



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-18938746-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-18938746-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENVATIB / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENVATINIB 4 mg – 10 mg; aprobado por Certificado N°58.904.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LENVATIB / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENVATINIB 4 mg – 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-35692762-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-35693731-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 artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con el prospecto y la información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2024-18938746-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:	LENVATIB 4	LENVATIB 10
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: L01EX08

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

En combinación con pembrolizumab, para la primera línea de tratamiento de pacientes adultos con carcinoma renal (CR) avanzado.

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

Carcinoma hepatocelular

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

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



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

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 en cualquier esquema, y que no son candidatos para cirugía o radiación curativas.

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 α , 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 α del receptor de FGR (FRS2 α).

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.

Relaciones exposición-respuesta

En un estudio multicéntrico aleatorizado (1:1) doble ciego de 152 pacientes con CDT refractario al yodo radiactivo (IRA), se observó una relación dosis-respuesta para la tasa de respuesta global (TRG) en el intervalo de dosis de 18 mg (0,75 veces la dosis recomendada de 24 mg). Se observó una mayor TRG con la dosis recomendada de lenvatinib.

No se observó relación dosis-respuesta para las reacciones adversas, reacciones adversas serias, reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento del estudio en el mismo intervalo de dosis.

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

Se realizó un estudio clínico (Estudio Clínico 1) multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo, que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

diferenciado de tiroides localmente recurrente o metastásico resistente a yodo radioactivo y evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses anteriores a la aleatorización, confirmada por revisión radiológica independiente independiente.

La refractariedad al yodo radioactivo (RAI) se definió como una o más lesiones medibles sin captación de yodo, captación de yodo con progresión dentro de los 12 meses de la terapia con RAI o haber recibido una actividad acumulada de 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, haber recibido tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR y la edad. 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 de eficacia secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Los pacientes del grupo de placebo podían 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% eran blancos, el 54% tenía un estatus de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0, y el 24% había recibido un tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR. Las metástasis estaban presentes en un 99% de los pacientes: pulmonar en el 89%, de los ganglios linfáticos en el 52%, ósea en el 39%, hepática en el 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 grupo 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 grupo de lenvatinib y el 17.6% de los pacientes en el grupo 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 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,

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

83% pacientes aleatorizados a placebo fueron transferidos a recibir lenvatinib sin enmascaramiento.

Tabla 1 - Resultados de eficacia en cáncer diferenciado de tiroides en el Estudio Clínico 1

	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supervivencia sin progresión (SSP)^a		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41)	113 (86)
Enfermedad Progresiva	93 (36)	109 (83)
Muerte	14 (5)	4 (3)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,21 (0,16, 0,28)	
Valor de p ^c	<0,001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^a		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	65%	2%
(IC del 95%)	(59%; 71%)	(0%, 4%)
Respuesta completa	2%	0%
Respuesta parcial	63%	2%
Valor de p ^d	<0,001	
Supervivencia global (SG)^e		
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%) ^b	0,73 (0,50, 1,07)	
Valor p ^b	0,10	

a: Revisión radiológica independiente

b: Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤ 65 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 (≤ 65 años frente a >65 años) y terapia dirigida a VEGF / VEGFR previa (0 vs 1)

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

e:NE= no estimado

Cáncer de células renales (CCR)

La eficacia se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1: 1: 1) (Estudio Clínico 3), en el que 153 pacientes con CCR 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 debían tener confirmación histológica de CCR de células claras y un estatus ECOG de 0 o 1. Los pacientes

RE-2024-29297808-APN-DID#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (≤ 13 g/dl frente a >13 g/dl para los hombres y $\leq 11,5$ g/dl frente a $>11,5$ g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dl frente a <10 mg/dl).

La principal medida de eficacia fue la SPP evaluada por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1.

De los 101 pacientes asignados al azar a la rama lenvatinib con everolimus o rama de everolimus, 72% eran hombres, la edad media era 60 años, 31% eran mayores de 65 años y 96% eran blancos. Las metástasis estaban presentes en el 95% de los pacientes y la enfermedad avanzada irsecable estaba presente en el 5%. Todos los pacientes tenían un ECOG basal de 0 (54%) o 1 (46%) con una distribución similar en estos dos grupos de tratamiento. Se observaron categoría de riesgo *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) 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 eficacia del Estudio Clínico 3 se resumen en la Tabla 2.

El efecto del tratamiento de combinación en la SSP fue respaldado por una revisión retrospectiva independiente de las radiografías con un índice de riesgo observado (HR) de 0,43 (IC 95%: 0,24, 0,75) en comparación con el grupo de everolimus.

Tabla 2 - Resultados de eficacia en cáncer de células renales en el Estudio Clínico 3

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

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Pacientes con CCR en combinación con pembrolizumab

La eficacia de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en un ensayo (Estudio Clínico 5) aleatorizado, abierto, multicéntrico que enroló 1069 pacientes con CCR avanzado en un entorno de primera línea. Los pacientes fueron enrolados independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o condición médica que requería inmunosupresión no eran elegibles. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Norte América y Europa Occidental versus “Resto del Mundo”) y las categorías de pronósticos del MSKCC (riesgo favorable, intermedio y pobre).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Lenvatinib 20 mg oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta 24 meses.
- Lenvatinib 18 mg oral una vez al día en combinación con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día
- Sunitinib 50 mg oral una vez al día durante 4 semanas luego sin tratamiento por 2 semanas

El tratamiento continuaba hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La administración de lenvatinib con pembrolizumab se permitió más allá de la progresión de la enfermedad definida en RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y era considerado por el investigador que derivaría en un beneficio clínico. La dosis de pembrolizumab se continuó por un máximo de 24 meses; de todos modos, el tratamiento con lenvatinib se podía continuar más allá de los 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio y luego cada 8 semanas.

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 años); 42% edad 65 y más, 75% hombres, 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% otras razas, 18% y 82% de los pacientes contaban con un KPS inicial de 70 a 80 y 90 a 100 respectivamente; la distribución de los pacientes por categorías de riesgo de MSKCC fue 27% favorable, 64% intermedia y 9% pobre. Los sitios frecuentes de metástasis en los pacientes fueron pulmón (68%), ganglio linfático (45%), y óseo (25%).

PROYECTO DE PROSPECTO

Las mediciones principales de eficacia fueron la SSP, de acuerdo a lo evaluado por revisión radiológica independiente (RRI) de acuerdo con RECIST v 1.1, y SG. Las mediciones de eficacia adicionales incluyeron la TRO confirmada de acuerdo a lo evaluado por RRI. Lenvatinib en combinación con pembrolizumab demostró mejoras estadísticamente significativas en SSP, SG, y TRO en comparación con sunitinib. La Tabla 3 resume los resultados para el Estudio Clínico 5.

Tabla 3: Resultados en carcinoma de células renales en el Estudio Clínico 5		
	Lenvatinib 20 mg con pembrolizumab 200 mg N=355	Sunitinib 50 mg N=357
Supervivencia Sin Progresión (SSP)		
Número de eventos, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
Enfermedad progresiva	145 (41%)	196(55%)
Muerte	15 (4%)	9 (3%)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0,39 (0,32; 0,49)	
Valor-p ^b	< 0,0001	
Sobrevida General (SG)		
Número de muertes, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NR (33,6, NE)	NR (NE, NE)
Cociente de riesgo ^a (IC del 95%)	0,66 (0,49; 0,88)	
Valor-p ^b	0,0049	
SG actualizada		
Número de muertes, n (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	53.7 (48.7, NE)	54.3 (40.9, NE)
Cociente de riesgo ^a (IC del 95%)	0.79 (0.63, 0.99)	
Tasa de Respuesta Objetiva (Confirmada)		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(IC del 95%)	(66,76)	(31,41)
Tasa de respuesta completa	16%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor-p ^c	<0,0001	
Las evaluaciones de tumor se basaron en RECIST 1.1; solo se incluyeron las respuestas confirmadas para TRO		
Fecha de corte de datos= 28 de agosto de 2020		
IC = intervalo de confianza; NE= No estimable; NR = No alcanzable		
a. El cociente de riesgo se basa en el Modelo de Riesgo Proporcional Cox, estratificado por región geográfica de los grupos de pronóstico MSKCC		
b. Valor-p de dos lados en base a la prueba de log-rank estratificada		
c. Valor-p de dos lados en base a la prueba CMH		



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de lenvatinib fue evaluada en un estudio aleatorio, abierto, multicéntrico internacional (Estudio Clínico 2) realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable 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 de 0 a 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 peso corporal basal ≥ 60 kg u 8 mg para 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 estratificada por región (occidental vs Asia-Pacífico), por la invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática (sí vs no), ECOG (0 vs 1) y peso corporal (< 60 kg vs ≥ 60 kg). La principal medida de eficacia fue la SG. El Estudio Clínico 2 fue diseñado para mostrar la no inferioridad de lenvatinib a sorafenib para SG. Las medidas de eficacia adicionales fueron la SSP y la TRO según RECIST modificado para el CHC.

Un total de 954 pacientes fueron aleatorizados, un grupo de 478 pacientes recibió 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 de 0; y el 69% pesaba ≥ 60 kg. De los 954 (62%) pacientes con al menos un sitio de metástasis documentada, el 52% tenía metástasis pulmonar, el 45% tenía metástasis a los ganglios linfáticos y el 16% tenía metástasis ósea.

La invasión macroscópica de la vena porta, la diseminación extrahepática o ambas estuvieron presentes en el 70% de pacientes. El CHC se clasificó como Child-Pugh A y BCLC estadio C en el 79% de los pacientes y Child-Pugh A y BCLC estadio 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. Los 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 a lenvatinib en comparación con los del grupo de sorafenib. Lenvatinib fue estadísticamente superior al sorafenib para SSP y TRO. Los resultados de eficacia se resumen en Tabla 4.

