



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-110366456-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-110366456-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENVIMA / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENVATINIB 10 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg) – 30 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg); aprobado por Certificado N° 58.963.

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 BIOTOSCANA FARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LENVIMA / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENVATINIB 10 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg) – 30 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg); el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-39644025-APN-DERM#ANMAT; y la nueva información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-39644408-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.963 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-2023-110366456-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lenvima®
Lenvatinib
Cápsulas duras 4 mg – 10 mg
Vía oral

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

FÓRMULA CUALITATIVA:

Cada cápsula dura de 4 mg contiene:

Lenvatinib 4 mg
(como Lenvatinib mesilato 4,9 mg)

Excipientes:

Contenido de la cápsula: Carbonato de calcio, Manitol, Celulosa microcristalina (Avicel PH 101), Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, Celulosa microcristalina (Avicel PH 102), Talco.

Cubierta de la cápsula: Hipromelosa.

Cada cápsula dura de 10 mg contiene:

Lenvatinib 10 mg
(como Lenvatinib mesilato 12,25 mg)

Excipientes:

Contenido de la cápsula: Carbonato de calcio, Manitol, Celulosa microcristalina (Avicel PH 101), Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102), Talco.

Cubierta de la cápsula: Hipromelosa.

1) ¿QUÉ ES Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

Lenvima® (Lenvatinib) es un medicamento que contiene el principio activo Lenvatinib.

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

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

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) cuando no se puede extirpar mediante cirugía.

Se desconoce si Lenvima® (Lenvatinib) es seguro y eficaz en niños.

RE-2024-27463137-APN-DTD#JGM



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

2) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR LENVIMA® (LENVATINIB) Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

No tome Lenvima® (Lenvatinib):

- Si es alérgico al Lenvatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Lenvima® (Lenvatinib)?

Antes de tomar Lenvima® (Lenvatinib), dígame a su médico si usted:

- Tiene presión sanguínea alta.
- Tiene problemas de corazón.
- Tiene antecedentes de coágulos de sangre en las arterias (tipo de vaso sanguíneo), incluidos accidentes cerebrovasculares, ataques al corazón o cambios en la visión.
- Tiene o ha tenido problemas en el hígado o riñones.
- Tiene antecedentes de un desgarro (perforación) en el estómago o el intestino, o una conexión anormal entre dos o más partes del cuerpo (fístula).
- Tiene dolor de cabeza, convulsiones o problemas de visión.
- Tiene problemas de sangrado.
- Planea someterse a alguna cirugía, procedimiento dental o ha tenido una cirugía reciente. Consulte con su médico ya que usted deberá dejar de tomar Lenvima® (Lenvatinib) al menos 1 semana previa a la cirugía planeada.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Lenvima® (Lenvatinib) puede causar daño al bebé por nacer.
 - **Mujeres en edad fértil:**
 - Su médico le hará un test de embarazo antes de iniciar su tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib).
 - Ud. debería utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) y hasta por lo menos 30 días después de la última dosis de Lenvima® (Lenvatinib). Consulte con su médico cuál es el método anticonceptivo más adecuado para usted. Avise a su médico inmediatamente si queda embarazada o cree haber quedado embarazada durante su tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib).
- Está amamantando o planea amamantar. No se conoce si Lenvima® (Lenvatinib) pasa a la leche materna. No amamante durante su tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) y hasta por lo menos 1 mes después de la última dosis.
- Tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Tiene otro problema de salud.

¿Puedo tomar Lenvima® (Lenvatinib) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas

Especialmente, informe a su médico si está tomando o ha tomado, algún medicamento para la osteoporosis. Prepare una lista con todos los medicamentos que está tomando y muéstresela a su médico cada vez que empiece a tomar un nuevo medicamento.

3) ¿CÓMO DEBO TOMAR LENVIMA® (LENVATINIB)?

- Tome Lenvima® (Lenvatinib) exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica le dirá cuánto Lenvima® (Lenvatinib) debe tomar y cuándo tomarlo. Es posible que su proveedor de atención médica deba reducir su dosis de Lenvima® (Lenvatinib), o retrasar o suspender por completo el tratamiento si tiene ciertos efectos secundarios.
- Tome Lenvima® (Lenvatinib) 1 vez al día a la misma hora, con o sin alimentos.
- Si olvida una dosis de Lenvima® (Lenvatinib), tómela tan pronto como lo recuerde. Si faltan menos de 12 horas hasta su próxima dosis, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Trague las cápsulas de Lenvima® (Lenvatinib) enteras. No triture ni mastigue las cápsulas de Lenvima®

RE-2024-27463137-APN-DTD#JGM



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

(Lenvatinib).

- Si no puede tragar las cápsulas de Lenvima® (Lenvatinib) enteras, las cápsulas de Lenvima® (Lenvatinib) 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.

Si Ud. no puede tragar las cápsulas duras de Lenvima® (Lenvatinib) enteras:

- Coloque su dosis diaria, hasta 5 cápsulas, en un recipiente pequeño o jeringa oral (aproximadamente 20 mL de capacidad).
- Añada 3 ml de agua o jugo de manzana al recipiente o a la jeringa oral. 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 hayan disuelto por completo. No rompa ni triture las cápsulas.
- Beber la mezcla líquida o utilizar una jeringa oral para tomarla directamente en la boca.
- A continuación, con una segunda jeringa, añada 2 ml adicionales de líquido al recipiente o a la jeringa oral (tape la primera jeringa oral antes de añadir el agua adicional) y, a continuación, agite y tome la mezcla líquida. Repita este paso al menos una vez y hasta que no pueda ver nada de la mezcla de Lenvima® (Lenvatinib) que queda en el envase o en la jeringa oral 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 Lenvima® (Lenvatinib) a través de una sonda de alimentación:

- Lenvima® (Lenvatinib) 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 hayan disuelto 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. Utilizar una segunda jeringa y añadir 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 Lenvima® (Lenvatinib) 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 Lenvima® (Lenvatinib) puede conservarse en un recipiente tapado en el frigorífico entre 2°C y 8°C durante un máximo de 24 horas. Deseche la mezcla de Lenvima® (Lenvatinib) si no la utiliza en las 24 horas siguientes a su mezcla.
- Si toma demasiada cantidad de Lenvima® (Lenvatinib), llame a su médico o acuda inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de Lenvima® (Lenvatinib), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**
- **Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

4) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER LENVIMA® (LENVATINIB)?

Lenvima® (Lenvatinib) puede causar reacciones adversas graves, incluyendo:

Presión sanguínea alta (hipertensión): La presión sanguínea alta es una reacción adversa común y puede ser grave. Ud. debe controlar su presión sanguínea antes de comenzar su tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib). Su médico chequeará su presión sanguínea frecuentemente durante su tratamiento. Si Ud. desarrolla algún problema de presión sanguínea, su médico podrá prescribirle una medicación para tratar su presión sanguínea.

Problemas de corazón: Lenvima® (Lenvatinib) puede causar problemas de corazón graves, que pueden llevar a la muerte. Comuníquese de inmediato con su médico si tiene síntomas de problemas de corazón, dificultad para respirar o hinchazón en los tobillos.

RE-2024-27463137-APN-DTD#JGM



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

Problemas de coágulos en sus vasos sanguíneos (arterias): Concurra a Urgencias Médicas de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Severo dolor en el pecho, o presión en el pecho.
- Dolor en los brazos, espalda, pecho o mandíbula.
- Dificultad para respirar.
- Entumecimiento o debilidad en un lado de su cuerpo.
- Problemas para hablar.
- Dolor severo de cabeza repentino.
- Cambios en la visión repentinos.

Problemas en el hígado: Lenvima® (Lenvatinib) puede causar problemas en el hígado que pueden causar falla hepática o muerte. Su médico chequeará la función de su hígado antes y durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib). Avise a su médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas:

- Su piel, o la parte blanca del ojo se vuelve de color amarillo (ictericia).
- Orina oscura (del color del té).
- Deposiciones (heces) de color claro.
- Sensación de somnolencia, confusión o pérdida del conocimiento.

Problemas en los riñones: Insuficiencia renal, que puede conducir a la muerte, ha ocurrido con el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib). Su médico le hará análisis de sangre para chequear sus riñones.

Proteína aumentada en orina (proteinuria): La proteinuria es una reacción adversa común a Lenvima® (Lenvatinib) y puede ser grave. Su médico chequeará la proteína en su orina antes y durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib).

Diarrea: La diarrea es una reacción adversa común a Lenvima® (Lenvatinib) y puede ser grave. Si Ud. tiene diarrea, consulte con su médico los medicamentos que puede tomar para controlar su diarrea. Es importante tomar más agua cuando tenga diarrea. Avise a su médico o concurra a Urgencias Médicas si Ud. no puede tomar líquido suficiente y su diarrea no puede ser controlada.

Perforación en la pared de su estómago o intestinos (perforación) o una conexión anormal entre dos o más partes del cuerpo (fístula): Concurra de inmediato a Urgencias Médicas si Ud. tiene severo dolor de estómago (abdomen).

Cambios en la actividad eléctrica del corazón, llamada "prolongación QT": La prolongación del intervalo QT puede causar latidos cardíacos irregulares que pueden poner en peligro la vida. Su médico le hará análisis de sangre antes y durante su tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) para verificar los niveles de potasio, magnesio y calcio en su sangre, y puede verificar la actividad eléctrica de su corazón con un ECG.

Bajos niveles de calcio en sangre (hipocalcemia): Su médico chequeará sus niveles de calcio en sangre durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) y puede indicarle la toma de suplemento de calcio si sus niveles de calcio son bajos.

Una condición llamada síndrome de oculoencefalopatía Posterior reversible (OEPS): Póngase en contacto con su médico de inmediato si Ud. tiene dolor de cabeza severo, convulsiones, debilidad, confusión, o ceguera, o cambios en la visión.

Sangrado: Lenvima® (Lenvatinib) puede causar problemas graves de sangrado que pueden llevar a la muerte. Avise a su médico si Ud. tiene algún signo o síntoma de sangrado durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib), incluyendo:

- Sangrado de nariz severo y persistente
- Vómitos de sangre
- Heces rojas o negras (parecidas al alquitrán)
- Sangre en orina
- Tos con sangre o coágulos de sangre
- Sangrado vaginal intenso o de nueva aparición

Cambio en los niveles de hormona tiroideas: Su médico chequeará sus niveles de hormona tiroideas al comienzo y luego cada mes durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib).

RE-2024-27463137-APN-DTD#JGM



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

Problemas para la cicatrización de heridas: Pueden ocurrir problemas para la cicatrización de heridas en algunas personas que toman Lenvima® (Lenvatinib). Avise a su médico si planea tener alguna cirugía antes o durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib):

- Ud. debería dejar de tomar Lenvima® (Lenvatinib) al menos 1 semana antes de la cirugía programada.
- Su médico le indicará cuándo puede seguir tomando Lenvima® (Lenvatinib) después de la cirugía.

