
Estomatitis <sup>d</sup>	11	0,4	14	1
<b>General</b>				
Fatiga <sup>e</sup>	44	7	36	6
Pirexia <sup>f</sup>	15	0	14	0,2
Edema Periférico	14	1	7	0,2

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	34	5	27	1
Disminución del peso	31	8	22	3
<b>Musculo esquelético y Tejido Conectivo</b>				
Artralgia/ Mialgia <sup>g</sup>	31	1	20	2
<b>Sistema Nervioso</b>				
Cefaleas	10	1	8	0
<b>Renal y Urinario</b>				
Proteinuria <sup>h</sup>	26	6	12	2
<b>Respiratorio, Torácico y Mediastinal</b>				
Disfonía	24	0,2	12	0
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Eritrodisestesia palmo-plantar	27	3	52	11
Rash <sup>i</sup>	14	0	24	2
<b>Vascular</b>				
Hipertensión <sup>j</sup>	45	24	31	15
Eventos Hemorrágico <sup>k</sup>	23	4	15	4
<sup>a</sup> Incluidas Hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en la sangre. <sup>b</sup> Incluidas molestias abdominales, dolor abdominal, sensibilidad abdominal, molestias epigástricas, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior. <sup>c</sup> Incluidas ascitis y ascitis maligna. <sup>d</sup> Incluidas úlceras aftosas, erosión gingival, ulceración gingival, glositis, úlceras bucales, ampollas en la mucosa bucal y estomatitis. <sup>e</sup> Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar general. <sup>f</sup> Incluidas aumento de temperatura del cuerpo, pirexia. <sup>g</sup> Incluidas artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidad, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, y mialgia <sup>h</sup> Incluidas proteinuria, incremento de proteínas en orina, presencia de proteínas en orina <sup>i</sup> Incluidas eritema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción prurítica, erupción pustulosa y erupciones. <sup>j</sup> Incluidas incremento de la presión arterial diastólica, hipertensión e hipertensión ortostática. <sup>k</sup> Incluidas todas las condiciones de hemorragia. Las condiciones de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyen: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia por várices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal alta.				

**Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio con una diferencia  $\geq 2\%$  en eventos grado 3-4 en los pacientes tratados con Lenvatinib en el Estudio Clínico 2 (CHC)**

Alteraciones del Laboratorio	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
<b>Bioquímica</b>		
Incremento de GGT	17	20
Hiponatremia	15	9
Hiperbilirubinemia	13	10

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	12	18
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	8	9
Incremento de la fosfatasa alcalina	7	5
Incremento de lipasa	6	17
Hipopotasemia	3	4
Hiperpotasemia	3	2
Descenso de Albumina	3	1
Incremento de la creatinina	2	2
<b>Hematología</b>		
Trombocitopenia	10	8
Linfopenia	8	9
Neutopenia	7	3
Anemia	4	5
<sup>a</sup> Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio. <sup>b</sup> 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 (n=278 a 470) y sorafenib (n=260 a 473).		

**Carcinoma Endometrial**

La seguridad de Lenvatinib (20 mg por vía oral una vez al día) en combinación con pembrolizumab (200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas) se evaluó en el Estudio Clínico 4, un ensayo abierto, multicéntrico, de rama única en 94 pacientes con carcinoma endometrial cuyos tumores habían progresado siguiendo una línea de tratamiento sistémico y sin MSI-H o con dMMR (ver Eficacia clínica). La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7 meses (rango: 0,03 a 37,8 meses). Se continuó con pembrolizumab durante un máximo de 24 meses; sin embargo, el tratamiento con Lenvatinib podría continuar más allá de los 24 meses.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3% de los pacientes tratados con Lenvatinib y pembrolizumab, incluso perforación gastrointestinal, RPLS con hemorragia intraventricular, y hemorragia intracraneal.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes que recibieron Lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones adversas serias en  $\geq 3\%$  de los pacientes fueron hipertensión (9%), dolor abdominal (6%), dolor musculoesquelético (5%), hemorragia (4%), fatiga (4%), náuseas (4%), estado de confusión (4%), derrame pleural (4%), insuficiencia suprarrenal (3%), colitis (3%), disnea (3%), y pirexia (3%).

La suspensión permanente debido a una reacción adversa (Grado 1-4) ocurrió en el 21% de los pacientes que recibieron Lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones adversas más frecuentes ( $> 2\%$ ) que provocaron la suspensión de Lenvatinib fueron perforación gastrointestinal o fistulas (2%), debilidad muscular (2%), y pancreatitis (2%).

Las reacciones adversas condujeron a reducciones o interrupciones de la dosis en el 88% de los pacientes que recibieron Lenvatinib. Las reacciones adversas más frecuentes

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

(≥5%) que provocaron la reducción de la dosis o interrupción de Lenvatinib fueron fatiga (32%), hipertensión (26%), diarrea (18%), náuseas (13%), eritrodisestesia palmo-plantar (13%), vómitos (13%), disminución del apetito (12%), dolor musculoesquelético (11%), estomatitis (9%), dolor abdominal (7%), hemorragias (7%), insuficiencia renal (6%), disminución de peso (6%), erupción cutánea (5%), dolor de cabeza (5%), aumento de la lipasa (5%), y proteinuria (5%).

La Tabla 15 presenta las reacciones adversas en el ≥ 20% de los pacientes tratados con Lenvatinib + pembrolizumab.