PROYECTO DE PROSPECTO
Tabla 4: Resultados de eficacia en carcinoma hepatocelular en el Estudio Clínico 2

	Lenvatinib N=478	Sorafenib N=476
Supervivencia Global (SG)		
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%) ^a	0,92 (0,79;1,06)	
Supervivencia sin progresión (SSP)^b (m RECIST)		
Número de eventos (%)	311 (65)	323 (68)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6;3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,64 (0,55;0,75)	
Valor-p	<0,001	
Tasa de respuesta objetiva^b (m RECIST)		
Tasa de Respuesta Objetiva (%)	41%	12%
Respuesta completa, n (%)	10 (2,1)	4 (0,8)
Respuesta parcial, n (%) (IC del 95%)	184 (38,5) (36%,45%)	55 (11,6) (10%,16%)
Tasa de respuesta completa	16%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor-p	<0,001	
Supervivencia sin progresión (SSP)^b (RECIST 1:1)		
Número de eventos (%)	307(64)	320 (67)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6;3,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,65 (0,56;0,77)	
Tasa de respuesta objetiva^b (RECIST 1:1)		
Tasa de Respuesta Objetiva (%)	19%	7%
Respuesta completa, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Respuesta parcial, n (%) (IC del 95%)	88 (18,4) (15%,22%)	30 (6,3) (4%,9%)
CI = intervalo de confianza; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR= Cociente de tasas instantáneas; SG= supervivencia global. a. Basado en el modelo estratificado de Cox. El margen de no inferioridad para la RH (Lenvatinib vs Sorafenib) es de 1,08. b. Por revisión independiente de radiología.		



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

Carcinoma endometrial (EC)

La eficacia de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en el Estudio Clínico 4, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que enroló a 827 pacientes con carcinoma de endometrio avanzado que habían sido tratadas previamente con por lo menos un régimen de quimioterapia basada en platino en algún entorno, incluyendo adyuvante y neoadyuvante. Las pacientes con sarcoma endometrial, incluyendo carcinosarcoma, o pacientes que tenían enfermedad autoinmune activa o una condición médica que requería inmunosupresión fueron inelegibles. Las pacientes con carcinoma endometrial dMMR (utilizando *VENTANA MMR RxDx Panel test*) o sin MSI-H fueron estratificadas para el estatus ECOG, región geográfica e historial de radiación pélvica.

Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Lenvatinib 20 mg vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas.
- Elección del investigador que consistió en doxorubicina 60 mg/m² cada 3 semanas, o paclitaxel 80 mg/m² administrada semanalmente durante 3 semanas y 1 semana sin tratamiento.

El tratamiento con lenvatinib y pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 de acuerdo a lo verificado por BICR (Revisión Central Independiente y Cegada, [por su sigla en inglés]), toxicidad inaceptable, o para el caso de pembrolizumab, durante un máximo de 24 meses. El tratamiento se autorizó más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 si el investigador tratante consideraba que la paciente obtendría un beneficio clínico y el tratamiento sería tolerado. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas. Las mediciones principales de eficacia fueron la SG y SSP de acuerdo a lo evaluado por BICR según RECIST v1.1 modificado para seguir un máximo de 10 lesiones determinadas y un máximo de 5 lesiones determinadas por órgano. Las mediciones de eficacia adicionales incluyeron la TRO y duración de la respuesta (DR), de acuerdo a lo evaluado por BICR.

Entre las 697 pacientes dMMR o sin MSI-H, 346 pacientes fueron aleatorizadas a lenvatinib en combinación con pembrolizumab, y 351 pacientes fueron aleatorizadas de acuerdo a la elección del investigador para doxorubicina (n=254) o paclitaxel (n=97). Las características de la población de estas pacientes fueron: mediana de edad 65 años (rango: 30 a 86), 52% edad 65 o mayores; 62% blancas, 22% asiáticas y 3% negras; 60% ECOG de 0 y 40% ECOG de 1. Los subtipos histológicos fueron carcinoma endometrial (55%), seroso (30%), carcinoma de células claras (7%), mixto (4%), y otros (3%). Las 697 pacientes recibieron una terapia sistémica previa para carcinoma de endometrio: 67% tuvieron uno, 30% tuvieron dos, y el 3% recibió tres o más terapias.

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

sistémicas previas. El treinta y siete por ciento de las pacientes recibió solo una terapia previa neoadyuvante o adyuvante.

Los resultados de eficacia para estas pacientes se resumieron en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en carcinoma de endometrio en el Estudio Clínico 4		
Criterio de valoración	Carcinoma de Endometrio (dMMR o sin MSI-H)	
	Levatinib con pembrolizumab N=346	Doxorubicina Paclitaxel N=351
Sobrevida General (SG)		
Número (%) de pacientes con eventos	165 (48%)	203 (58%)
Mediana en meses (IC del 95%)	17,4 (14,2; 19,9)	12,0 (10,8; 13,3)
Cociente de riesgo ^a (IC del 95%)	0,68 (0,56; 0,84)	
Valor-p ^b	0,0001	
Supervivencia sin Progresión (SSP)		
Numero (%) de pacientes con eventos	247 (71%)	238 (68%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6,6 (5,6; 7,4)	3,8 (3,6; 5,0)
Cociente de riesgo ^a (IC del 95%)	0.60 (0,50; 0,72)	
Valor-p ^b	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
Tasa de respuesta objetiva ^c (IC del 95%)	30% (26; 36)	15% (12;19)
Respuesta completa	5%	3%
Respuesta parcial	25%	13%
Valor-p ^d	<0,0001	
Duración de la respuesta (DR)		
	N=105	N=53
Mediana en meses (rango)	9,2 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)
a. Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado b. Basado en la prueba de log-rank estratificada c. Según revisión radiológica independiente d. Basado en el método Miettinen y Nurminen estratificado por el estado de desempeño de ECOG, región geográfica e historia de radiación pélvica		

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 dosis clínica recomendada de 24 mg) con un índice de acumulación medio de 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).

PROYECTO DE PROSPECTO

La media geométrica de los valores $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en estado estable para CCR, CDT y CHC se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Lenvatinib $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en Pacientes con tumores sólidos^a					
Tipo de Tumor	Dosis	Parámetro	N	Media Geometrica	%CV
CCR	18mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	350	267	36,7
		AUC (ng.h/ml)	350	3148	42,5
	20mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	346	275	32,6
		AUC (ng.h/ml)	346	3135	41,3
CDT	24mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	251	323	33,3
		AUC (ng.h/ml)	251	3483	34,7
CHC (peso corporal <60 kg)	8mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	150	154	25,4
		AUC (ng.h/ml)	150	1835	34,0
CHC (peso corporal ≥60 kg)	12mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	318	172	23,1
		AUC (ng.h/ml)	318	2013	29,1

^a Se presentaron los parámetros farmacocinéticos del estado estable previsto por el modelo

Absorción

Lenvatinib se absorbe rápidamente tras la administración oral. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) 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 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 $T_{m\acute{a}x}$ de 2 horas a 4 horas.

Distribución

El volumen de distribución en estado estable de la media geométrica prevista por el modelo es 97 L (% CV, 30,2%). La unión de lenvatinib a proteínas es del 97% al 99%, la cual es independiente de la concentración y no se ve impactada por la función hepática o renal. La relación de concentración de sangre a plasma osciló entre 0,59 y 0,61 en concentraciones de 0,1 a 10 $\mu\text{g/ml}$ *in vitro*.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen bioexponencialmente tras la $C_{m\acute{a}x}$. La semivida exponencial terminal media de lenvatinib es aproximadamente de 26 horas.

PROYECTO DE PROSPECTO

Metabolismo

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

Excreción

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

Poblaciones especiales

La edad (18 a 92 años), sexo, raza/etnia (blanco, negro y asiático), tipo de tumor (CDT, CCR, CHC y otros tipos de tumor) y la disfunción renal (clearance de creatinina: 15-89 ml/mín.) no presentaron un efecto significativo sobre el clearance oral aparente (CL/F). Los sujetos con enfermedad renal en estado terminal no fueron estudiados.

Insuficiencia hepática

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

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.

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_{0-inf} para sujetos con insuficiencia renal fue similar en comparación con los sujetos sanos.

Edad, sexo, peso, raza

La edad, el sexo y la raza no tuvieron un efecto significativo en el clearance oral aparente (CL/F).

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

Población pediátrica

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



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Selección de pacientes

Para la indicación en carcinoma endometrial avanzado dMMR/sin MSI-H, seleccionar a las pacientes para el tratamiento con lenvatinib en combinación con pembrolizumab basándose en el estado MSI o MMR en muestras tumorales.

Información importante sobre dosificación

- Reducir la dosis en determinados pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Tomar lenvatinib una vez al día, con o sin alimentos, a la misma hora cada día.

Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla dentro de las 12 horas, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

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

Carcinoma de células renales (CCR)

CCR previamente tratado

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 hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. 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.

Consulte la información de prescripción de everolimus para obtener información sobre la dosis recomendada de everolimus.

Primera línea de tratamiento en pacientes con CCR avanzado

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. Luego de completar 2 años de tratamiento combinado, lenvatinib puede administrarse como un agente único hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

Consultar la información para prescribir pembrolizumab para mayor información sobre la dosificación de pembrolizumab.

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

Carcinoma hepatocelular (CHC)

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de <60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de ≥60 kg. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento. La dosis diaria se debe modificar, cuando sea necesario, de acuerdo al plan de control de la toxicidad/dosis.

El tratamiento se debe mantener mientras se observen beneficios clínicos o hasta que se produzca 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

Las recomendaciones para la interrupción de dosis, reducción y discontinuación de lenvatinib debido a reacciones adversas se listan en la Tabla 7. La Tabla 8 enumera las reducciones de dosis recomendadas de lenvatinib para reacciones adversas.

Tabla 7 - Recomendación de modificaciones de la dosis de lenvatinib debido a reacciones adversas

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir hasta que mejore a grado 0 a 1 o línea de base. Reanudar a una dosis reducida o interrumpir dependiendo de la gravedad y persistencia de la reacción adversa. Reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la severidad y persistencia de la reacción adversa
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR)	Cualquier grado	Interrumpir hasta que esté completamente resuelto Reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la severidad y persistencia de los síntomas neurológicos
Hepatotoxicidad	Grado 3 o 4	Interrumpir hasta que mejore a grado 0 a 1 o a la línea de base Reanudar a una dosis reducida o discontinuar dependiendo de la gravedad y la persistencia de la hepatotoxicidad Discontinuar de forma permanente por insuficiencia hepática
Tromboembolias arteriales	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Perforación gastrointestinal (GI)	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Formación de fistula	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Prolongación del intervalo QT	>500 ms o >60 ms de incremento de línea de base	Interrumpir hasta que mejore a ≤480 ms o a la línea de base Reanudar a una dosis reducida
Otras reacciones adversas	Reacción adversa de grado 2 o 3 persistente o intolerable	Interrumpir hasta que mejore a grado 0 a 1 o a la línea de base Reanudar a dosis reducida
	Anomalía de laboratorio de grado 4	
	Reacción adversa de grado 4	Discontinuar permanentemente

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

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

Tabla 8 - Reducciones de dosis recomendadas de lenvatinib por reacciones adversas

Indicación	Primera reducción de dosis a	Segunda reducción de dosis a	Tercera reducción de dosis a
CDT	20 mg una vez al día	14mg una vez al día	10 mg una vez al día
CCR	14mg una vez al día	10mg una vez al día	8mg una vez al día
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

Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas de lenvatinib en combinación con everolimus

Cuando se administra lenvatinib en combinación con everolimus, 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.

Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas de lenvatinib en combinación con pembrolizumab

Al administrar lenvatinib en combinación con pembrolizumab, modificar la dosis de uno o ambos fármacos según corresponda. Interrumpir, reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con lenvatinib según se indica en la Tabla 7. Consulte la información de prescripción de pembrolizumab para obtener información adicional sobre la modificación de la dosis

Modificación de dosis para insuficiencia renal severa

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con CDT, CCR o carcinoma endometrial e insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min calculado 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 severa

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con CDT, CCR, o carcinoma endometrial, e insuficiencia hepática severa (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

RE-2624-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

Poblaciones especiales

Población pediátrica.

La seguridad y eficacia de lenvatinib en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

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 los más jóvenes.

De los 352 pacientes con CCR que recibieron lenvatinib con pembrolizumab en el

Estudio Clínico 5, el 45% fueron ≥ 65 años de edad y el 13% fueron ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 62 pacientes que recibieron lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3, el 36% tenía 65 años o más. Las conclusiones están limitadas por el 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 CHC que recibieron lenvatinib en un Estudio Clínico 2 en CHC, 44% tenían ≥ 65 años de edad y 12% tenía ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes ≥ 65 años y los sujetos más jóvenes. Los pacientes de ≥ 75 años demostraron una tolerancia reducida a lenvatinib.

De las 406 pacientes adultas con carcinoma de endometrio (CE) que fueron tratadas en el Estudio Clínico 4 con lenvatinib en combinación con pembrolizumab, 201 (50%) tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre las pacientes mayores y las pacientes más jóvenes.

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 severa.

No se recomienda un ajuste de la dosis para pacientes con CDT, 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, CCR o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). Reducir la dosis de lenvatinib en pacientes con CDT, CCR o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática severa. (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 severa (CLcr 15-29 mL/min). Reducir la dosis de lenvatinib en pacientes con CCR, CDT o carcinoma endometrial e insuficiencia renal severa. No existe una dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con CHC y con insuficiencia renal severa. 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)

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

Preparación y forma de administración.

- Las cápsulas de lenvatinib se pueden tragar enteras o disueltas en un vaso pequeño con líquido. Tragar las cápsulas de lenvatinib enteras a la misma hora cada día, con o sin alimentos.
- Preparar (ver preparación más abajo) la suspensión oral con agua o jugo de manzana y administrar a la misma hora cada día con o sin comida.
- Administración por sonda de alimentación: preparar (ver preparación más abajo) la suspensión para la administración por sonda con agua y administrar a la misma hora cada día con o sin alimentos.

Preparación de la suspensión

- Colocar el número necesario de cápsulas, hasta un máximo de 5, en un recipiente pequeño (aproximadamente 20 mL de capacidad) o jeringa (20 mL). No romper ni triturar las cápsulas.
- Añadir 3 mL de líquido al recipiente o a la jeringa. Esperar 10 minutos a que se desintegre la cubierta de la cápsula (superficie exterior), después remover o agitar la mezcla durante 3 minutos hasta que las cápsulas se desintegren completamente y administrar todo el contenido.
- A continuación, añadir 2 ml adicionales de líquido al envase o jeringa utilizando una segunda jeringa o gotero, agitar y administrar. Repita este paso al menos una vez y hasta que no queden residuos visibles para asegurarse de que se ha tomado todo el medicamento.
- Si se necesitan 6 cápsulas para una dosis, siga estas instrucciones utilizando 3 cápsulas cada vez.

Si la suspensión de lenvatinib no se utiliza en el momento de la preparación, la suspensión de lenvatinib puede conservarse en la heladera a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) durante un máximo de 24 horas en un recipiente tapado. Si no se administra en 24 horas, la suspensión debe desecharse.

Nota: Se ha confirmado la compatibilidad con jeringas de polipropileno y con tubos de alimentación de al menos 5 French de diámetro (tubo de cloruro de polivinilo o poliuretano) y de al menos 6 French de diámetro (tubo de silicona).

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 ≥ 160 mmHg ocurrió en el 29% de los pacientes y la presión arterial diastólica ≥ 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

PROYECTO DE PROSPECTO

al menos una vez al mes durante el tratamiento. Detener y reanudar a dosis reducida al controlar la hipertensión o discontinuar permanentemente lenvatinib según la gravedad (ver Posología y forma de administración).

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Proteinuria

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 realizar un análisis de proteínas en orina de 24 horas. Detener y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente lenvatinib según la gravedad (ver Posología y forma de administración).

Disfunción cardíaca

Puede ocurrir disfunción cardíaca grave y mortal con lenvatinib. De acuerdo a estudios clínicos con 799 pacientes los cuales poseían CDT, CCR o CHC, ocurrió 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) en el 3% de los pacientes tratados con lenvatinib.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier síntoma o signo clínico de disfunción cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir y reanudar a una dosis reducida tras la recuperación o suspender definitivamente lenvatinib en función de la gravedad. (Ver sección Posología y forma de administración).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

A lo largo de los estudios clínicos realizados en 1823 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib (ver Reacciones adversas), se reportaron 0,3% eventos de SLPR. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR. Interrumpir y reanudar a una dosis reducida tras la recuperación o interrumpir permanentemente 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 serias 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)

PROYECTO DE PROSPECTO

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 para detectar signos de fallo hepático, incluida la encefalopatía hepática. Detener 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 el Estudio Clínico 1 (CDT) y en el 7% de los pacientes que recibieron lenvatinib en el Estudio Clínico 2 (CHC). Se produjo fallo o insuficiencia renal de Grado 3-5 en el 3% (CDT) y 2% (CHC) de los pacientes, incluyendo 1 caso fatal 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 tratamiento inmediato de la diarrea o deshidratación/hipovolemia. Suspender 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 frecuencia 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 eventos de tromboembolias arteriales de grado 3 a 5 osciló entre el 2% y el 3% en todos los ensayos clínicos (Ver Reacciones Adversas).

Entre los pacientes que recibían lenvatinib con pembrolizumab, los eventos trombóticos arteriales de cualquier severidad ocurrieron en el 5% de pacientes con CCR, esto incluye infarto de miocardio (3,4%) y accidente cerebro vascular (2,3%).

Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido 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. La seguridad de reiniciar lenvatinib luego de un evento tromboembólico arterial no ha sido establecida.

Hemorragia

Eventos hemorrágicos serios y hasta incluso fatales pueden ocurrir con Lenvatinib. 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 tratados 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 hemorragias de grado 3 a 5 ocurrió en el

PROYECTO DE PROSPECTO

2% de los pacientes que recibieron lenvatinib, incluso hubo un caso de hemorragia intracraneal fatal entre los 16 pacientes que recibieron lenvatinib y que presentaban metástasis en el SNC al inicio. En el Estudio 3 en CCR, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 ocurrió en el 8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y everolimus, incluyendo un caso de hemorragia cerebral fatal. En el Estudio Clínico 2 en CHC, hemorragia grado 3 a 5 ocurrió en el 5% de los pacientes tratados con lenvatinib, incluyendo 7 casos de eventos hemorrágicos fatales.

Sangrados serios relacionados con el tumor, incluyendo eventos hemorrágicos fatales, ocurrieron en pacientes tratados con lenvatinib en ensayos clínicos y en el entorno de postcomercialización. En la vigilancia postcomercialización, las hemorragias serias y fatales de la arteria carótida se observaron con mayor frecuencia en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que en otros tipos de tumor. 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). Detener 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 en los estudios clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT, Estudio Clínico 3 en CCR y Estudio Clínico 2 en CHC) y se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fístulas en 2% de los pacientes (Ver sección Reacciones adversas). Discontinuar permanentemente lenvatinib en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal de cualquier gravedad o fístula grado 3 o 4 (ver Posología y forma de administración).

Fístula no gastrointestinal

Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir tratamiento con lenvatinib. En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se observaron casos de formación o crecimiento de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos (p. ej., fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se han notificado casos de neumotórax con o sin indicios claros de fístula broncopulmonar.

Algunas notificaciones de fístula y neumotórax se produjeron en asociación con regresión del tumor o necrosis. La radioterapia y la cirugía previas pueden ser factores de riesgo contribuyentes. Las metástasis de pulmón también pueden aumentar el riesgo de neumotórax. No se debe iniciar el tratamiento con lenvatinib en pacientes con fístulas a fin de evitar que empeoren, y se debe suspender el tratamiento con lenvatinib de manera definitiva en pacientes con afectación esofágica o traqueobronquial y con cualquier fístula de grado 4 (ver sección Posología y forma de administración). Se dispone de información limitada relativa al uso de la interrupción o reducción de la dosis en el tratamiento de otros acontecimientos, aunque en algunos casos se observó un empeoramiento y se debe tener precaución. Al igual que otros agentes de la misma clase, lenvatinib puede afectar negativamente al proceso de curación de las heridas.

Prolongación del intervalo QT

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 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%.

Monitorizar y corregir las anomalías de electrolitos al inicio y periódicamente

PROYECTO DE PROSPECTO

durante el tratamiento. Se deben monitorear 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. Detener y reanudar a dosis reducida lenvatinib una vez que se produzca la recuperación según la gravedad (ver Posología y forma de administración).

Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de 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 basal de TSH $\leq 0,5$ mU/L. En aquellos pacientes con TSH normal al inicio, se observó un aumento post basal de la concentración de TSH $> 0,5$ 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 en el 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 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 estudios clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT y Estudio Clínico 2 en CHC) y se notificaron 49% de casos de diarrea, 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 de grado 3 en un 19%. La diarrea fue 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 tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe detener y reanudar a una dosis reducida al recuperarse o suspender el tratamiento con lenvatinib de acuerdo a la gravedad (ver Posología y forma de administración).