Problemas graves de mandíbula (osteonecrosis): Han ocurrido problemas de mandíbula graves en algunas personas que toman Lenvima® (Lenvatinib). Ciertos factores de riesgo, como tomar bisfosfonato o el medicamento denosumab, tener una enfermedad dental o un procedimiento dental, invasivo pueden aumentar su riesgo de tener problemas en la mandíbula. Su médico debe examinar su boca antes de comenzar y durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib). Dígale a su dentista que está tomando Lenvima® (Lenvatinib). Es importante que practique un buen cuidado bucal durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib). Informe a su médico de inmediato si presenta signos o síntomas de problemas en la mandíbula durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib), como dolor en la mandíbula, dolor de muelas o llagas en las encías. Informe a su médico si planea someterse a algún procedimiento dental antes o durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib). De lo posible y durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib), debe evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Dejar de tomar bisfosfonatos antes de un procedimiento dental invasivo puede ayudar a disminuir el riesgo de tener estos problemas en la mandíbula.

- Debe dejar de tomar Lenvima® (Lenvatinib) al menos 1 semana antes de una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos.
- Su médico debe informarle cuándo puede comenzar a tomar Lenvima® (Lenvatinib) nuevamente después de los procedimientos dentales.

Las reacciones adversas más comunes de Lenvima® (Lenvatinib) en personas tratadas por cáncer tiroides incluyen:

- Cansancio
- Dolor muscular y en las articulaciones
- Disminución del apetito
- Pérdida de peso corporal
- Náuseas
- Ulceras en la boca
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Sarpullido (rash), enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en manos y pies
- Dolor de estómago (abdomen)
- Ronquera

Las reacciones adversas más comunes de Lenvima® (Lenvatinib) cuando se administra con Everolimus incluyen:

- Cansancio
- Dolor muscular y en las articulaciones
- Disminución del apetito
- Vómitos
- Náuseas
- Ulceras en la boca
- Hinchazón en los brazos y las piernas
- Tos
- Dolor de estómago (abdomen)
- Dificultad para respirar
- Sarpullido (rash)
- Pérdida de peso
- Sangrado

Las reacciones adversas más comunes de Lenvima® (Lenvatinib) en personas tratadas por cáncer de hígado incluyen:

- Cansancio

RE-2024-27463137-APN-DTD#JGM



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

- Disminución del apetito
- Sarpullido (rash), enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en manos y pies
- Ronquera
- Dolor muscular y de las articulaciones
- Pérdida de peso corporal
- Dolor de estómago (abdomen)
- Sangrado
- Cambio en los niveles de hormona tiroides
- Náuseas

Lenvima® (Lenvatinib) puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Hable con su médico si este tema le preocupa.

Su médico puede necesitar reducir su dosis de Lenvima® (Lenvatinib), o suspender o interrumpir en forma permanente el tratamiento, si Ud. presenta ciertas reacciones adversas.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Lenvima® (Lenvatinib). Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

5) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR LENVIMA® (LENVATINIB)?

Conservación a temperatura ambiente, hasta 25 °C. Almacenar en el blíster original para protegerlo de la humedad. Ud. puede tomar Lenvima® (Lenvatinib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Lenvima® (Lenvatinib) luego de la fecha de vencimiento.

6) INFORMACIÓN ADICIONAL

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Lenvima® (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.

Presentaciones aprobadas:

Lenvima® (Lenvatinib) está disponible en su concentración de 4 mg en envases conteniendo 30 cápsulas duras.

Lenvima® (Lenvatinib) está disponible en su concentración de 10 mg en envases conteniendo 30 cápsulas duras.

7) LEYENDAS FINALES

Este folleto resume la información más importante de Lenvima® (Lenvatinib), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase esta dañado.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N° 58.963

Titular del certificado: Eisai Inc., 200 Metro Boulevard, Nutley New Jersey, 07110, USA.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A., Av. Presidente Arturo Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico.

País de procedencia:

Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte). ~~RE 2024 27463137 APN DTD#JGM~~



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

Elaboración a granel en:

Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Ontario L5N 7K9, Canadá.

Acondicionamiento primario realizado en:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Center, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Center, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires, República Argentina.

Selenin S.A., Ruta 101, km 23,5, Parque de las Ciencias, Macromanzana 3C, Canelones, República Oriental del Uruguay.

Fecha de revisión del texto: Febrero 2024,

Versión del prospecto: V01

Basado en el USPI de la FDA v.11.22



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27463137-APN-DTD#JGM

Página 7 de 7

Página 8 de 8



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-2023-110366456- BIOTOSCANA - inf pacientes - Certificado N58.963

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 12:29:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 12:29:02 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Lenvima®
Lenvatinib 4 mg – 10 mg
Cápsula Dura
Vía oral

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula dura de 4 mg contiene:

Lenvatinib 4 mg
(como Lenvatinib mesilato 4,9 mg)

Excipientes: *Contenido de la cápsula:* Carbonato de calcio, Manitol, Celulosa microcristalina (Avicel PH 101), Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, Celulosa microcristalina (Avicel PH 102), Talco. *Cubierta de la cápsula:* Hipromelosa.

Cada cápsula dura de 10 mg contiene:

Lenvatinib 10 mg
(como Lenvatinib mesilato 12,25 mg)

Excipientes: *Contenido de la cápsula:* Carbonato de calcio, Manitol, Celulosa microcristalina (Avicel PH 101), Hidroxipropilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102), Talco. *Cubierta de la cápsula:* Hipromelosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa.

Código ATC: L01EX08

INDICACIONES:

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) resistente al tratamiento con yodo radiactivo, progresivo y localmente recurrente o metastásico.

Lenvatinib está indicado en combinación con Everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado después haber recibido un tratamiento antiangiogénico previo.

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) irresecable.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4). Lenvatinib inhibe otras quinasas que se han implicado en la angiogénesis patógena, el crecimiento tumoral y la progresión del cáncer, además de sus funciones celulares normales, incluidos los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) FGFR 1, 2, 3 y 4; el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α), KIT y RET. Lenvatinib también mostró actividad antiproliferativa en líneas celulares de carcinoma hepatocelular dependientes de la señalización de FGFR activado con una inhibición simultánea de la fosforilación del sustrato 2 α del receptor de FGF (FRS2 α).

En modelos de tumores de ratón singénicos, Lenvatinib disminuyó los macrófagos asociados al 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 cualquiera de los tratamientos solos.

Con la combinación de Lenvatinib y Everolimus se incrementó la actividad antitumoral y antiangiogénica, lo cual quedó demostrado porque la reducción de la proliferación de células endoteliales humanas, de la formación de tubo y de la señalización del VEGF *in vitro*, y por disminuciones en el volumen del tumor en modelos de xenoinjerto de ratón de



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Página 1 de 25

Página 2 de 26

cáncer de células renales humanas que fueron mayores que aquellos con cualquiera de los fármacos solos.

Farmacodinamia:

Relaciones exposición-respuesta:

En un ensayo multicéntrico aleatorizado (1:1) doble ciego de 152 pacientes con CDT refractario al yodo radiactivo (RAI), se encontró una relación dosis-respuesta para la tasa de respuesta global (ORR) observada en el rango de dosis de 18 mg (0,75 veces la dosis recomendada de 24 mg) y 24 mg. Se observó un ORR más alto con la dosis recomendada de Lenvatinib.

No se observaron relaciones dosis-respuesta para reacciones adversas, reacciones adversas graves, reacciones adversas que condujeron a la interrupción del fármaco en estudio y reacciones adversas que condujeron a la interrupción del fármaco en el mismo rango de dosis.

Farmacocinética:

En pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de Lenvima® (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) aumentaron proporcionalmente sobre el rango de dosis de 3,2 mg (0,1 veces la concentración clínica recomendada de 24 mg) a 32 mg (1,33 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg) con una mediana del índice de acumulación de 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).

Los valores medios geométricos de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en estado estacionario para CCR, CDT y CH se resumen en la **Tabla 1**.

Tipo de tumor	Dosis	Parámetro	N	Media geométrica	%CV
CCR	18 mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	350	267	36,7
		AUC (ng·h/ml)	350	3148	42,5
	20 mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	346	275	32,6
		AUC (ng·h/ml)	346	3135	41,3
CDT	24 mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	251	323	33,3
		AUC (ng·h/ml)	251	3483	34,7
CH (peso corporal < 60kg)	8 mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	150	154	25,4
		AUC (ng·h/ml)	150	1835	34,0
CH (peso corporal ≥60kg)	12 mg	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	318	172	23,1
		AUC (ng·h/ml)	318	2013	29,3

(a) Se presentan los parámetros farmacocinéticos de estado estacionario previstos por el modelo.

Absorción:

El tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) típicamente ocurrió de 1 a 4 horas después de la dosis.

Efectos de los alimentos:

La administración con una comida rica en grasas (aproximadamente 900 calorías de las cuales aproximadamente 55% eran de grasa, 15% de proteína y 30% de carbohidratos) no afectó la medida 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 medio geométrico en estado estacionario previsto por el modelo es de 97 l (% CV, 30,2 %). La unión a proteínas de Lenvatinib es del 97 % al 99 %, lo cual es independiente de la concentración, y es no afectado por la función hepática o renal. La relación de concentración de sangre a plasma osciló de 0,59 a 0,61 a concentraciones de 0,1 a 10 µg/mL *in vitro*.

Eliminación:

La vida media de eliminación terminal de Lenvatinib fue de aproximadamente 28 horas.

Metabolismo:

Las principales vías metabólicas de Lenvatinib en humanos se identificaron como procesos enzimáticos (CYP3A y

aldehído oxidasa) y no enzimáticos.

Excreción:

Diez días después de una sola administración de Lenvatinib radiomarcado, aproximadamente el 64 % y el 25 % del radiomarcado se eliminó en heces y orina, respectivamente.

Poblaciones específicas:

La edad (18 a 92 años), el sexo, la raza/etnia (blanca, negra y asiática), los tipos de tumores (CDT, CCR, CH y otros tipos de tumores) y la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina: 15-89 ml/min) no tienen un efecto significativo sobre el aclaramiento oral aparente (CL/F). No se estudiaron sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de Lenvatinib después de una dosis única de 10 mg se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Se evaluó la farmacocinética de una dosis única de 5 mg en sujetos con enfermedad grave (Child-Pugh C) insuficiencia hepática. En comparación con los sujetos con función hepática normal, el AUC_{0-inf} ajustado a la dosis de Lenvatinib para sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave fue 119%, 107% y 180%, respectivamente.