**Tabla 15 - Reacciones Adversas en el ≥ 20% de los Pacientes tratados con Lenvatinib + Pembrolizumab en el Estudio clínico 4**

Reacciones Adversas	Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg N=94	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Generales</b>		
Fatiga <sup>a</sup>	65	17
<b>Sistema Musculoesquelético y Tejido Conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	65	3
<b>Vasculares</b>		
Hipertensión <sup>c</sup>	65	38
Eventos hemorrágicos <sup>d</sup>	28	4
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>e</sup>	64	4
Náuseas	48	5
Estomatitis <sup>f</sup>	43	0
Vómitos	39	0
Dolor abdominal <sup>g</sup>	33	6
Constipación	32	0
<b>Metabolismo</b>		
Disminución del apetito <sup>h</sup>	52	0
Hipomagnesemia	27	3
<b>Endocrinas</b>		
Hipotiroidismo <sup>i</sup>	51	1
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de peso	36	3
<b>Sistema Nervioso</b>		
Dolor de cabeza	33	1
<b>Infecciones</b>		
Infección del tracto urinario <sup>j</sup>	31	4
<b>Respiratorias, Torácicas, y Mediastinales</b>		
Disfonía	29	0
Disnea <sup>k</sup>	24	2

IF-2020-26360413-APN-DGA#ANMAT

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Tos	21	0
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>		
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	26	3
Erupción cutánea <sup>l</sup>	21	3
<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga, y malestar general. <sup>b</sup> Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor de senos, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades. <sup>c</sup> Incluye hipertensión esencial, hipertensión, y encefalopatía hipertensiva. <sup>d</sup> Incluye hematomas en el sitio del catéter, contusión, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hematuria, hemorragia intracraneal, hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia intraventricular, hemorragia de intestino grueso, metrorragia, hemorragia bucal, hemorragia uterina, y hemorragia vaginal. <sup>e</sup> Incluye diarrea, gastroenteritis, infección viral gastrointestinal, y diarrea viral. <sup>f</sup> Incluye glositis, ulceración bucal, molestias bucales, ampollas en la mucosa bucal, dolor orofaríngeo, y estomatitis. <sup>g</sup> Incluye molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, y dolor abdominal superior. <sup>h</sup> Incluye disminución del apetito y saciedad temprana. <sup>i</sup> Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre e hipotiroidismo. <sup>j</sup> Incluye cistitis e infección del tracto urinario. <sup>k</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo. <sup>l</sup> Incluye erupción, erupción generalizada, erupción macular, y erupción maculopapular.		

La Tabla 16 presenta anomalías de laboratorio en el  $\geq 20\%$  (todos los grados) o  $\geq 3\%$  (Grados 3-4) de los pacientes tratados con Lenvatinib en combinación con pembrolizumab.

**Tabla 16 - Anomalías de Laboratorio en el  $\geq 20\%$  (todos los grados) o  $\geq 3\%$  (Grados 3-4) de los Pacientes tratados con Lenvatinib + Pembrolizumab en el Estudio clínico 4**

Anomalía de Laboratorio <sup>a</sup>	Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg	
	Todos los Grados % <sup>b</sup>	Grado 3-4 % <sup>b</sup>
<b>Química</b>		
Aumento de la creatinina	80	7
Hipertrigliceridemia	58	4
Hiperglucemia	53	1
Hipercolesterolemia	49	6
Hipoalbuminemia	48	0
Hipomagnesemia	47	2
Aumento de aspartato aminotransferasa	43	4
Hiponatremia	42	13
Aumento de la lipasa	42	18
Aumento de alanina aminotransferasa	35	3
Aumento de la fosfatasa alcalina	32	1
Hipocalemia	27	5
Aumento de la amilasa	19	6



**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

Hipocalcemia	14	3
Hipermagnesemia	4	3
<b>Hematología</b>		
Trombocitopenia	48	0
Leucopenia	38	2
Linfopenia	36	7
Anemia	35	1
Aumento de INR	21	3
Neutropenia	12	3

<sup>a</sup>Con al menos 1 grado de aumento desde el inicio.

<sup>b</sup>El porcentaje de anomalías de laboratorio se basa en la cantidad de pacientes con mediciones de laboratorio iniciales y al menos una medición de laboratorio después del inicio para cada parámetro (rango: 71 a 92 pacientes).

**Experiencia Postcomercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Lenvatinib. Debido que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de incierto tamaño, no siempre se puede estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación casual a la droga expuesta.

**Gastrointestinal:** pancreatitis, incremento de amilasa

**General:** problemas de cicatrización de heridas

**Hepatobiliares:** colecistitis

**Renal y Urinario:** Síndrome nefrótico

**Vascular:** disección aórtica

**SOBREDOSIS**

Debido a la alta unión a proteína plasmática, no se espera que Lenvatinib sea dializable (ver FARMACOCINÉTICA). La muerte por disfunción multiorgánica ocurrió en un paciente que recibió una dosis única de Lenvatinib 120 mg por vía oral.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. En su envase original para protegerlo de la humedad.



**VARIFARMA**  
*Compromiso con la calidad*

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 y 10 mg**  
**Cápsulas Duras**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**PRESENTACIONES**

LENVATIB/LENVATINIB 4 y 10 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blíster

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 58.904

Elaborado en:

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar  
Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-26053437 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 14:43:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 14:43:09 -03:00