Alteración de la cicatrización de las heridas

La alteración de la cicatrización de heridas, incluida la formación de fistulas y la dehiscencia de herida, puede ocurrir con lenvatinib. Interrumpir lenvatinib durante por lo menos 1 semana antes de una cirugía programada. No administrar durante por lo menos 2 semanas luego de una cirugía mayor y hasta una adecuada cicatrización de la herida. La seguridad de reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de la resolución de las complicaciones en la cicatrización de una herida no ha sido establecida.

Hipocalcemia

En el Estudio Clínico 1 en CDT, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurrió 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. En el Estudio Clínico 3 en CCR, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurrió en 6% de los pacientes tratados con lenvatinib en combinación con everolimus. En el



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

Estudio Clínico 2 en CHC, la hipocalcemia grado 3 ocurrió 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 reiniciar con una dosis reducida luego de la recuperación o discontinuar de manera permanente lenvatinib en función de la gravedad.

Osteonecrosis Mandibular (OM)

Se ha reportado OM en pacientes que recibían lenvatinib. La exposición concomitante a otros factores de riesgo, tales como bisfosfonatos, denosumab, enfermedad dental o procedimientos dentales invasivos, pueden aumentar el riesgo de OM.

Realizar un examen oral antes de iniciar tratamiento con lenvatinib y de manera periódica durante el tratamiento con lenvatinib. Advertir a los pacientes sobre buenas prácticas de higiene bucal. Evitar procedimientos dentales invasivos, de ser posible, mientras el paciente se encuentra en tratamiento con lenvatinib, especialmente en pacientes con mayor riesgo. Detener lenvatinib durante por lo menos 1 semana antes de una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos, de ser posible. Para pacientes que requieren procedimientos dentales invasivos discontinuar el tratamiento con bisfosfonato puede reducir el riesgo de OM. Detener lenvatinib en caso de desarrollar OM y reiniciar en base al criterio clínico de una adecuada resolución.

Toxicidad Embrifetal

En base a 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. Se debe 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.

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

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 relacionados a la dosis en anomalías esqueléticas, viscerales y externas (edema parietal y anomalías en el rabo). 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

En base a 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.

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 el tratamiento con lenvatinib.

PROYECTO DE PROSPECTO

Anticoncepción

Asesorar a las mujeres en edad fértil sobre los posibles riesgos para el feto y sobre utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y hasta 30 días después de la última dosis.

Infertilidad

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

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 vitro* 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

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

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 tamaño del húmero y la tibia) y retrasos secundarios en el desarrollo físico e inmadurez del órgano reproductivo a dosis ≥ 2 mg/kg (aproximadamente 1,2 a 5 veces la exposición clínica según el AUC a la dosis recomendada de 24 mg en humanos).



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

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. Evitar 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 BCR

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ en un 33%.

Inductores de CYP3A y P-gp

En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg administrados una vez al día durante 21 días) disminuyó el AUC de lenvatinib (una dosis única de 24 mg administrado el día 15) en un 18%. La $C_{m\acute{a}x}$ permaneció sin cambios.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que ni everolimus ni pembrolizumab afectaron significativamente la farmacocinética de lenvatinib.

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

Sustrato CYP2C8: No hay riesgo de interacción medicamentosa significativa proyectada entre lenvatinib y repaglinida.

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

Sustrato CYP3A4: La coadministración de lenvatinib con midazolam no tuvo efecto sobre la farmacocinética de midazolam.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que lenvatinib no afecta significativamente la farmacocinética de everolimus o pembrolizumab.

Estudios in vitro con Sustratos de CYP o UDP-glucoroniltransferasa (UGT): Lenvatinib inhibe CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A.

Lenvatinib no inhibe el CYP2A6 y el CYP2E1. Lenvatinib induce el CYP3A, pero no induce los CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9.

Lenvatinib inhibe los UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A9 in vitro, pero posiblemente solo inhiba el UGT1A1 in vivo en el tracto gastrointestinal en base a la expresión de la enzima en los tejidos. Lenvatinib no induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Estudios In Vitro con Sustratos de Transportadores:

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

Anticonceptivos orales.

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

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
- Aneurismas y disecciones arteriales
- Disfunción cardíaca
- Tromboembolia Arterial
- Hepatotoxicidad
- Fallo e Insuficiencia renal
- Proteinuria
- Diarrea
- Perforación gastrointestinal y formación de fístulas.
- Fístula no gastrointestinal
- Prolongación del intervalo QT
- Hipocalcemia
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

- Hemorragia
- Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides/ Disfunción tiroidea.
- Complicaciones de la cicatrización de las heridas
- Osteonecrosis Mandibular (OM)

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 la sección 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), lenvatinib con pembrolizumab en 406 pacientes con carcinoma de endometrio (Estudio Clínico 4), lenvatinib con everolimus en 62 pacientes con CCR (Estudio Clínico 3) y lenvatinib con pembrolizumab en 352 pacientes con CCR (Estudio Clínico 5). 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 serias. 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 1557 pacientes enrolados en ensayos aleatorizados, controlados de manera activa (Estudio Clínico 2; Estudio Clínico 3, Estudio Clínico 4 y Estudio Clínico 5) y un ensayo aleatorizado, controlado con placebo (Estudio Clínico 1). La mediana de duración de la exposición a lenvatinib en estos cinco estudios varió de 6 a 16 meses. Los datos demográficos y de exposición de cada población de estos 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 blancos, el 18% eran asiáticos, el 2% eran negros y el 4% eran hispanos/ latinos.

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con lenvatinib ($\geq 30\%$) de acuerdo al orden de frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución de 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%).

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

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

La Tabla 9 presenta las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib, que en pacientes que recibieron placebo en la fase doble ciego del estudio.

PROYECTO DE PROSPECTO
Tabla 9 - Reacciones Adversas que ocurrieron en pacientes con una diferencia entre grupos $\geq 5\%$ 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 (%)
Vascular				
Hipertensión ^a	73	44	16	4
Hipotensión	9	2	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	67	9	17	0
Nauseas	47	2	25	1
Estomatitis ^b	41	5	8	0
Vómitos	36	2	15	0
Dolor abdominal ^c	31	2	11	1
Constipación	29	0,4	15	1
Dolor Bucal ^d	25	1	2	0
Sequedad Bucal	17	0,4	8	0
Dispepsia	13	0,4	4	0
General				
Fatiga ^e	67	11	35	4
Edema periférico	21	0,4	8	0
Musculo esquelético y Tejido conectivo				
Artralgia/Mialgia ^f	62	5	28	3
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	54	7	18	1
Disminución del Peso	51	13	15	1
Deshidratación	9	2	2	1
Sistema nervioso				
Cefalea	38	3	11	1
Disgeusia	18	0	3	0
Mareos	15	0,4	9	0
Renal y Urinario				
Proteinuria	34	11	3	0
Piel y tejido Subcutáneo				
Eritrodiseesia palmo-plantar	32	3	1	0
Rash ^g	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				
Disfonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
Psiquiátrico				
Insomnio	12	0	3	0

PROYECTO DE PROSPECTO

Infecciones				
Infección del Tracto Urinario	11	1	5	0
Infección Dental y oral ^h	10	1	1	0
Cardíaco				
QT prolongado en el electrocardiograma	9	2	2	0

^aIncluidas hipertensión, crisis hipertensiva, incremento en la tensión arterial diastólica, incremento en la tensión arterial.

^bIncluidas estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera de boca e inflamación de la mucosa

^cIncluidas molestias abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal

^dincluidas dolor bucal, glosodinia y dolor bucofaríngeo.

^eIncluye astenia, fatiga y malestar general.

^fincluidas dolor del musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia y mialgia.

^gIncluidas rash macular, rash maculopapular, rash generalizado y rash cutáneo

^hIncluidas gingivitis, infección oral, parotitis, pericoronitis, periodontitis, sialoadenitis, absceso dental e Infección dental

Las reacciones adversas clínicamente importantes que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib que en aquellos que recibieron placebo, pero con incidencia <5% fueron embolia pulmonar (3% incluidos reportes fatales frente al 2%, respectivamente) y osteonecrosis mandibular (0,4% vs 0%, respectivamente).

Las 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 10.

Tabla 10—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 (%)
Bioquímica		
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
Hematología		
Trombocitopenia	2	0
^a Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio. ^b El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro. Lenvatinib (n=253 a 258), placebo (n=129 a 131).		

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

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 en Combinación con Pembrolizumab

La seguridad de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en el estudio 5. Los pacientes recibieron lenvatinib 20 mg vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas (n= 352), o lenvatinib 18 mg vía oral una vez al día en combinación con everolimus 5 mg oral una vez al día (n= 355), o sunitinib 50 mg vía oral una vez al día durante 4 semanas luego sin tratamiento durante 2 semanas (n= 340). La duración media de exposición para la terapia combinada con lenvatinib y pembrolizumab fue de 17 meses (rango: 0,1 a 39).

Ocurrieron reacciones adversas fatales en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, incluyendo paro cardio-respiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), y un caso (0,3%) de arritmia, hepatitis autoinmune, disnea, crisis hipertensiva, creatinina en sangre elevada, síndrome de disfunción orgánica múltiple, síndrome miasténico, miocarditis, nefritis, neumonitis, ruptura de aneurisma y hemorragia subaracnoidea.

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 51% de pacientes que recibían lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de pacientes fueron eventos hemorrágicos (5%), diarrea (4%), hipertensión (3%), infarto de miocardio (3%), neumonitis (3%), vómitos (3%), daño renal agudo (2%), insuficiencia de glándulas suprarrenales (2%), disnea (2%) y neumonía (2%).

La interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab, o ambos debido a una reacción adversa ocurrió en el 37% de pacientes; 26% sólo lenvatinib, 29% sólo pembrolizumab y 13% ambos fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que derivaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%), daño renal agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las interrupciones de dosis de lenvatinib, pembrolizumab o ambos debido a una reacción adversa ocurrieron en el 78% de pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab. Lenvatinib se discontinuó en el 73% de pacientes y ambos fármacos fueron discontinuados en el 39% de los pacientes. Se redujo la dosis de lenvatinib en el 69% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que derivaron en una reducción o interrupción de la dosis de lenvatinib fueron diarrea (26%), fatiga (18%), hipertensión (17%), proteinuria (13%), disminución del apetito (12%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%), náuseas (9%), estomatitis (9%), dolor musculoesquelético (8%), erupción (8%), lipasa elevada (7%), dolor abdominal (6%), vómitos (6%), ALT elevada (5%) y amilasa elevada (5%).

PROYECTO DE PROSPECTO

Las Tablas 11 y 12 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes tratados con lenvatinib y pembrolizumab en el Estudio Clínico 5.

Tabla 11: Reacciones Adversas en $\geq 20\%$ de pacientes con lenvatinib más pembrolizumab en el Estudio Clínico 5 (CCR)				
	Lenvatinib 20 mg en combinación con pembrolizumab 200 mg N=352		Sunitinib 50 mg N=340	
Reacciones Adversas	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga ^a	63	9	56	8
Gastrointestinal				
Diarrea ^b	62	10	50	6
Estomatitis ^c	43	2	43	2
Náuseas	36	2	33	1
Dolor abdominal ^d	27	2	18	1
Vómitos	26	3	20	1
Constipación	25	1	19	0
Tejido conectivo y músculo-esquelético				
Dolor musculoesquelético ^e	58	4	41	3
Endocrino				
Hipotiroidismo ^f	57	1	32	0
Vascular				
Hipertensión ^g	56	29	43	20
Eventos hemorrágicos ^h	27	5	26	4
Metabolismo				
Disminución del apetito ⁱ	41	4	31	1

PROYECTO DE PROSPECTO

Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^l	37	5	17	1
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^k	29	4	38	4
Respiratorio, torácico y del mediastino				
Disfonía	30	0	4	0
Renal y urinario				
Proteinuria ^l	30	8	13	3
Daño renal agudo ^m	21	5	16	2
Investigaciones				
Disminución de peso	30	8	9	0
Hepatobiliar				
Hepatotoxicidad ⁿ	25	9	21	5
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	23	1	16	1
a. Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar b. Incluye diarrea y gastroenteritis c. Incluye úlcera aftosa, dolor gingival, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, malestar bucal, ampollas de la mucosa bucal, dolor bucal, dolor orofaríngeo, inflamación faríngea y estomatitis d. Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, rigidez abdominal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico, dolor abdominal bajo, y dolor abdominal alto e. Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en las mamas, dolor de pecho músculo-esquelético, malestar músculo-esquelético, dolor músculo-esquelético, rigidez músculo-esquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor en extremidades y dolor en mandíbula. f. Incluye hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante de la tiroides e hipotiroidismo secundario g. Incluye hipertensión esencial, aumento de la presión sanguínea, aumento de la presión diastólica, hipertensión, crisis hipertensiva, retinopatía hipertensiva, y presión sanguínea lábil h. Incluye todos los términos para hemorragia. Términos de hemorragia que ocurrieron en 1 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento y que incluye: hemorragia anal, ruptura de aneurisma, ampolla de sangre, anemia por pérdida de sangre, presencia de sangre en orina, hematoma en el sitio del catéter, microhemorragia cerebral, hemorragia conjuntiva, contusión, diarrea hemorrágica, coagulación intravascular diseminada, equimosis, epistaxis, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastritis hemorrágica, sangrado gingival, hemorragia del tracto urinario, hemotórax, hematemesis, hematoma, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, mayor tendencia a tener moretones, hematoma en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia intra-abdominal, hemorragia gastrointestinal baja, Síndrome de Mallory-Weiss, melena, petequia, hemorragia rectal, hemorragia renal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia de intestino delgado, hemorragia en astillas, hematoma subcutáneo, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, púrpura trombocitopénica trombótica, tumor hemorrágico, hematoma traumático y hemorragia gastrointestinal alta i. Incluye disminución del apetito y pronta saciedad j. Incluye erupciones genitales, erupción en el sitio de la infusión, erupción en el pene, erupción perineal, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción pruriginosa, y erupción pustulosa k. Incluye eritema palmar, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar y eritema plantar l. Incluye hemoglobinuria, síndrome nefrótico, y proteinuria m. Incluye daño renal agudo, azotemia, aumento de creatinina en sangre, disminución del clearance renal de creatinina, hipercreatininemia, insuficiencia renal, disfunción renal, oliguria, disminución de la tasa de filtración glomerular y nefropatía tóxica n. Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, daño hepático inducido por el fármaco, enzima hepática elevada, daño hepático, función hepática anormal, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hepatitis inmuno-mediada, ensayo de la función hepática elevado, daño hepático, transaminasas elevadas y gamaglutamiltransferasa elevada.				

PROYECTO DE PROSPECTO

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<20%) que ocurrieron en pacientes que recibían lenvatinib/pembrolizumab fueron infarto de miocardio (3%) y angina pectoris (1%).

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio en ≥20% (todos los grados) de pacientes con lenvatinib más pembrolizumab en el Estudio Clínico 5 (CCR)

Anormalidad de laboratorio ^a	Lenvatinib 20 mg en combinación con pembrolizumab 200 mg		Sunitinib 50 mg	
	Todos los grados % ^b	Grados 3-4 % ^b	Todos los Grados % ^b	Grados 3-4% ^b
Química				
Hipertrigliceridemia	80	15	71	15
Hipercolesterolemia	64	5	43	1
Lipasa elevada	61	34	59	28
Creatinina elevada	61	5	61	2
Amilasa elevada	59	17	41	9
Aspartato aminotransferasa (AST) elevada	58	7	57	3
Hiperglucemia	55	7	48	3
Alanina aminotransferasa (ALT) elevada	52	7	49	4
Hiperkalemia	44	9	28	6
Hipoglucemia	44	2	27	1
Hiponatremia	41	12	28	9
Disminución de albumina	34	0,3	22	0
Fosfatasa alcalina elevada	32	4	32	1
Hipocalcemia	30	2	22	1
Hipofosfatemia	29	7	50	8
Hipomagnesemia	25	2	15	3
Creatinina fosfoquinasa elevada	24	6	36	5
Hipermagnesemia	23	2	22	3
Hipercalcemia	21	1	11	1
Hematología				
Linfopenia	54	9	66	15
Trombocitopenia	39	2	73	13
Anemia	38	3	66	8
Leucopenia	34	1	77	8
Neutropenia	31	4	72	16
a. Con al menos 1 grado de incremento desde el inicio b. El porcentaje de anormalidad de los análisis de laboratorio se base en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio inicial y al menos una medición post-inicial por cada parámetro. Lenvatinib/pembrolizumab (n=343 a 349) y sunitinib (n= 329 a 335).				

PROYECTO DE PROSPECTO

La elevación de ALT o AST de grado 3 y 4 se observó en el 9% de los pacientes. Se reportó ALT o AST elevada de grado ≥ 2 en 64 (18%) pacientes, de los cuales 20 (31%) recibió un equivalente a ≥ 40 mg diarios de prednisona oral. Se observó recurrencia de ALT o AST elevada de grado ≥ 2 con reintroducción del fármaco que recibían en 3 paciente que recibieron lenvatinib y en 10 pacientes que recibieron tanto lenvatinib como pembrolizumab.

Carcinoma de Células Renales

La seguridad de lenvatinib fue evaluada en el Estudio Clínico 3 en el que los pacientes con carcinoma de células renales avanzados o metástasis no resecables (CCR), se asignaron al azar (1:1:1) a 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). Estos datos también incluyen a pacientes en la fase de aumento de 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 ($\geq 30\%$) observadas en el grupo de pacientes tratados con lenvatinib y everolimus, en orden de frecuencia decreciente fueron diarrea, fatiga, artralgia/mialgia, disminución del apetito, vómitos, náuseas, estomatitis/inflamación oral, hipertensión, edema periférico, tos, dolor abdominal, disnea, rash, disminución de peso, eventos hemorrágicos y proteinuria. Las reacciones adversas severas más comunes fueron: insuficiencia renal (11%), deshidratación (10%), anemia (6%), trombocitopenia (5%), diarrea (5%), vómitos (5%) y disnea (5%).

Las reacciones adversas 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 discontinuación del tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 29% de los pacientes del grupo tratado con lenvatinib y everolimus.

La Tabla 13 presenta las reacciones adversas $> 15\%$ de los pacientes tratados con lenvatinib y 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 13.

PROYECTO DE PROSPECTO
Tabla 13: Reacciones Adversas que ocurrieron en >15% de pacientes tratados con lenvatinib y 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 (%)	Grados 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Endocrino				
Hipotiroidismo	24	0	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	81	19	34	2
Vómitos	48	7	12	0
Nauseas	45	5	16	0
Estomatitis/ Inflamación Oral ^a	44	2	50	4
Dolor Abdominal ^b	37	3	8	0
Dolor Bucal ^c	23	2	4	0
Dispepsia/Reflujo gástricoesófago	21	0	12	0
Constipación	16	0	18	0
General				
Fatiga ^d	73	18	40	2
Edema Periférico	42	2	20	0
Pirexia/ Incremento de la temperatura corporal	21	2	10	2
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	53	5	18	0
Disminución de peso	34	3	8	0
Músculo esquelético y Tejido Conectivo				
Artralgia/ Mialgia ^e	55	5	32	0
Dolor musculo esquelético de pecho	18	2	4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	19	2	10	2
Psiquiátrico				
Insomnio	16	2	2	0
Renal y Urinario				
Proteinuria / Proteína presente en orina	31	8	14	2
Evento de falla renal ^f	18	10	12	2
Respiratorio, torácico y mediastinal				
Tos	37	0	30	0
Disnea/ Disnea de esfuerzo	35	5	28	8
Disfonía	18	0	4	0
Piel y tejido subcutáneo				
Rash ^g	35	0	40	0
Vascular				

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

Hipertensión/incremento en la tensión arterial	42	13	10	2
Eventos Hemorrágicos ^h	32	6	26	2
a. Incluidas Estomatitis aftosa, Inflamación gingival, glositis y úlceras bucales. b. Incluidas molestias abdominales, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior. c. Incluidas dolor gingival, glosodinia, dolor orofaríngeo. d. Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar general. e. Incluidas artralgias, dolor de espalda, dolor de extremidades, dolor del músculo esquelético y mialgia f. 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 g. Incluidas eritema, rash eritematoso, erupción genital, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, erupción séptica h. Incluidas diarreas hemorrágicas, epistaxis, hemorragia gástrica, hemartrosis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia de labios, hematoma renal y hematocele escrotal				

En la tabla 14, se presentan las anomalías de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en el ≥3% de los pacientes en la rama de lenvatinib + everolimus.