El aclaramiento oral aparente de Lenvatinib en pacientes con CH e insuficiencia hepática leve fue similar al de los pacientes con CH e insuficiencia hepática moderada.

Peso corporal:

Las exposiciones a Lenvatinib en pacientes con CH en REFLECT fueron comparables entre aquellos con un peso <60 kg que recibieron una dosis inicial de 8 mg y aquellos ≥60 kg que recibieron una dosis inicial de 12 mg.

Estudios de interacción de la droga:

Efecto de otras drogas en Lenvatinib:

Inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP: Ketoconazol (400 mg al día durante 18 días) aumentó el AUC de Lenvatinib (administrado como una dosis única de 5 mg el día 5) en un 15 % y su C_{máx} en un 19 %.

Inhibidor de la gp-P: la rifampicina (600 mg como dosis única) aumentó el AUC de Lenvatinib (24 mg como dosis única) en un 31% y su C_{máx} en un 33%.

Inductores de CYP3A y P-gp: la rifampicina (600 mg al día durante 21 días) disminuyó el AUC de Lenvatinib (24 mg como dosis única el día 15) en un 18 %. La C_{máx} no cambió.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que Everolimus no afecta significativamente la farmacocinética de Lenvatinib.

Estudios in vitro con transportadores: Lenvatinib es un sustrato de P-gp y BCRP, pero no es 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 en otras drogas:

Sustrato CYP2C8: No se prevé un riesgo significativo de interacción farmacológica entre Lenvatinib y repaglinida.

Sustrato de CYP3A4: la administración conjunta de Lenvatinib con midazolam no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de midazolam.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que Lenvatinib no afecta significativamente la farmacocinética de Everolimus.

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

Lenvatinib inhibe UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A9 *in vitro*, pero probablemente solo inhibe UGT1A1 *in vivo* en el tracto gastrointestinal según la expresión de la enzima en los tejidos. Lenvatinib no inhibe UGT1A6, UGT2B7 ni la aldehído oxidasa. Lenvatinib no induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Estudios in vitro con Sustratos de Transportadores:

Lenvatinib no tiene el potencial de inhibir MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, OATP1B1 u OATP1B3 *in vivo*.



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:**Información importante respecto de la dosificación:**

Reducir la dosis en ciertos pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Tomar Lenvima® (Lenvatinib) una vez al día, con o sin alimentos, cada día a la misma hora. Si se omite una dosis y no puede tomarse dentro de las 12 horas siguientes, debe omitir dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

Dosis recomendada para cáncer diferenciado de tiroides (CDT):

La dosis recomendada de Lenvima® (Lenvatinib) es de 24 mg una vez al día, oral hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para carcinoma de célula renal (CCR):

La dosis recomendada de Lenvima® (Lenvatinib) es de 18 mg en combinación con 5 mg de Everolimus una vez al día, oral, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Ver prospecto de Everolimus para otra información de dosis.

Dosis recomendada para carcinoma hepatocelular (CH):**La dosis recomendada de Lenvima® (Lenvatinib) se basa en el peso corporal:**

12 mg para pacientes que pesan 60 kg o más u 8 mg para pacientes que pesan menos de 60 kg.

Tomar Lenvima® (Lenvatinib) una vez al día, oral, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificación de dosis por reacciones adversas:

Las recomendaciones para interrupción, reducción y discontinuación de Lenvima® (Lenvatinib) debido a reacciones adversas están listadas en la **Tabla 2**.

Las recomendaciones para reducción de dosis de Lenvima® (Lenvatinib) debido a reacciones adversas están listadas en la **Tabla 3**.

Tabla 2: Recomendación de modificación de dosis de Lenvima® (Lenvatinib) debido a reacciones adversas		
Reacción adversa	Severidad ^(a)	Modificación de dosis de Lenvima® (Lenvatinib)
Hipertensión	Grado 3	Suspender para Grado 3 que persiste a pesar de terapia antihipertensiva óptima.
	Grado 4	Reanudar con dosis reducida cuando la hipertensión está controlada a Grado 2 o menor. Discontinuar en forma permanente.
Disfunción cardíaca	Grado 3	Suspender hasta mejoría de Grado 0 o 1 o línea de base.
	Grado 4	Reanudar con dosis reducida o discontinuar dependiendo de la severidad y persistencia de la reacción adversa. Discontinuar en forma permanente.
Evento arterial tromboembólico	Cualquier grado	Discontinuar en forma permanente.
Hepatotoxicidad	Grados 3 o 4	Suspender hasta mejoría a Grado 0 o 1 o línea de base. Continuar a dosis reducida o discontinuar dependiendo de la severidad y persistencia de la hepatotoxicidad. Discontinuar en forma permanente por insuficiencia hepática.
Falla o insuficiencia renal	Grados 3 o 4	Suspender hasta mejoría a Grado 0 o 1 o línea de base. Continuar a dosis reducida o discontinuar dependiendo de la severidad y persistencia de la insuficiencia renal.
Proteinuria	Proteinuria de 2 g o mayor en 24 horas	Suspender hasta una proteinuria de 2 g o menor en 24 horas. Continuar a dosis reducida. Discontinuar en forma permanente por síndrome nefrótico.
Perforación gastrointestinal	Cualquier grado	Discontinuar en forma permanente.
Formación de fístulas	Grados 3 o 4	Discontinuar en forma permanente.
Prolongación QT	Mayor que 500 ms o aumento mayor que 60 ms desde línea de base	Suspender hasta mejoría menor o igual a 480 ms o línea de base. Continuar a dosis reducida.



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible	Cualquier grado	Suspender hasta resolución completa. Continuar a dosis reducida o discontinuar dependiendo de la severidad y persistencia de los síntomas neurológicos.
Otras reacciones adversas	Reacción adversa de Grado 2 o 3 persistente o intolerable Anormalidad de laboratorio Grado 4	Suspender hasta mejoría a Grado 0 o 1 o línea de base. Continuar a dosis reducida.
	Reacción adversa Grado 4	Discontinuar en forma permanente.
(a): National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0		

Tabla 3: Recomendaciones de reducción de dosis de Lenvima® (Lenvatinib) debida a 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	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día
CCR	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
CH			
60 kg de peso o más	8 mg una vez al día	4 mg una vez al día	4 mg día por medio
Peso menor a 60 kg	4 mg una vez al día	4 mg día por medio	Discontinuar

Recomendaciones de modificación de dosis por reacciones adversas de Lenvima® (Lenvatinib) en combinación con Everolimus:

Cuando se administra Lenvima® (Lenvatinib) en combinación con Everolimus, suspender o reducir primero la dosis de Lenvima® (Lenvatinib) y luego la dosis de Everolimus por reacciones adversas de Lenvima® (Lenvatinib) y Everolimus. Ver el prospecto de Everolimus para información adicional de modificación de dosis.

Modificación de dosis por insuficiencia renal grave:

La dosis recomendada de Lenvima® (Lenvatinib) para pacientes con CDT o CCR e insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor que 30 ml/min calculado por la ecuación Cockcroft-Gault tomando el peso corporal actual) es:

- Cáncer diferenciado de tiroides: 14 mg oral, una vez al día
- Carcinoma de células renales: 10 mg oral, una vez al día

Modificación de dosis por insuficiencia hepática grave:

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

- Cáncer diferenciado de tiroides: 14 mg oral, una vez al día
- Carcinoma de células renales: 10 mg oral, una vez al día

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Administración de cápsulas y preparación de suspensión para administración

Administración:

Oral: Cápsula o Suspensión

Cápsula

- Trague las cápsulas de Lenvima® (Lenvatinib) enteras a la misma hora todos los días con o sin alimentos (consulte la sección de Farmacocinética).

Suspensión

- Prepare [consulte Preparación a continuación] suspensión oral con agua o jugo de manzana y administre a la misma hora todos los días con o sin alimentos (consulte la sección de Farmacocinética).

Administración de la sonda de alimentación



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Suspensión

- Prepare (consulte Preparación a continuación) la suspensión para la administración por sonda de alimentación con agua y administre a la misma hora todos los días con o sin alimentos (consulte la sección de Farmacocinética).

Preparación de Suspensión

- Coloque el número requerido de cápsulas, hasta un máximo de 5, en un recipiente pequeño (aproximadamente 20 mL de capacidad) o jeringa (20 mL). No rompa ni triture las cápsulas.
- Agregue 3 ml de líquido al recipiente o jeringa. Espere 10 minutos para que la cubierta de la cápsula (superficie exterior) se desintegre, luego revuelva o agite la mezcla durante 3 minutos hasta que las cápsulas se desintegren por completo y administre todo el contenido.
- A continuación, agregue 2 mL adicionales de líquido al recipiente o jeringa usando una segunda jeringa o cuentagotas, agite o agite y administre. Repita este paso al menos una vez y hasta que no quede ningún residuo visible para asegurarse de tomar todo el medicamento.
- Si se requieren 6 cápsulas para una dosis, siga estas instrucciones usando 3 cápsulas a la vez.

Si Lenvima® (Lenvatinib) suspensión no se usa en el momento de la preparación, Lenvima® (Lenvatinib) suspensión puede almacenarse en un refrigerador a (2°C a 8°C por un máximo de 24 horas en un recipiente tapado. Si no se administra dentro de las 24 horas, la suspensión debe desecharse.

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

CONTRAINDICACIONES:

Reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Hipertensión:

Ocurrió hipertensión en el 73% de los pacientes en SELECT (CDT) que recibieron 24 mg de Lenvima® (Lenvatinib) oral, una vez al día, y en el 45% de los pacientes en REFLECT (CCR) que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) 8 mg o 12 mg oral, una vez al día. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertensión nueva o empeoramiento fue de 16 días en SELECT y 26 días en REFLECT. Ocurrió hipertensión de Grado 3 en el 44% de los pacientes en SELECT y el 24% en REFLECT. Hipertensión de Grado 4 ocurrió en el <1% en SELECT y no se reportó en REFLECT.

En los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) 8 mg oral, una vez al día, con Everolimus en el Estudio 205 (CCR), se reportó hipertensión en el 42% de los pacientes y la mediana de tiempo hasta la aparición nueva o empeoramiento de la hipertensión fue de 35 días. Hipertensión Grado 3 ocurrió en el 13% de los pacientes. Presión sistólica ≥ 160 mmHg ocurrió en el 29% de los pacientes y presión diastólica ≥ 110 mmHg ocurrió en el 21% de los pacientes.

Se han informado complicaciones graves de hipertensión mal controlada.

Se debe controlar la presión sanguínea antes de iniciar la terapia con Lenvima® (Lenvatinib). Monitorizar la presión arterial después de 1 semana, luego cada 2 semanas por los primeros 2 meses, y luego al menos una vez al mes durante el tratamiento. Suspender y continuar a dosis reducidas cuando la hipertensión esté controlada, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente basado en la gravedad.