Tabla 14 - Anormalidades de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en el ≥3 % de los paciente de la rama lenvatinib^{a, b} con e verolimus en el Estudio Clínico 3 (CCR)

Alteraciones del Laboratorio	Lenvatinib 18 mg con everolimus 5 mg	Everolimus 10 mg
	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Bioquímica		
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
Hematología		
Linfopenia	10	20
Anemia	8	16
Trombocitopenia	5	0

^aCon al menos, aumento de 1 grado desde el inicio.

^b El porcentaje de alteraciones de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una medición en la 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=30)

PROYECTO DE PROSPECTO

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de lenvatinib fue evaluada en el Estudio Clínico 2, en el que se aleatorizó (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 ≥ 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 blancos y 70% eran asiáticos.

Las reacciones adversas más comunes observadas en los pacientes tratados con lenvatinib ($\geq 20\%$) fueron, en orden decreciente, hipertensión, fatiga, diarrea, 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 serias 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 discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 20% del grupo de los pacientes tratados con lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que resultaron en la discontinuación de lenvatinib fueron fatiga (1%), encefalopatía hepática (2%), hiperbilirrubinemia (1%) y falla hepática (1%).

La Tabla 15 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 15.

PROYECTO DE PROSPECTO
Tabla 15: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron lenvatinib en el 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 (%)
Endocrino				
Hipotiroidismo ^a	21	0	3	0
Gastrointestinal				
Diarrea	39	4	46	4
Dolor Abdominal ^b	30	3	28	4
Náuseas	20	1	14	1
Vómitos	16	1	8	1
Constipación	16	1	11	0
Ascitis ^c	15	4	11	3
Estomatitis ^d	11	0,4	14	1
General				
Fatiga ^e	44	7	36	6
Pirexia ^f	15	0	14	0,2
Edema Periférico	14	1	7	0,2
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	34	5	27	1
Disminución de peso	31	8	22	3
Musculo esquelético y Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia ^g	31	1	20	2
Sistema Nervioso				
Cefalea	10	1	8	0
Renal y urinario				
Proteinuria ^h	26	6	12	2
Respiratorio, torácico y mediastinal				
Disfonía	24	0,2	12	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Eritrodisestesia palmo-plantar	27	3	52	11
Rash ⁱ	14	0	24	2
Vascular				
Hipertensión ^j	45	24	31	15
Eventos Hemorrágicos ^k	23	4	15	4

PROYECTO DE PROSPECTO

- ^a Incluidas hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en la sangre.
- ^b Incluidas molestias abdominales, dolor abdominal, sensibilidad abdominal, molestias epigástricas, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior.
- ^c Incluidas ascitis y ascitis maligna.
- ^d Incluidas úlceras aftosas, erosión gingival, ulceración gingival, glositis, úlceras bucales, ampollas en la mucosa bucal y estomatitis.
- ^e Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar general.
- ^f Incluidas aumento de temperatura del cuerpo, pirexia.
- ^g Incluidas artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidad, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, y mialgia
- ^h Incluidas proteinuria, incremento de proteínas en orina, presencia de proteínas en orina
- ⁱ Incluidas eritema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción prurítica, erupción pustulosa y erupciones
- ^j Incluidas incremento de la presión arterial diastólica, hipertensión e hipertensión ortostática
- ^k 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: epitaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia por varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal alta.

En la Tabla 16 se muestran los resultados anormales de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en $\geq 2\%$ de pacientes en el grupo con lenvatinib en el Estudio Clínico 2 (CHC).

Tabla 16: Anormalidades en laboratorio grado 3-4 que ocurrieron en $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con lenvatinib en el Estudio Clínico 2 (CHC)

Alteraciones del laboratorio	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
Bioquímica		
Incremento de GGT	17	20
Hiponatremia	15	9
Hiperbilirubinemia	13	10
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
Hematología		
Trombocitopenia	10	2

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

Linfopenia	8	9
Neutropenia	7	3
Anemia	4	5

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

^b El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una medición en la 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, randomizado (1:1), multicéntrico, en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado previamente tratadas con al menos un régimen de quimioterapia basada en platino en cualquier contexto, incluyendo las terapias neoadyuvante y adyuvante. Las pacientes con carcinoma de endometrio sin MSI-H o con dMMR, recibieron lenvatinib 20 mg vía oral una vez al día con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=342); o recibieron doxorubicina o paclitaxel (n=325).

Para pacientes con dMMR o sin MSI-H, la duración media del tratamiento en estudio fue de 7,2 meses (rango de 1 día a 26,8 meses) y la duración media de exposición a lenvatinib fue de 6,7 meses (rango: 1 día a 26,8 meses).

Ocurrieron reacciones adversas fatales entre estas pacientes en el 4,7% de aquellas tratadas con lenvatinib y pembrolizumab, incluyendo 2 casos de neumonía y 1 caso de los siguientes: daño renal agudo, infarto agudo de miocardio, colitis, disminución del apetito, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal inferior, obstrucción gastrointestinal maligna, síndrome de disfunción orgánica múltiple, síndrome mielodisplásico, embolismo pulmonar y disfunción ventricular derecha.

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 50% de estas pacientes que recibieron lenvatinib y pembrolizumab. Las reacciones adversas serias con una frecuencia $\geq 3\%$ fueron hipertensión (4,4%) e infección del tracto urinario (3,2%).

La discontinuación de lenvatinib debido a una reacción adversa ocurrió en el 26% de estas pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que derivaron en la discontinuación de lenvatinib fueron hipertensión (2%), astenia (1,8%), diarrea (1,2%), disminución del apetito (1,2%), proteinuria (1,2%) y vómitos (1,2%).

Reducciones de dosis de lenvatinib debido a reacciones adversas ocurrieron en el 67% de las pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que derivaron en una reducción de la dosis de lenvatinib fueron hipertensión (18%), diarrea (11%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (9%), proteinuria (7%), fatiga (7%), disminución del apetito (6%), astenia (5%) y disminución de peso (5%).

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

58% de estas pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que derivaron en la interrupción de lenvatinib fueron hipertensión (11%), diarrea (11%), proteinuria (6%), disminución del apetito (5%), vómitos (5%), alanina aminotransferasa elevada (3,5%), fatiga (3,5%), náusea (3,5%), dolor abdominal (2,9%), disminución de peso (2,6%), infección del tracto urinario (2,6%), aspartato aminotransferasa elevada (2,3%), astenia (2,3%), y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (2%).

Las Tablas 17 y 18 resumen las reacciones adversas y los resultados anormales de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron lenvatinib en el Estudio Clínico 4.

Tabla 17 - Reacciones Adversas en el $\geq 20\%$ de las pacientes tratadas con lenvatinib + pembrolizumab en el Estudio Clínico 4				
	Carcinoma de Endometrio (dMMR o sin MSI-H)			
	Lenvatinib 20 mg en combinación con pembrolizumab 200mg N=342		Doxorubicina o paclitaxel N=325	
Reacción Adversa	Todos los Grados^a (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados^a (%)	Grados 3-4 (%)
Endocrino				
Hipotiroidismo ^b	67	0,9	0,9	0
Vascular				
Hipertensión ^c	67	39	6	25
Eventos hemorrágicos ^d	25	2,6	15	0,9
General				
Fatiga ^e	58	11	54	6
Gastrointestinal				
Diarrea ^f	55	8	20	2,8
Náusea	49	2,9	47	1,5
Vómitos	37	2,3	21	2,2
Estomatitis ^g	35	2,6	26	1,2
Dolor abdominal ^h	34	2,6	21	1,2
Constipación	27	0	25	0,6
Tejido Conectivo y Músculo-esquelético				
Trastornos musculoesqueléticos ⁱ	53	5	27	0,6
Metabolismo				
Disminución del apetito ^j	44	7	21	0
Investigaciones				
Disminución de peso	34	10	6	0,3
Renal y Urinario				
Infección del tracto urinario ^l	31	5	13	1,2
Sistema Nervioso				
Cefalea	26	0,6	9	0,3
Respiratorio, Torácico y del Mediastino				
Disfonía	22	0	0,6	0
Piel y tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmo-plantar ^m	23	2,9	0,9	0

PROYECTO DE PROSPECTO

Erupción ⁿ	20	2,3	4,9	0
a. Graduado según NCI CTCAE v4.03 b. Incluye hipotiroidismo, hormona estimulante de tiroides en sangre elevada, tiroiditis, hipotiroidismo primario e hipotiroidismo secundario c. Incluye hipertensión, presión sanguínea elevada, crisis hipertensiva, hipertensión secundaria, presión sanguínea anormal, encefalopatía hipertensiva, y fluctuación de presión sanguínea d. Incluye epistaxis, hemorragia vaginal, hematuria, sangrado gingival, metrorragia, hemorragia rectal, contusión, hematoquesia, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntiva, hemorragia gastrointestinal, hemoptisis, hemorragia del tracto urinario, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia bucal, petequia, hemorragia uterina, hemorragia anal ampollas de sangre, hemorragia ocular, hematoma, hemorragia intracraneal, shock hemorrágico, hemorragia en el sitio de inyección, melena, púrpura, hemorragia en el sitio de la estoma, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia de herida, sangre presente en orina, sangrado coital, equimosis, hematemesis, hemorragia subcutánea, hematoma hepático, moretón en sitio de inyección, hemorragia intestinal, hemorragia laríngea, hemorragia pulmonar, hematoma subdural hemorragia umbilical y moretón en el sitio de punción e. Incluye fatiga, astenia, malestar y letargo f. Incluye diarrea y gastroenteritis g. Incluye estomatitis, inflamación de la mucosa, dolor orofaríngeo, úlcera aftosa, ulceración bucal, queilitis, eritema de la mucosa bucal, y ulceración de lengua h. Incluye dolor abdominal, dolor de abdomen superior, dolor de abdomen inferior, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, sensibilidad abdominal y malestar epigástrico. i. Incluye artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor óseo, dolor de cuello, dolor músculo-esquelético, artritis, dolor de pecho músculo-esquelético, rigidez músculo-esquelética, dolor de pecho no-cardíaco, dolor mandibular. j. Incluye disminución del apetito y pronta saciedad k. Incluye proteinuria, presencia de proteína en orina, hemoglobinuria l. Incluye infección del tracto urinario, cistitis y pielonefritis m. Incluye síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema palmar, eritema plantar, y reacción en la piel n. Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción pustular, erupción papular, erupción vesicular y erupción en el sitio de aplicación				

Tabla 18: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal, que ocurrieron en $\geq 20\%$ (todos los grados) o $\geq 3\%$ (grados 3-4) de los p pacientes tratados con lenvatinib + pembrolizumab en el Estudio Clínico 4.

PROYECTO DE PROSPECTO

	Carcinoma de endometrio (no MSI-H o dMMR)			
	Lenvatinib 20 mg en combinación con Pembrolizumab 200 mg N=342		Doxorubicina o Paclitaxel N=325	
Análisis de Laboratorio^b	Todos los Grados^c %	Grados 3-4^b	Todos los Grados^c %	Grados 3-4 % ^b
Química				
Hipertrigliceridemia	70	6	45	1,7
Hipoalbuminemia	60	2,7	42	1,6
Aspartato aminotransferasa elevada	58	9	23	1,6
Hiperglucemia	58	8	45	4,4
Hipomagnesemia	53	6	32	3,8
Alanina aminotransferasa elevada	55	9	21	1,2
Hipercolesterolemia	53	3,2	23	0,7
Hiponatremia	46	15	28	7
Fosfatasa alcalina elevada	43	4,7	18	0,9
Hipocalcemia	40	4,7	21	1,7
Lipasa elevada	36	14	13	3,9
Creatinina elevada	35	4,7	18	1,9
Hipopotasemia	34	10	24	5
Hipofosfatemia	26	8	17	3,2
Amilasa elevada	25	7	8	1
Hiperpotasemia	23	2,4	12	1,2
Creatinina cinasa elevada	19	3,7	7	0
Bilirrubina elevada	18	3,6	6	1,6
Hematología				
Linfopenia	50	16	65	20
Trombocitopenia	50	8	30	4,7
Anemia	49	8	84	14
Leucopenia	43	3,5	83	43
Neutropenia	31	6	76	58

- Con al menos 1 grado de incremento desde el inicio
- El porcentaje de anomalía de los análisis de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio inicial y al menos una medición post-inicial por cada parámetro. Lenvatinib/pembrolizumab (rango: 312 a 404 pacientes) y doxorubicina o paclitaxel (280 a 380)
- Graduado según NCI CTCAE v4.03

PROYECTO DE PROSPECTO

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 tamaño incierto, 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: alteración de la cicatrización de heridas

Hepatobiliares: colecistitis

Renal y urinario: síndrome nefrótico

Vascular: aneurismas, disecciones y rupturas arteriales (incluye aórtica)

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas en esta sección se basan en los datos de seguridad tanto de los pacientes con CDT como de los pacientes con CHC. El perfil de seguridad de lenvatinib como terapia combinada se basa en los datos de pacientes con CE tratados con lenvatinib en combinación con pembrolizumab.

La tabla 19 enumera las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en CDT, CHC y CE, y notificadas durante el uso poscomercialización de lenvatinib. La categoría de la frecuencia de las reacciones adversas representan la estimación de frecuencia más conservadora de las poblaciones individuales. Las reacciones adversas conocidas de lenvatinib o de un componente individual de la terapia combinada pueden aparecer durante la administración del tratamiento combinado con estos fármacos, incluso aunque las reacciones no hayan sido notificadas en los estudios clínicos del tratamiento combinado.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 19. Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib^s		
Clasificación por órganos y sistemas (Terminología de MedDRA)	Monoterapia con lenvatinib	Combinación con pembrolizumab
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección de las vías urinarias	Infección de las vías urinarias
Poco frecuentes	Absceso perineal	Absceso perineal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Trombocitopenia ^a ‡ Linfopenia ^{a, †} Leucopenia ^{a, †} Neutropenia ^{a, †}	Trombocitopenia ^a ‡ Linfopenia ^{a, †} Leucopenia ^{a, †} Neutropenia ^{a, †} Anemia

PROYECTO DE PROSPECTO

Poco frecuentes	Infarto esplénico	
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes	Hipotiroidismo Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre ^{*,‡}	Hipotiroidismo Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre [*] Hipertiroidismo
Frecuentes		Insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Hipocalcemia ^{*, †} Hipopotasemia [†] Hipercolesterolemia ^{b, †} Hipomagnesemia ^{b, †} Pérdida de peso Apetito disminuido	Hipocalcemia ^{*, †} Hipopotasemia [†] Hipercolesterolemia ^{b, †} Hipomagnesemia ^{b, †} Pérdida de peso Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	
Frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Mareos Cefalea Disgeusia	Mareos Cefalea Disgeusia
Frecuentes	Accidente cerebrovascular [†]	
Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico transitorio	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Accidente cerebrovascular [†] Monoparesia Accidente isquémico transitorio
Trastornos cardiacos		
Frecuentes	Infarto de miocardio ^{c, †} Insuficiencia cardíaca Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Poco frecuentes		Infarto de miocardio ^{c, †} Insuficiencia cardíaca Disminución de la fracción de eyección
Trastornos vasculares		
Muy frecuentes	Hemorragia ^{d, *, †} Hipertensión arterial ^{e, *} Hipotensión arterial	Hemorragia ^{d, *, †} Hipertensión arterial ^{e, *}
Frecuencia no conocida	Aneurisma y disección aórtica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Disfonía	RE-2024-20297808-APN-DTD#JGM Disfonía
Frecuentes	Embolia pulmonar [†]	Embolia pulmonar [†]
Poco frecuentes	Neumotórax	Neumotórax
Trastornos gastrointestinales		

PROYECTO DE PROSPECTO

Muy frecuentes	Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal ^f Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^g Dolor bucal ^h Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca Aumento de la lipasa [‡] Aumento de la amilasa [‡]	Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal ^f Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^g Dolor bucal ^h Estreñimiento Sequedad de boca Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa [‡]
Frecuentes	Fístula anal Meteorismo	Pancreatitis ⁱ Meteorismo Dispepsia Colitis
Poco frecuentes	Pancreatitis ⁱ Colitis	Fístula anal
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre ^{j,* , ‡} Hipoalbuminemia ^{i,* , ‡} Aumento de la alanina aminotransferasa ^{*, ‡} Aumento de la aspartato aminotransferasa ^{*, ‡} Aumento de la fosfatasa alcalina sérica [‡] Aumento de la γ -glutamil-transferasa [‡]	Aumento de bilirrubina en sangre ^{j,* , ‡} Hipoalbuminemia ^{i,* , ‡} Aumento de la alanina aminotransferasa ^{*, ‡} Aumento de la aspartato aminotransferasa ^{*, ‡} Aumento de la fosfatasa alcalina sérica [‡]
Frecuentes	Insuficiencia hepática ^{k,* , ‡} Encefalopatía hepática ^{i,* , ‡} Función hepática anormal Colecistitis	Colecistitis Función hepática anormal Aumento de la γ -glutamil-transferasa
Poco frecuentes	Lesión hepatocelular/hepatitis ^m	Insuficiencia hepática ^{k,* , ‡} Encefalopatía hepática ^{i,* , ‡} Lesión hepatocelular/hepatitis ^m
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Rash cutáneo Alopecia	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Rash cutáneo
Frecuentes	Hiperqueratosis	Alopecia
Poco frecuentes		Hiperqueratosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético
Frecuentes		Dolor musculoesquelético

PROYECTO DE PROSPECTO

Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular	
Trastornos renales y urinarios		
Muy frecuentes	Proteinuria* Aumento de creatinina sérica [‡]	Proteinuria* Aumento de creatinina sérica [‡]
Frecuentes	Casos de insuficiencia renal ^{n,*†} Disfunción renal* Aumento de urea sérica	Casos de insuficiencia renal ^{n,*†}
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico	Disfunción renal* Aumento de urea sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Fatiga Astenia Edema periférico	Fatiga Astenia Edema periférico
Frecuentes	Malestar	Malestar
Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización	Alteración de la cicatrización
Frecuencia desconocida	Fístula no gastrointestinal ^o	

§: Las frecuencias de las reacciones adversas de la Tabla 19 no se pueden atribuir íntegramente al tratamiento con lenvatinib, pueden verse afectadas por enfermedades subyacentes u otros fármacos utilizados de forma combinada.

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

†: Incluye casos con un desenlace mortal.

‡: Frecuencias basadas en datos de laboratorio.

Se han combinado los siguientes términos:

a: La trombocitopenia incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas. La neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. La leucopenia incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido. La linfopenia incluye linfopenia y recuento de linfocitos disminuido.

b: La hipomagnesemia incluye: hipomagnesemia y disminución de los niveles de magnesio en sangre. La hipercolesterolemia incluye: hipercolesterolemia y aumento de los niveles de colesterol en sangre.

c: El infarto de miocardio incluye: infarto de miocardio e infarto de miocardio agudo. d: Incluye todos los términos de hemorragia.

Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CDT fueron: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma y hemorragia vaginal.

Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CHC fueron: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia de varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia de boca, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal superior.

El término de hemorragia que ocurrió en 5 o más sujetos con CE fue: hemorragia vaginal.

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

f: El dolor abdominal y gastrointestinal incluye: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor a la palpación del abdomen, molestia epigástrica y dolor gastrointestinal.

g: La inflamación bucal incluye: estomatitis aftosa, úlcera aftosa, erosión gingival, ulceración gingival, ampollas en la mucosa oral, estomatitis, glositis, ulceración de la boca e inflamación de la mucosa.

h: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia, dolor gingival, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo y molestia de lengua.

i: La pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda.

j: La hiperbilirrubinemia incluye: hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, ictericia y aumento de bilirrubina conjugada. La hipoalbuminemia incluye hipoalbuminemia y disminución de albúmina en sangre.

k: La insuficiencia hepática incluye: insuficiencia hepática, fallo hepático agudo e insuficiencia hepática crónica. l: La encefalopatía hepática incluye: encefalopatía hepática, coma hepático, encefalopatía metabólica y encefalopatía.

m: La lesión hepatocelular y la hepatitis incluyen: lesión hepática medicamentosa, esteatosis hepática y lesión hepática colestásica.

n: Los casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, lesión de riñón aguda y necrosis tubular renal.

o: La fístula no gastrointestinal incluye casos de fístulas que se dan fuera del estómago y los intestinos, como fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino).