Eventos arteriales tromboembólicos:

Entre los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) o Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus, ocurrieron eventos arteriales tromboembólicos de alguna gravedad en el 2% de los pacientes del Estudio 205 (CCR), 2% en pacientes en REFLECT (CH) y 5% de los pacientes en SELECT (CDT). Eventos arteriales tromboembólicos de Grados 3 a 5 del rango del 2% a 3% a través de todos los estudios clínicos.

Discontinuar en forma permanente Lenvima® (Lenvatinib) en caso de evento arterial tromboembólico. No se ha establecido la seguridad de reanudar Lenvima® (Lenvatinib) después de un evento tromboembólico arterial y Lenvima® (Lenvatinib) no se ha estudiado en pacientes que han tenido un evento tromboembólico arterial en los 6 meses anteriores.

Hepatotoxicidad:

En los estudios clínicos en los que participaron 1327 pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) con tumores malignos distintos del CH, se produjeron reacciones adversas hepáticas graves en el 1,4 % de los pacientes. Eventos



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

fatales, incluyendo falla hepática, hepatitis aguda y síndrome hepatorenal, ocurrieron en 0.5% de los pacientes. En REFLECT (CH), encefalopatía hepática (incluyendo encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía metabólica y coma hepático) ocurrió en el 8% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) y el 3% de los pacientes tratados con Sorafenib. Encefalopatía hepática de Grado 3 ocurrió en el 5% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) y en el 2% de los pacientes tratados con Sorafenib. Dos por ciento de los pacientes discontinuaron Lenvima® (Lenvatinib) y 0,2% discontinuaron Sorafenib debido a encefalopatía hepática y 1% de los pacientes discontinuaron o Sorafenib debido a insuficiencia hepática.

Monitorizar la función hepática previo al inicio de Lenvima® (Lenvatinib), luego cada 2 semanas por los primeros 2 meses, y finalmente una vez al mes durante el tratamiento. Monitorizar de cerca a los pacientes con CH por signos de falla hepática, incluyendo encefalopatía hepática. Suspender y reanudar a dosis reducida con la recuperación, o discontinuar en forma permanente Lenvima® (Lenvatinib) basado en la gravedad.

Falla o insuficiencia renal:

Puede ocurrir falla o insuficiencia renal seria, incluso mortal, con Lenvima® (Lenvatinib). Ocurrió insuficiencia renal en el 14% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en SELECT (CDT) y en el 7% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT (CH). Falla o insuficiencia renal de Grados 3 a 5 ocurrió en el 3% (CDT) y 2% en (CH) de los pacientes, incluyendo 1 muerte en cada estudio.

En el estudio 205 (CCR), ocurrió insuficiencia o falla renal en el 18% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus, incluyendo Grado 3 en el 10% de los pacientes.

Iniciar el tratamiento inmediato de la diarrea o la deshidratación/hipovolemia. Suspender y reanudar a dosis reducida con la recuperación, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente por falla o insuficiencia renal, basado en la gravedad.

Proteinuria:

Proteinuria ocurrió en el 34% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) en SELECT (CDT) y en el 26% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT (CH). Proteinuria de Grado 3 ocurrió en el 11% y en el 6% de los pacientes en SELECT y REFLECT, respectivamente. En el Estudio 205 (CCR) ocurrió proteinuria en el 31% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus y el 14% de los pacientes que recibieron Everolimus. Ocurrió proteinuria de Grado 3 en el 8% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus comparado con el 2% de los pacientes que recibieron Everolimus.

Monitorizar la proteinuria previo al inicio con Lenvima® (Lenvatinib) y periódicamente durante el tratamiento. Si con tira reactiva de orina se detecta proteinuria mayor o igual a 2+, obtener una proteína en orina de 24 horas. Suspender y reanudar a dosis reducida luego de la recuperación, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente, basado en la gravedad.

Diarrea:

De los 737 pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) en SELECT (CDT) y REFLECT (CH), ocurrió diarrea en el 49% de los pacientes, incluyendo Grado 3 en el 6%.

En el Estudio 205 (CCR), ocurrió diarrea en el 81% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus, incluyendo Grado 3 en el 19%. La diarrea fue la causa más frecuente de la interrupción/reducción de dosis y la diarrea recurrió a pesar de la reducción de dosis.

Iniciar el tratamiento inmediato de la diarrea. Suspender y reanudar a dosis reducida luego de la recuperación, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente, basado en la gravedad.

Formación de fístula y perforación gastrointestinal:

De los 799 pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) o Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus en SELECT (CDT), Estudio 205 (CCR) y REFLECT (CH), ocurrió fístula o perforación gastrointestinal en el 2%.

Discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal de cualquier gravedad o fístula Grados 3 o 4.

Prolongación del intervalo QT:

En SELECT (CDT), ocurrió prolongación del intervalo QT/QTc en el 9% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) y prolongación del intervalo QT >500 ms ocurrió en el 2%. En el Estudio 205 (CCR), aumentos de >60 ms del intervalo QTc ocurrió en el 11% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus y intervalo de QT >500 ms ocurrió en el 6%. En REFLECT (CH, aumentos de >60 ms del intervalo QTc ocurrió en el 8% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) e intervalo QTc > 500 ms ocurrió en el 2%.



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Monitorizar y corregir anormalidades electrolíticas a la línea de base y periódicamente durante el tratamiento. Monitorizar electrocardiogramas en pacientes con síndrome QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, bradiarritmias o aquellos que están tomando drogas que se conoce prolongan el intervalo QT, incluyendo antiarrítmicos clases Ia y III. Suspender y reanudar a dosis reducida luego de la recuperación, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente, basado en la gravedad.

Hipocalcemia:

En SELECT (CDT), ocurrió hipocalcemia de grados 3 o 4 en el 9% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib). En el 65% de los casos, la hipocalcemia mejoró o se resolvió después de suplementación de calcio, con o sin interrupción o reducción de dosis.

En el Estudio 205 (CCR), ocurrió hipocalcemia de Grados 3 o 4 en el 6% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus. En REFLECT (CH), ocurrió hipocalcemia de Grado 3 en el 0,8% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib).

Monitorear los niveles de calcio en sangre al menos una vez al mes y reemplazar el calcio como sea necesario durante el tratamiento. Suspender y reanudar a dosis reducida luego de la recuperación, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente, basado en la gravedad.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible:

En los estudios clínicos, de 1823 que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) como único agente, ocurrió síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en el 0,3%.

Confirmar el diagnóstico de SLPR con resonancia magnética. Suspender y reanudar a dosis reducida luego de la recuperación, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente, dependiendo de la gravedad y persistencia de los síntomas neurológicos.

Eventos hemorrágicos:

Eventos hemorrágicos serios, incluso fatales, pueden ocurrir con Lenvima® (Lenvatinib). En los estudios SELECT (CDT), Estudio 205 (CCR) y REFLECT (CH) ocurrieron eventos hemorrágicos de algún grado en el 29% de 799 pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) como agente único o en combinación con Everolimus. El evento hemorrágico más frecuentemente informado (todos los grados y en al menos el 5% de los pacientes) fueron epistaxis y hematuria.

En SELECT, ocurrieron hemorragias de Grados 3 a 5 en el 2% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib), incluyendo una hemorragia intracraneal fatal, entre 16 pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) y tuvieron metástasis SNC a la línea de base. En el Estudio 205, hemorragias de Grados 3 a 5 ocurrieron en el 8% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus, incluyendo una hemorragia cerebral fatal. En REFLECT, hemorragias de Grados 3 a 5 ocurrieron en el 5% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib), incluyendo 7 eventos hemorrágicos fatales.

Hemorragias graves relacionadas con tumores, incluyendo eventos hemorrágicos fatales, ocurrieron en pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) en estudios clínicos y en la experiencia post marketing. En la vigilancia post marketing, hemorragias de arteria carótida graves y fatales se observaron más frecuentemente en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que en otros tipos de tumores. La seguridad y efectividad de Lenvima® (Lenvatinib) en pacientes con CAT no ha sido demostrada en estudios clínicos.

Considerar el riesgo de hemorragias graves o fatales asociadas con la invasión del tumor o infiltración de los vasos sanguíneos principales (ej: arteria carótida). Suspender y reanudar a dosis reducida luego de la recuperación, o discontinuar Lenvima® (Lenvatinib) en forma permanente, basado en la gravedad.

Deterioro de la supresión de la hormona estimulante de la tiroides/disfunción tiroidea:

Lenvima® (Lenvatinib) afecta la supresión tiroidea exógena. En SELECT (CDT), el 88% de todos los pacientes tuvieron un nivel estimulante de la hormona tiroides de referencia (TSH) $\leq 0,5$ mU/L. En aquellos pacientes con una línea de base de TSH normal, la elevación de nivel de TSA $>0,5$ mU/L se observó post línea de base en el 57% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib).

Hipotiroidismo de Grados 1 o 2 ocurrió en el 24% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus en el Estudio 205 (CCR) y en el 21% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT (CH). En aquellos pacientes con TSH normal o baja en línea de base, se observó una elevación de TSH post línea de base en el 70% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT y en el 60% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus en el Estudio 205.



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Insuficiencia en la cicatrización de heridas:

Se ha reportado insuficiencia en la cicatrización de heridas en los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib). Suspender Lenvima® (Lenvatinib) por al menos 1 semana previa a una cirugía electiva. No administrar por al menos 2 semanas posteriores a una cirugía mayor y hasta una adecuada cicatrización. La seguridad de la reanudación con Lenvima® (Lenvatinib) después de la resolución de las complicaciones de cicatrización de heridas no ha sido estudiada.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM):

Se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib). Factores de riesgo de exposición concomitantes, tales como bifosfonatos, denosumab, enfermedad dental o procedimientos dentales invasivos, pueden incrementar el riesgo de ONM.

Realizar examen oral antes del tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) y periódicamente durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib). Advertir a los pacientes para que realicen una buena práctica de higiene oral. Si es posible, evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib), particularmente en aquellos pacientes con riesgo alto. Si es posible, suspender Lenvima® (Lenvatinib) por al menos 1 semana previo a una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos. Para aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos, la discontinuación del tratamiento con bifosfonato puede reducir el riesgo de ONM. Suspender Lenvima® (Lenvatinib) en caso de desarrollar ONM y reiniciar basado en el criterio clínico o resolución adecuada.

Toxicidad embrio-fetal:

Basado en su mecanismo de acción y datos de estudios de reproducción en animales, Lenvima® (Lenvatinib) puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de Lenvatinib durante la organogénesis a dosis más bajas de las dosis clínicas recomendadas, resultó en embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad en ratas y conejas.

Advertir a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para el feto. Advertir a mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) y por al menos 30 días posteriores a la última dosis.

Disfunción cardíaca:

Se puede producir una disfunción cardíaca grave y mortal con Lenvima® (Lenvatinib). En ensayos clínicos en 799 pacientes con CDT, CCR o CH, ocurrió disfunción cardíaca de grado 3 o superior (incluida miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda o derecha, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, hipocinesia ventricular o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o derecho de más de del 20 % desde el valor inicial) en el 3 % de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib).

Vigilar a los pacientes en busca de síntomas clínicos o signos de disfunción cardíaca. Suspender y reanudar con una dosis reducida al recuperarse o suspender permanentemente Lenvima® (Lenvatinib) según la gravedad.

PRECAUCIONES:

Interacciones

Drogas que prolongan el intervalo QT:

Se ha reportado que Lenvima® (Lenvatinib) prolonga el intervalo QT/QTc.

Evitar la coadministración de Lenvima® (Lenvatinib) con medicamentos con conocido potencial de prolongar el intervalo QT/QTc.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Lenvatinib. Lenvatinib mesilato fue no mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames). Lenvatinib no fue clastogénica en el ensayo *in vitro* de timidina quinasa de linfoma de ratón o en el ensayo de micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, los resultados de los estudios de toxicología general en ratas, monos y perros sugieren que hay un potencial de que Lenvatinib afecte la fertilidad. Perros macho exhibieron hipocelularidad testicular del epitelio seminífero y células epiteliales seminíferas descamadas en los epidídimos con exposiciones a Lenvatinib de aproximadamente 0,02 a 0,09 veces el AUC con la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día. Se observó atresia folicular de los ovarios en monas y ratas con exposiciones de 0,2 a 0,8 veces y de 10 a 44 veces el AUC con la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día, respectivamente. Además, en monas, se notificó una disminución de la incidencia de la menstruación con exposiciones a Lenvatinib inferiores a las observadas en humanos con la dosis clínica recomendada



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

de 24 mg una vez al día.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo:

Test de embarazo:

Verificar el status de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de Lenvima® (Lenvatinib).

Anticonceptivos:

Basado en su mecanismo de acción, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada:

Mujeres: advertir a las mujeres con potencial reproductivo la utilización de anticoncepción eficaz durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) y por lo menos 30 días después de la última dosis.

Infertilidad:

Lenvima® (Lenvatinib) puede deteriorar la fertilidad en hombres y mujeres con potencial reproductivo.

Embarazo:

Resumen del riesgo:

Basado en su mecanismo de acción y en datos de estudios de reproducción en animales, Lenvima® (Lenvatinib) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de Lenvatinib durante la organogénesis a dosis más bajas a las recomendadas para uso en humanos resultó en embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad en ratas y conejas. No hay datos disponibles en humanos informando el riesgo asociado a la droga. Advertir a las mujeres del potencial riesgo para el feto.

Por ejemplo, para la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos mayores de nacimiento y abortos en embarazos clínicamente reconocidos se estima un riesgo de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos:

Datos en animales: en un estudio de desarrollo embrionofetal, dosis orales de Lenvatinib mesilato 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 a ratas preñadas durante la organogénesis resultó en disminuciones relacionadas a dosis en el peso corporal fetal medio, osificaciones fetales tardías y aumentos relacionados con la dosis en anomalías fetales externas (edema parietal y anomalías de la cola), viscerales y esqueléticas. Se observó una pérdida posterior a la implantación superior al 80 % con 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg según el área de superficie corporal).

La administración oral diaria de mesilato de Lenvatinib a conejas preñadas durante la organogénesis dio lugar a anomalías fetales externas (cola corta), viscerales (arteria subclavia retroesofágica) y esqueléticas a dosis superiores o iguales a 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,03 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basado en el área de superficie corporal). Con la dosis de 0,03 mg/kg, también se observó un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, incluida 1 muerte fetal. Lenvatinib fue abortivo en conejos, lo que dio lugar a abortos tardíos en aproximadamente un tercio de los conejos tratados con una dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg según el área de superficie corporal).

Lactancia:

Resumen del riesgo:

No se conoce si Lenvatinib está presente en leche humana; sin embargo, Lenvatinib y sus metabolitos son excretados en leche de ratas a concentraciones más altas que aquellas en el plasma materno. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes, se debe advertir a las mujeres discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Lenvima® (Lenvatinib) y por al menos 1 semana después de la última dosis.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos:

De los 261 pacientes con CDT que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en SELECT, el 45% era ≥ 65 años de edad y 11% era ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 62 pacientes con CCR que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus en el Estudio 205, 36% eran era



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

≥65 años de edad. Las conclusiones fueron limitadas debido al pequeño tamaño de la muestra, pero no parecieron haber diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 476 pacientes con CH que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT, 44% era ≥65 años de edad y 12% era ≥75 años de edad. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre pacientes ≥65 años de edad y pacientes más jóvenes. Los pacientes ≥75 años de edad mostraron tolerabilidad reducida a Lenvima® (Lenvatinib).

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal:

Insuficiencia renal:

No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con leve (CLcr 60-89 ml/min) o moderada (CLcr 30-59 ml/min) insuficiencia renal. Las concentraciones de Lenvatinib pueden aumentar en pacientes con CDT y CCR y grave (CLcr 15-29 ml/min) insuficiencia renal. Reducir la dosis de Lenvatinib en pacientes con RC, CDT y severa insuficiencia renal. No hay dosis recomendada de Lenvatinib para pacientes con CH e insuficiencia renal grave. Lenvatinib no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad renal en estadio final.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con CH e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No hay dosis recomendada para pacientes con CH con insuficiencia hepática moderada o grave.

No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con CDT o CCR con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Las concentraciones de Lenvatinib se pueden incrementar en pacientes con CDT o CCR e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Reducir la dosis de Lenvatinib para pacientes con CDT, CCR e insuficiencia hepática grave.

Efectos sobre la capacidad de 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

Las siguientes reacciones adversas fueron tratadas en este prospecto:

- Hipertensión (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Disfunción cardíaca (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Eventos arteriales tromboembólicos (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Hepatotoxicidad (vea las secciones de “ADVERTENCIAS”).
- Insuficiencia y falla renal (vea las secciones de “ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES”).
- Proteinuria (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Diarrea (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Formación de fístula y perforación gastrointestinal (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Prolongación del intervalo QT (vea las secciones de “ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES”).
- Hipocalcemia (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Eventos hemorrágicos (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Deterioro de la supresión de la hormona estimulante de la tiroides/disfunción tiroidea (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Insuficiencia en la cicatrización de heridas (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).
- Osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (vea la sección de “ADVERTENCIAS”).

Estudios clínicos:

Experiencia clínica – Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo (SELECT; NCT01321554) en 392 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado localmente recurrente o metastásico refractario al yodo radiactivo con evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio. “Resistente al tratamiento con yodo radiactivo” se definió como una o más lesiones medibles, ya sea sin captación de yodo en la exploración con RAI o con captación de yodo y progresión dentro de los 12 meses del



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

tratamiento con RAI, o con una actividad acumulada del RAI >600 mCi o 22 GBq, habiéndose administrado la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Lenvima® (Lenvatinib) 24 mg una vez al día (n=261) o placebo (n=131) hasta progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica, antes del 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 la confirmación de revisión independiente de la progresión de la enfermedad antes de suspender a los pacientes de la fase de aleatorización del estudio. Otras medidas de resultado de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la supervivencia general (OS). Los pacientes en el grupo de placebo podrían recibir Lenvatinib luego de que una revisión independiente confirmara la progresión de la enfermedad.

De los 392 pacientes aleatorizados, 51% eran hombres, la mediana de edad fue de 63 años, 40% tenían 65 años de edad o más, 79% eran blancos, 54% tenía un status de desempeño (PS por sus siglas en inglés) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 y habían recibido 1 tratamiento previo 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, carcinoma papilar de tiroides (66 %), y carcinoma folicular de tiroides (34 %); de aquellos con histología folicular, 44% tenía células de Hürthle y un 11 % tenía subtipos de células claras.

En el brazo de Lenvima® (Lenvatinib), el 67 % de los pacientes no demostraron captación de yodo en ninguna gammagrafía RAI en comparación con el 77 % en el brazo de placebo. Además, el 59 % de los pacientes del grupo de Lenvima® (Lenvatinib) y el 61 % de los pacientes del grupo de placebo progresaron, según RECIST 1.1, dentro de los 12 meses posteriores a la terapia previa con I 131; El 19,2 % de los pacientes del brazo de Lenvima® (Lenvatinib) y el 17,6 % de los pacientes del brazo de placebo recibieron actividad acumulada 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 RAI acumulada administrada antes del ingreso al 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 4 y Figura 1**).

Tras la confirmación de progresión, el 83 % de los pacientes que se asignaron al azar a placebo se cruzaron para recibir Lenvima® (Lenvatinib) de etiqueta abierta.

Tabla 4: Resultados de eficacia en cáncer de tiroides diferenciado en SELECT

	Lenvima® (Lenvatinib) N=261	Placebo N=131
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^(a)		
Número de eventos (%)	107 (41)	113 (86)
Enfermedad progresiva	93 (36)	109 (83)
Muerte	14 (5)	4 (3)
Mediana SLP en meses (95% IC)	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2,3.7)
Cociente de riesgo (95% IC) ^(b)	0,21 (0.16, 0.28)	
Valor-p ^(c)	<0.001	
Tasa objetiva de respuesta ^(a)		
Tasa objetiva de respuesta	65%	2%
(95% IC)	(59%, 71%)	(0%, 4%)
Respuesta completa	2%	0%
Respuesta parcial	63%	2%
Valor-p ^(d)	<0,001	
Supervivencia general (SG) ^(e)		
Número de muertes (%)	71 (27)	47 (36)
Mediana SG en meses (95% IC)	NE (22.1, NE)	NE (20.3, NE)
Cociente de riesgo (95% IC) ^(b)	0.73 (0.50, 1.07)	
Valor-p ^(b)	0,10	

(a) Revisión radiológica independiente.