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE PROSPECTO

SOBREDOSIS

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, 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 Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801- 7767
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362- 6063 int 6217

CONSERVACIÓN

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

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

Fecha última revisión: Marzo 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-18938746- VARIFARMA - Prospectos - Certificado N58.904

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.09 13:19:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.09 13:19:20 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
LENVATIB LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas duras

Lea 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, consulte a 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 personas con ciertos tipos de cáncer.

Se utiliza para tratar el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) un tipo de cáncer de tiroides que ya no puede tratarse con yodo radiactivo y está en progresión.

Se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer de riñón llamado carcinoma de células renales (CCR) avanzado: en combinación con el medicamento everolimus cuando otros tratamientos contra el cáncer (los llamados tratamientos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) no han ayudado a detener la enfermedad. Además, se utiliza junto con el medicamento pembrolizumab como primer tratamiento cuando su cáncer de riñón se ha esparcido o no puede extirparse por cirugía.

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:

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- sin inestabilidad 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), incluyendo derrame cerebral, ataque cardíaco o problemas en la visión
- Presenta o ha presentado trastornos en el hígado o el riñón
- 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 por nacer.
- Presenta un historial de conductos anormales (conocido como fístula) entre diferentes órganos del cuerpo o desde un órgano hacia la piel
- Tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de vaso sanguíneo
- Tiene una cirugía planificada, un procedimiento dental, o ha tenido una cirugía reciente. Usted debe dejar de tomar LENVATIB por al menos 1 semana antes de una cirugía planificada
- Está tomando o ha tomado un medicamento para la osteoporosis

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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 su glándula tiroideas. 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. Informe especialmente a su médico si está tomando o ha tomado un medicamento para la osteoporosis. Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico.

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.

Su médico deberá realizarle un test de embarazo antes de que usted comience el tratamiento con LENVATIB.

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 y por lo menos 1 semana después de la última dosis. Esto se debe a que no se sabe si el medicamento pasa a la leche materna.

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.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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 si usted presenta efectos secundarios.

Cantidad a tomar

Para cáncer de células renales

Previamente tratado: 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.

Como primer tratamiento: la dosis diaria recomendada de LENVATIB es de 20 mg (dos cápsulas de 10 mg) oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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 iniciar 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.

No triture ni mastique las cápsulas de LENVATIB.

Tome las cápsulas diariamente a aproximadamente la misma hora.

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Si no puede tragar las cápsulas de LENVATIB enteras, las cápsulas pueden mezclarse con agua o jugo de manzana y tomarse por vía oral, o mezclarse con agua y administrarse a través de una sonda de alimentación.

Use un vasito para medir aproximadamente una cucharada de agua o jugo de manzana (3 ml) y colocar esa medida en un vaso pequeño (aproximadamente 20 ml de capacidad).

Coloque las cápsulas de LENVATIB (hasta 5 cápsulas) en el vaso pequeño sin romperlas ni aplastarlas.

Deje las cápsulas en el líquido durante al menos 10 minutos hasta que la cubierta de la cápsula (superficie exterior) se disuelva por completo. Revuelva el contenido del vaso durante al menos 3 minutos hasta que las cápsulas se disuelvan por completo.

Beba la mezcla. Después de beber, enjuague el vaso con una pequeña cantidad de agua adicional o jugo de manzana y trague el líquido. Repita este paso al menos una vez y hasta que no pueda ver nada de la mezcla de LENVATIB que queda en el vaso para asegurarse de que se ha tomado todo el medicamento.

Si necesita 6 cápsulas para su dosis diaria, siga las instrucciones anteriores utilizando 3 cápsulas cada vez.

Cómo administrar LENVATIB a través de una sonda de alimentación:

LENVATIB debe administrarse en sondas de alimentación de al menos 5 French de diámetro (sonda de cloruro de polivinilo o poliuretano) y de al menos 6 French de diámetro (sonda de silicona).

Coloque su dosis diaria, hasta 5 cápsulas, en una jeringa (20 mL de capacidad). Añada 3 ml de agua a la jeringa. Espere 10 minutos a que la cubierta de la cápsula (superficie exterior) se disuelva por completo y, a continuación, remueva o agite la mezcla durante 3 minutos hasta que las cápsulas se disuelvan por completo. No romper ni aplastar las cápsulas. Administrar la mezcla a través de una sonda de alimentación. A continuación, tape la jeringa y retire el émbolo. Utilice una segunda jeringa y añada 2 ml adicionales de líquido a la jeringa. Remover o agitar y administrar la mezcla en la sonda de alimentación. Repita este paso al menos una vez y hasta que no pueda ver nada de la mezcla de LENVATIB que queda en la jeringa para asegurarse de que se ha tomado todo el medicamento.

Si necesita 6 cápsulas para su dosis diaria, siga las instrucciones anteriores utilizando 3 cápsulas cada vez.

La mezcla de LENVATIB puede almacenarse en un recipiente tapado en la heladera a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) durante un máximo de 24 horas. Desechar la mezcla de LENVATIB si no se utiliza en las 24 horas siguientes a la mezcla.

Tiempo de toma de LENVATIB

Por lo general usted va a continuar con la ingesta de este medicamento en tanto y cuanto usted observe mejorías. Si toma una cantidad mayor de LENVATIB de la que debiera comuníquese de inmediato con su médico. Lleve el envase original con usted. RE-2034-09297806-01-EN DTD#JGM

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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 debe 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, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los tengan. LENVATIB puede causar efectos adversos graves.

Consulte 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. Consulte a su médico de inmediato si presenta síntomas de problemas cardíacos, como dificultad al respirar o hinchazón de los tobillos.
- **problemas 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
- **aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro** de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- **problemas de hígado.** LENVATIB puede causar problemas de hígado que pueden provocar falla hepática y muerte. Su médico revisará su función hepática antes y durante el tratamiento con LENVATIB. Consulte 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 (heces) de color claro
 - somnolencia, confusión o pérdida de conciencia

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- **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, consulte a su médico qué medicamentos puede tomar para tratar su diarrea. Es importante beber mucha agua cuando tiene diarrea. Consulte a su médico o concorra a 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 (fistula).** 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 electrocardiograma (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 (SLPR).** Consulte 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. Consulte a su médico si presenta signos o síntomas de sangrado durante el tratamiento con LENVATIB, que incluyen:
 - sangrado de nariz grave y persistente
 - vómitos con sangre
 - heces rojas o negras (parecidas a 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. Debe dejar de tomar LENVATIB por lo menos 1 semana antes de la cirugía planificada. LENVATIB se debe suspender hasta que su herida sane. Su médico debe informarle cuándo usted puede volver a comenzar el tratamiento con LENVATIB después de la cirugía.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

• **problemas severos del hueso de la mandíbula (osteonecrosis).** Han ocurrido casos severos de problemas en el hueso de la mandíbula en algunas personas que toman LENVATIB. Algunos factores de riesgo tales como tomar medicamentos con bisfosfonatos o el medicamento denosumab, tener enfermedad dental o un procedimiento dental invasivo pueden aumentar el riesgo de complicaciones en el hueso de la mandíbula. Su médico debe examinar su boca antes que usted comience y durante el tratamiento con LENVATIB. Informe a su dentista de que usted está tomando LENVATIB. Es importante que usted adopte una práctica de buen cuidado de su boca durante el tratamiento con LENVATIB. Consulte a su médico de inmediato si tiene signos o síntomas de problemas de hueso mandibular durante el tratamiento con LENVATIB, esto incluye dolor de mandíbula, dolor dental o llagas en sus encías. Informe a su médico si planifica tener un procedimiento dental antes o durante el tratamiento con LENVATIB. Usted debe evitar someterse a procedimientos dentales invasivos, de ser posible, durante el tratamiento con LENVATIB. Interrumpir la toma de medicamentos con bisfosfonatos antes de un procedimiento dental invasivo puede ayudar a disminuir el riesgo de padecer estos problemas de mandíbula.

○ Usted debe interrumpir la toma de LENVATIB por lo menos 1 semana antes de una cirugía dental planificada o de procedimientos dentales invasivos.

○ Su médico le debe informar cuando usted puede comenzar a tomar LENVATIB nuevamente después de los procedimientos.

Comuníquese en forma inmediata con su médico si observa alguno de los efectos adversos descritos 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 cuando se administra con everolimus incluyen:

- cansancio
- dolor articular y muscular
- disminución del apetito
- vómitos
- náuseas
- llagas bucales
- hinchazón en brazos y piernas
- tos
- dolor de estómago (abdomen)

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- 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 cuando se administra con pembrolizumab, incluyen:

- aumento de la presión sanguínea
- cansancio
- diarrea
- 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
- erupción cutánea, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en manos y pies
- dificultad al respirar
- erupción cutánea
- dolor de cabeza
- dolor en el tórax provocado por una filtración de aire del pulmón a la cavidad torácica que impide que los pulmones se inflen.
- reducción de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales.
- proteínas en la orina (proteinuria)

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

Es posible que su médico necesite reducir su dosis de LENVATIB, retrasar o interrumpir completamente el tratamiento si presenta determinados efectos secundarios

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LENVATIB. **LENVATIB** 2024-29297808-APN-DTD#JGM

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Informe de efectos adversos

Si tiene alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico. Esto 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.anrnat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

Sobredosificación

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

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 a usar, no las ponga en aguas residuales o basura doméstica. Pregúntele a su médico como deshacerse del medicamento que no necesita. Esto 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 LEVATIB

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

4 rmg 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.

RE-2024-29297808-APN-DTD#JGM

Presentación: envases conteniendo 30 cápsulas en blíster.



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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 A.Gosis- Farmacéutica

Fecha última revisión: Marzo 2024

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 20.03.2024 11:26:52

RE:3031-20207809-APN-DT051GM
Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 20.03.2024 11:27:55



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-18938746- VARIFARMA - inf pacientes - Certificado N58.904

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.09 13:20:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.09 13:20:28 -03:00