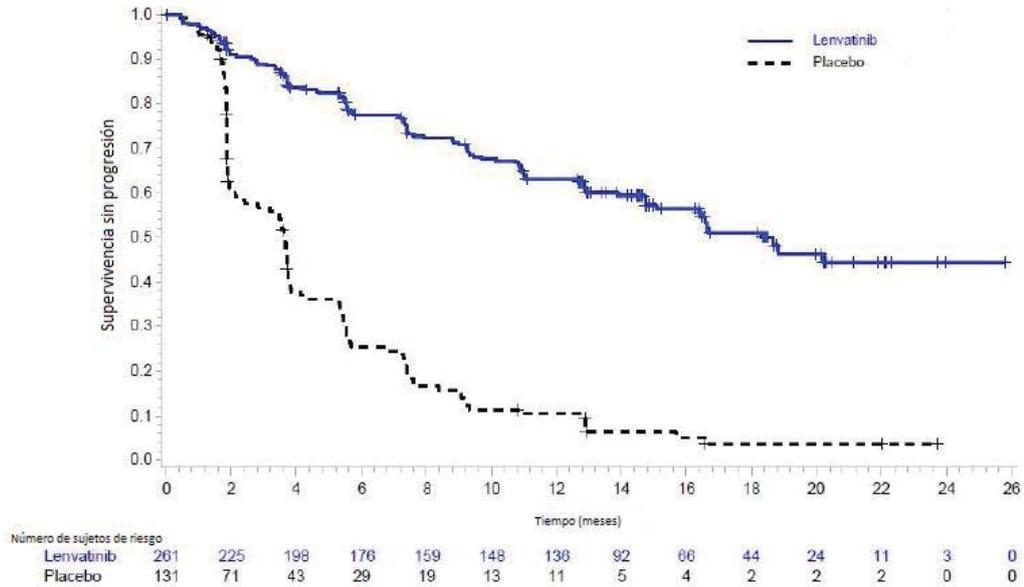
(b) Estimado con el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado por región (Europa frente a América del Norte frente a otros), grupo de edad (≤65 años frente a >65 años) y terapia previa dirigida a VEGF/VEGFR (0 frente a 1).

(c) Prueba de rango logarítmico estratificada por región (Europa frente a América del Norte frente a

otros), grupo de edad (≤ 65 años frente a >65 años) y terapia previa dirigida a VEGF/VEGFR (0 frente a 1).
 (d) Prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

NE: no estimable

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (SELECT)



**Experiencia clínica – Carcinoma de células renales (CCR):
 CCR previamente tratado con Everolimus (Estudio 205)**

La eficacia se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1:1) (Estudio 205: NCT01136733), en el que 153 pacientes con carcinoma renal metastásico o avanzado que habían recibido previamente terapia anti-angiogénica, recibieron 18 mg de Lenvima® (Lenvatinib) oral una vez al día con Everolimus 5 mg oral una vez al día, 24 mg de Lenvima® (Lenvatinib) oral una vez al día, o 10 mg de Everolimus oral, una vez al día. Se requirió que los pacientes tuvieran la confirmación histológica de CCR de células claras predominante, y ECOG PS de 0 o 1. Los pacientes debían tener confirmación histológica de células claras CCR y ECOG PS de 0 o 1. Los pacientes fueron estratificados por nivel de hemoglobina (\leq o >13 g/dl para hombres y \leq o $>11,5$ g/dl para mujeres) y calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dl vs. <10 mg/dl). La principal medida de resultado de eficacia fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. De los 101 pacientes aleatorizados en la rama de Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus o rama de Everolimus, el 72% eran hombres, la mediana de edad era de 60 años, el 31% eran mayores de 65 años y el 96% eran blancos. Las metástasis estaban presentes en el 95% de los pacientes y la enfermedad avanzada irresecable estaba presente en el 5%. Todos los pacientes tenían un ECOG PS inicial de 0 (54 %) o 1 (46 %) con distribución similar en estas dos ramas de tratamiento. MSKCC favorable, intermedio y se observaron categorías de riesgo bajas, respectivamente, en el 24 %, 37 % y 39 % de los pacientes en la rama de Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus, y en el 24 %, 38 % y 38 % de los pacientes en la rama de Everolimus.

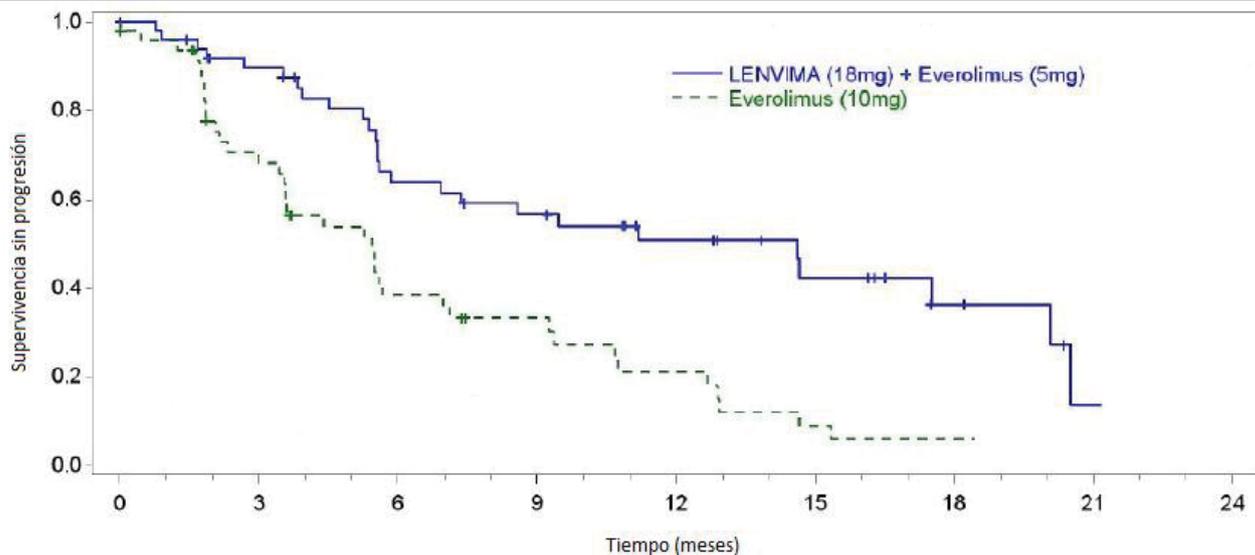
Los resultados de eficacia del Estudio 205 se resumen en la **Tabla 5** y las **Figuras 2 y 3**. El efecto del tratamiento de la combinación sobre la SLP fue respaldado por una revisión retrospectiva independiente de radiografías con un cociente de riesgos instantáneos (HR) observado de 0,43 (IC del 95 %: 0,24; 0,75) en comparación con la rama de Everolimus.

Tabla 5: Resultados de eficacia en el carcinoma de células renales según la evaluación del investigador en el Estudio 205

	Lenvima® (Lenvatinib) 18 mg con Everolimus 5 mg N=51	Everolimus 10 mg N=50
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^(a)		

Número de eventos, n (%)	26 (51)	37 (74)
Enfermedad progresiva	21 (41)	35 (70)
Muerte	5 (10)	2 (4)
Mediana SLP en meses (95% IC)	14,6 (5,9; 20,1)	5,5 (3,5; 7,1)
Cociente de riesgo (95% IC) ^(b) Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus vs Everolimus	0,37 (0,22; 0,62)	-
Supervivencia general (SG) ^(c)		
Número de muertes, n (%)	32 (63)	37 (74)
Mediana SG en meses (95% IC)	25,5 (16,4; 32,1)	15,4 (11,8; 20,6)
Cociente de riesgo (95% IC) ^(b) Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus vs Everolimus	0,67 (0,42; 1,08)	-
Tasa objetiva de respuesta (confirmada)		
Tasa objetiva de respuesta, n (%)	19 (37)	3 (6)
(95% IC)	(24; 52)	(1; 17)
Número de respuesta completa, n (%)	1 (2)	0
Respuesta parcial (%)	18 (35)	3 (6)
Las evaluaciones de tumores se basaron en los criterios RECIST v1.1 para la progresión, pero solo se incluyen las respuestas confirmadas para ORR. Fecha de corte de datos = 13 de junio de 2014. IC= 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 logarítmica.		
(b) La relación de riesgos instantáneos 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 de corte de datos = 31 de julio de 2015.		

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en el Estudio 205

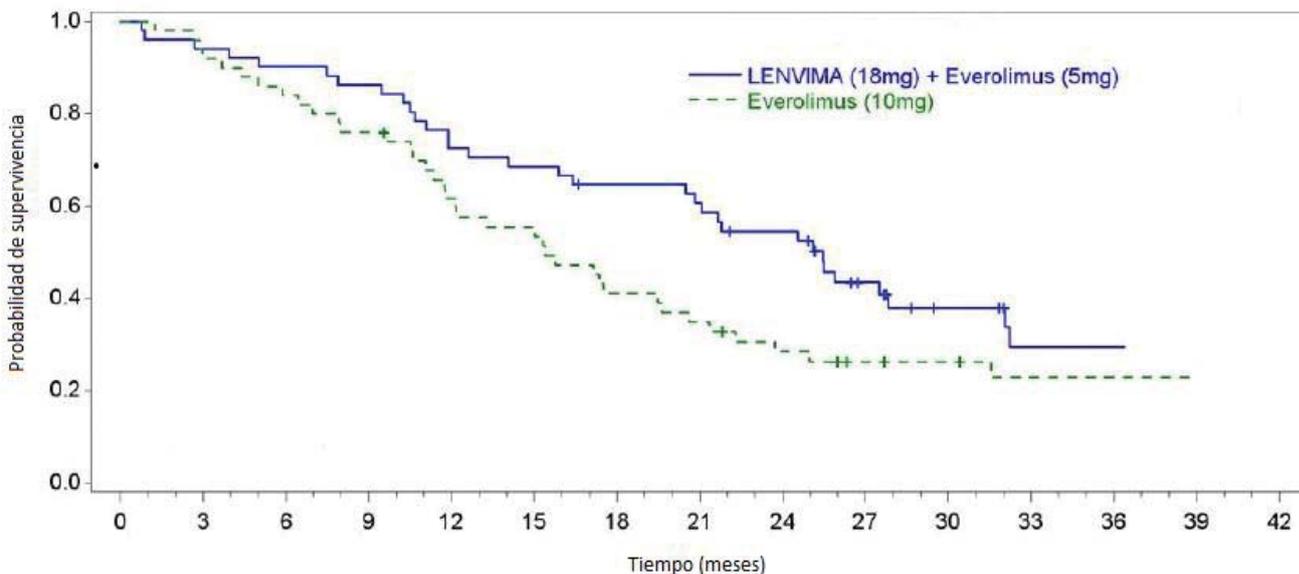


Número de sujetos de riesgo

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

L(18mg) + E(5mg)=LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg; E(10mg)=Everolimus 10mg
 Fecha de corte de los datos: 13JUN2014

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el Estudio 205



Número de sujetos de riesgo

L(18mg) + E(5mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
E(10mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L(18mg) + E(5mg)=LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg; E(10mg)=Everolimus 10mg
 Fecha de corte de los datos: 31JUL2015

Experiencia clínica – Carcinoma hepatocelular (CH)

La eficacia de Lenvima® (Lenvatinib) se evaluó en un estudio internacional multicéntrico, abierto, aleatorizado (REFLECT; NCT01761266) realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) irreseccable no tratado previamente. El estudio inscribió a adultos con CH en estadio C o B de Child-Pugh A y Barcelona Clinic Liver Cancer

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Juan P. Cattalini
 Director Técnico - MN: 16.556
 Apoderado
 Biotoscana Farma S.A.

(BCLC) que no eran elegibles para la terapia local dirigida al hígado; tenía un ECOG PS de 0 o 1; no había recibido tratamiento sistémico previo para CH; y tenía al menos una lesión diana medible según RECIST modificado para HC. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Lenvima® (Lenvatinib) (12 mg para peso corporal inicial ≥ 60 kg u 8 mg para peso corporal inicial < 60 kg) por vía oral una vez al día o Sorafenib 400 mg por vía oral dos veces al día hasta progresión radiológica de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por región (occidental frente a Asia Pacífico), presencia de invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática (sí frente a no), ECOG PS (0 frente a 1) y peso corporal (< 60 kg frente a ≥ 60 kg). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia global (SG). REFLECT fue diseñado para mostrar la no inferioridad de Lenvima® (Lenvatinib) frente a Sorafenib para OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) según RECIST modificado para CH.

Se aleatorizó un total de 954 pacientes, 478 a la rama de Lenvima® (Lenvatinib) y 476 a la rama de Sorafenib. Los datos demográficos de la población de estudio fueron: mediana de edad de 62 años (rango: 20 a 88 años); 84% masculino; 69% asiático y 29% blanco; 63% ECOG PS de 0; y el 69% pesaba ≥ 60 kg. De los 590 (62 %) pacientes con al menos un sitio de enfermedad metastásica a distancia documentada, el 52 % tenía metástasis pulmonares, el 45 % tenía metástasis en ganglios linfáticos y el 16 % tenía metástasis óseas.

La invasión macroscópica de la vena porta, la diseminación extrahepática o ambas estuvieron presentes en el 70% de los pacientes. El CH se clasificó como Child-Pugh A y BCLC en estadio C en el 79 % y Child-Pugh A y BCLC en estadio B en el 21 % de los pacientes. El setenta y cinco por ciento (75%) de los pacientes tenían evidencia radiográfica de cirrosis al inicio del estudio. Factores de riesgo primarios documentados por el investigador para el desarrollo de CH fueron hepatitis B (50%), hepatitis C (23%), uso de alcohol (6%), otro (7%) y desconocido (14%).

REFLECT demostró que Lenvima® (Lenvatinib) no fue inferior a Sorafenib para la SG. REFLECT no demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes asignados al azar a Lenvima® (Lenvatinib) en comparación con los del brazo de Sorafenib. Lenvima® (Lenvatinib) fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico a Sorafenib en cuanto a SLP y ORR. Los resultados de eficacia se resumen en la **Tabla 6** y la **Figura 4**.

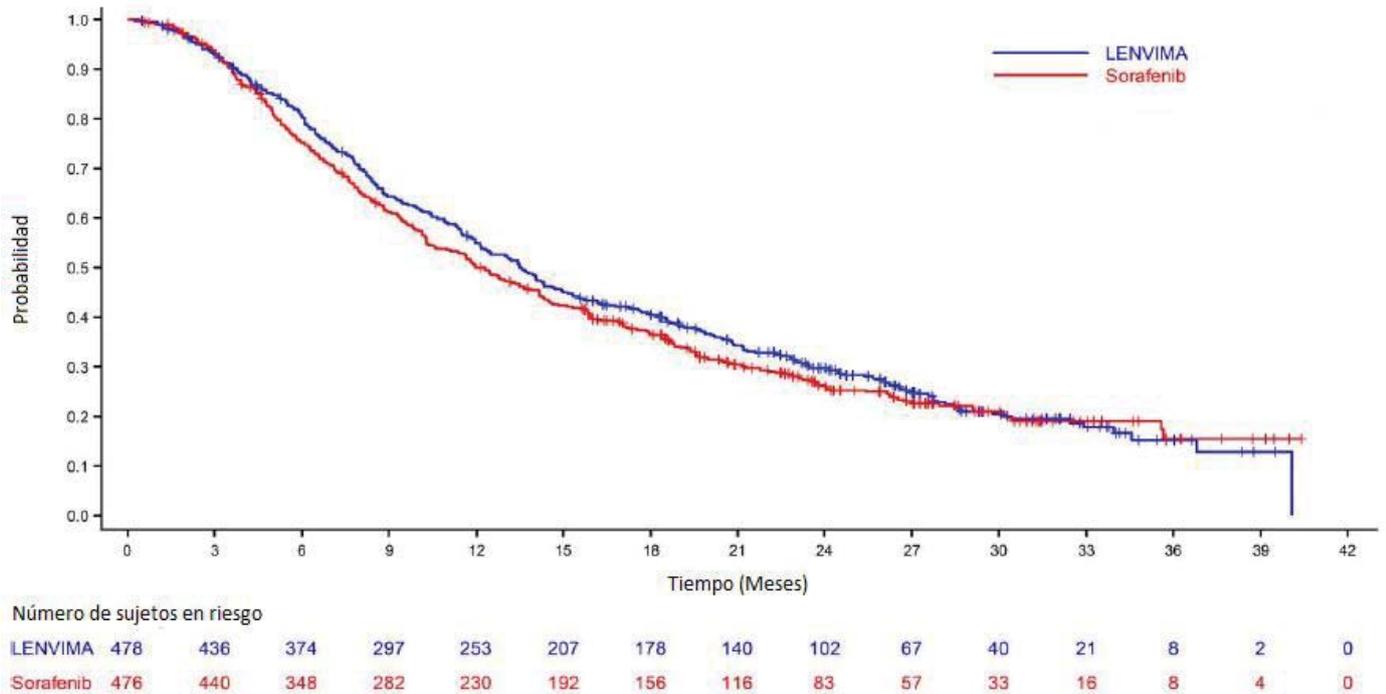
Tabla 6: Resultados de eficacia en carcinoma hepatocelular en REFLECT

	Lenvima® (Lenvatinib) N=478	Sorafenib N=476
Sobrevida promedio		
Número de muertes (%)	351 (73)	37 (74)
Mediana SP en meses (95% IC)	13.6 (12.1, 14.9)	35 (70)
Cociente de riesgo (95% IC) ^(a)	0.92 (0.79, 1.06)	
Supervivencia libre de progresión ^(b) (mRECIST)		
Número de eventos (%)	311 (65)	5.5 (3.5, 7.1)
Mediana SP en meses (95% IC)	7.3 (5.6, 7.5)	
Cociente de riesgo (95% IC) ^(b)	0.64 (0.55, 0.75)	
Valor-p	<0.001	
Tasa de respuesta objetiva ^(b) (mRECIST)		
Tasa de respuesta objetiva	41%	12%
Respuestas completas, n (%)	10 (2.1)	4 (0.8)
Respuestas parciales, n (%)	184 (38.5)	55 (11.6)
IC 95%	(36%, 45%)	(10%, 16%)
Valor-p	<0.001	
Supervivencia sin progresión ^(b) (RECIST 1.1)		
Número de eventos (%)	307 (64)	320 (67)
Mediana SSP en meses (95% IC)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.9)
Cociente de riesgo (95% IC) ^(b)	0.65 (0.56, 0.77)	
Tasa de respuesta objetiva ^(b) (RECIST 1.1)		
Tasa de respuesta objetiva	19%	7%
Respuestas completas, n (%)	2 (0.4)	1 (0.2)
Respuestas parciales, n (%)	88 (18.4)	30 (6.3)
IC 95%	(15%, 22%)	(4%, 9%)

IC= intervalo de confianza; ECOG PS = estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; HR = cociente de riesgos instantáneos; SG = supervivencia global.

- (a) Basado en el modelo de Cox estratificado. El margen de no inferioridad para HR (Lenvatinib frente a Sorafenib) es de 1,08.
- (b) Según revisión radiológica independiente.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en REFLECT



Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo una amplia variedad de condiciones, los rangos de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga pueden no estar directamente comparados con los rangos en los ensayos clínicos de otra droga o pueden no reflejar los rangos observados en la práctica.

Los datos de “Advertencias” y “Precauciones” reflejan la exposición a Lenvima® (Lenvatinib) como agente único en 261 pacientes con CDT (SELECT) y 476 pacientes con CH (REFLECT), Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus en 62 pacientes con CCR (Estudio 205). Los datos de seguridad obtenidos en 1823 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) como agente único en múltiples ensayos clínicos fueron utilizados para caracterizar los riesgos de reacciones adversas serias. Entre los 1823 pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) como agente único, la mediana de edad fue de 61 años de edad (20 a 89 años), el rango de dosis fue de 0,2 mg a 32 mg diarios, y la mediana de duración a la exposición fue de 5,6 meses.

Los datos a continuación reflejan la exposición a Lenvima® (Lenvatinib) en 1557 pacientes enrolados en ensayos clínicos randomizados y activamente controlados (REFLECT; Estudio 205), y un ensayo clínico randomizado, controlado con placebo (SELECT). La mediana de duración de exposición a Lenvima® (Lenvatinib) en estos estudios fue del rango de 6 a 16 meses. Los datos demográficos y de exposición para la población de cada ensayo clínico se describen en las siguientes sub-secciones.

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT):

La seguridad de Lenvima® (Lenvatinib) se evaluó en SELECT, en el que los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo se aleatorizaron (2:1) a Lenvima® (Lenvatinib) (n=261) o placebo (n=131). La mediana de tratamiento fue de 16,1 meses para Lenvima® (Lenvatinib). Entre los 261 pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib), la mediana de edad fue 64 años, 52% fueron mujeres, 80% de raza blanca, 18% asiáticos, 2% de raza negra y 4% eran hispánicos/latinos.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) ($\geq 30\%$) fueron, en orden decreciente de frecuencia, hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución de peso, náuseas, estomatitis, dolor de cabeza, vómitos, proteinuria, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (EPP), dolor abdominal y disfonía. Las reacciones adversas graves más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas condujeron a reducciones de dosis en el 68% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib); 18% de los pacientes discontinuaron Lenvima® (Lenvatinib) debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (al menos 10%) que resultaron en reducciones de dosis de Lenvima® (Lenvatinib) fueron: hipertensión (13%), proteinuria (11%), disminución del apetito (10%) y diarrea (10%); las reacciones adversas más comunes (al menos 1%) que resultaron en discontinuación de Lenvima® (Lenvatinib) fueron: hipertensión (1%) y astenia (1%).

La **Tabla 7** presenta las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa más alta en los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) que en los pacientes que recibieron placebo en la fase doble ciego del estudio.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurren en pacientes con una diferencia entre grupos de $\geq 5\%$ en todos los grados o $\geq 2\%$ en los grados 3 y 4 en SELECT (CDT)

Reacción Adversa	Lenvima® (Lenvatinib) 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Vascular				
Hipertensión ^(a)	73	44	16	4
Hipotensión	9	2	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	67	9	17	0
Náuseas	47	2	25	1
Estomatitis ^(b)	41	5	8	0
Vómitos	36	2	15	0
Dolor abdominal ^(c)	31	2	11	1
Constipación	29	0,4	15	1
Dolor oral ^(d)	25	1	2	0
Boca seca	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
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia/mialgia ^(f)	62	5	28	3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	54	7	18	1
Disminución de peso	51	13	15	1
Deshidratación	9	2	2	1
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	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				
Eritrodisestesia palmar-plantar	32	3	1	0



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Rash ^(g)	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disfonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
Psiquiátricos				
Insomnio	12	0	3	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario	11	1	5	0
Infecciones orales y dentales ^(h)	10	1	1	0
Cardíacos				
Electrocardiograma con prolongación QT	9	2	2	0
<p>(b) Incluye hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la presión sanguínea diastólica y aumento de la presión sanguínea.</p> <p>(c) Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, ulceración de la boca e inflamación de la mucosa.</p> <p>(d) Incluye molestia abdominal, dolor abdominal, dolor del abdomen inferior, dolor del abdomen superior, sensibilidad abdominal, molestias epigástricas y dolor gastrointestinal.</p> <p>(e) Incluye dolor oral, glosodinia y dolor orofaríngeo.</p> <p>(f) Incluye astenia, fatiga y malestar.</p> <p>(g) Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia y mialgia.</p> <p>(h) Incluye rash macular, rash máculo-papular, rash generalizado y rash.</p> <p>(i) Incluye gingivitis, infección oral, parotitis, pericoronitis, periodontitis, sialoadenitis, absceso dental e infección dental.</p>				

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurren más frecuentemente en los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) que en los pacientes que recibieron placebo, pero con una incidencia <5% fueron embolismo pulmonar (3%, incluyendo reportes fatales vs 2%, respectivamente) y osteonecrosis de la mandíbula (0,4% vs 0%, respectivamente).

Las anormalidades de laboratorio con una diferencia de $\geq 2\%$ en eventos de Grados 3-4 y a una incidencia más alta en la rama de Lenvima® (Lenvatinib) se presentan en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio con una diferencia de $\geq 2\%$ en eventos de grado 3-4 y con mayor incidencia en la rama Lenvima® (Lenvatinib) ^{(a), (b)} en SELECT (CDT)		
Anormalidades de laboratorio	Lenvima® (Lenvatinib) 24 mg	Placebo
	Grados 3-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Químicos		
Hipocalcemia	9	2
Hipopotasemia	6	1
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	5	0
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	4	0
Aumento de lipasa	4	1
Aumento de creatinina	3	0
Hematológicos		
Trombocitopenia	2	0

- (a) Con al menos 1 grado de aumento respecto de la línea de base.
 (b) El porcentaje de anomalías de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio tanto inicial como posterior a la inicial para cada parámetro. Lenvima® (Lenvatinib) (n = 253 a 258), Placebo (n = 129 a 131).

Las siguientes anormalidades de laboratorio (todos los Grados) ocurrieron en >5% de los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) y a un rango que fue el doble o más alto que en pacientes que recibieron placebo: hipoalbuminemia, aumento de fosfatasa alcalina, hipomagnesemia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, aumento de amilasa sérica e hiperpotasemia.

Carcinoma de células renales tratado previamente en combinación con Everolimus (Estudio 205)

La seguridad de Lenvima® (Lenvatinib) se evaluó en el Estudio 205, en el cual los pacientes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico no resecable (CCR) fueron randomizados (1:1:1) con Lenvima® (Lenvatinib) 18 mg oral una vez al día con Everolimus 5 mg oral una vez al día (n=51), Lenvima® (Lenvatinib) 24 mg oral una vez al día (n=52), o Everolimus 10 mg oral una vez al día (n=50). Estos datos también incluyen pacientes en la porción de aumento de dosis del estudio que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus (n=11). La mediana de duración del tratamiento fue de 8,1 meses para Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus. De los 62 pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus, la mediana de edad fue de 61 años, 71% eran hombres y el 98% eran blancos. Las reacciones adversas más comunes observadas en el grupo tratado con Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus (≥30%) fueron, en orden decreciente de frecuencia: diarrea, fatiga, artralgia/mialgia, disminución de apetito, vómitos, náusea, estomatitis/inflamación oral, hipertensión, edema periférico, tos, dolor abdominal, disnea, rash, disminución de peso, eventos hemorrágicos y proteinuria. Las reacciones adversas graves más comunes (≥5%) fueron: falla renal (11%), deshidratación (10%), anemia (6%), trombocitopenia (5%), diarrea (5%), vómitos (5%) y disnea (5%).

Las reacciones adversas condujeron a una reducción de dosis o interrupción en el 89% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus. Las reacciones adversas más comunes (≥5%) que resultaron en reducciones de dosis en el grupo tratado con Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus fueron: diarrea (21%), fatiga (8%), trombocitopenia (6%), vómitos (6%), náuseas (5%) y proteinuria (5%).

La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 29% de los pacientes del grupo tratado con Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus.

La **Tabla 9** presenta las reacciones adversas en 15% de los pacientes en la rama de Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus. El estudio 205 no fue diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas de Lenvima® (Lenvatinib) en combinación con Everolimus, en comparación con Everolimus para cualquiera de las reacciones adversas específicas enumeradas en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en >15 % de los pacientes en el brazo de Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus en el Estudio 205 (CCR)

Reacciones adversas	Lenvima® (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 (%)
Endócrinos				
Hipotiroidismo	24	0	2	0
Gastrointestinales				
Diarrea	81	19	34	2
Vómitos	48	7	12	0
Náuseas	45	5	16	0
Estomatitis/inflamación oral (a)	44	2	50	4
Dolor abdominal (b)	37	3	8	0
Dolor oral (c)	23	2	4	0
Dispepsia/ reflujo gastroesofágico	21	0	12	0
Constipación	16	0	18	0

General				
Fatiga ^(d)	73	18	40	2
Edema periférico	42	2	20	0
Pirexia/Aumento 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
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia/mialgia (e)	55	5	32	0
Dolor torácico musculoesquelético	18	2	4	0
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	19	2	10	2
Psiquiátricos				
Insomnio	16	2	2	0
Renales y urinarios				
Proteinuria/presencia de proteína en orina	31	8	14	2
Evento de falla renal ^(f)	18	10	12	2
Respiratorios, torácicos y del mediastino				
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				
Hipertensión/ aumento de la presión sanguínea	42	13	10	2
Eventos hemorrágicos ^(h)	32	6	26	2
<p>(a) Incluye estomatitis aftosa, inflamación gingival, glositis y ulceraciones en la boca.</p> <p>(b) Incluye malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor del abdomen inferior y dolor del abdomen superior.</p> <p>(c) Incluye dolor gingival, glosodinia y dolor orofaríngeo.</p> <p>(d) Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar.</p> <p>(e) Incluye artralgia dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético y mialgia.</p> <p>(f) Incluye aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, disminución del clearance de creatinina renal, nefropatía tóxica, falla renal, falla renal aguda e insuficiencia renal.</p> <p>(g) Incluye eritema, rash eritematoso, rash genital, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash prurítico, rash pustular y rash séptico.</p> <p>(h) Incluye diarrea hemorrágica, epistaxis, hemorragia gástrica, hemartrosis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia en los labios, hematoma renal y hematocele escrotal.</p>				

En la **Tabla 10**, se presentan las anomalías de laboratorio de Grado 3-4 que ocurren en $\geq 3\%$ de los pacientes en la rama de Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus.

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de Grados 3-4 que ocurren en $\geq 3\%$ de los pacientes en la rama con Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus ^{(a), (b)} en el Estudio 205 (CCR)		
Anormalidades de laboratorio	Lenvima® (Lenvatinib) 18 mg con Everolimus 5 mg	Everolimus 10 mg
	Grados 3-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Químicas		

Hipertrigliceridemia	18	18
Lipasa aumentada	13	12
Hipercolesterolemia	11	0
Hiponatremia	11	6
Hipofosfatemia	11	6
Hiperpotasemia	6	2
Hipocalcemia	6	2
Hipopotasemia	6	2
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	3	0
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	3	2
Aumento de fosfatasa alcalina	3	0
Hiperglucemia	3	16
Aumento de creatina quinasa	3	4
Hematológicos		
Linfopenia	10	20
Anemia	8	16
Trombocitopenia	5	0
(a) Con al menos 1 grado de aumento desde la línea de base. (b) El porcentaje de anomalías de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio tanto inicial como posterior a la inicial para cada parámetro. Lenvima® (Lenvatinib) con Everolimus (n = 62), Everolimus (n = 50).		

Carcinoma hepatocelular (CH):

La seguridad de Lenvima® (Lenvatinib) se evaluó en REFLECT, dónde se randomizó (1:1) a los pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CH) con Lenvima® (Lenvatinib) (n=476) o Sorafenib (n=475). La dosis de Lenvima® (Lenvatinib) fue 12 mg oral una vez al día para pacientes con una línea base de peso corporal ≥60 kg y 8 mg oral una vez al día para pacientes con una línea de base de peso corporal <60 kg. La dosis de Sorafenib fue de 400 mg oral dos veces por día. La duración del tratamiento fue ≥6 meses en 49% y 32% de los pacientes en los grupos con Lenvima® (Lenvatinib) y Sorafenib, respectivamente. Entre los 476 pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT, la mediana de edad fue de 63 años, 85% eran hombres, 28% eran de raza blanca y 70% eran asiáticos.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) (≥20%) fueron, en orden decreciente de frecuencia, hipertensión, fatiga, diarrea, disminución del apetito, artralgia/mialgia, disminución de peso, dolor abdominal, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, proteinuria, disfonía, eventos hemorrágicos, hipotiroidismo y náuseas.

Las reacciones adversas graves más comunes (≥2%) en los pacientes tratados con Lenvima® (Lenvatinib) fueron encefalopatía hepática (5%), falla hepática (3%), ascitis (3%), y disminución del apetito (2%).

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

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

La **Tabla 11** resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT. REFLECT no fue diseñado para demostrar una reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para Lenvima® (Lenvatinib), en comparación con Sorafenib, para cualquiera de las reacciones adversas especificadas en la **Tabla 11**.

Tabla 11: Reacciones adversas que ocurren en ≥10 % de los pacientes en la rama de Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT (CH)		
Reacciones adversas	Lenvima® (Lenvatinib) 8 mg/12 mg N=476	Sorafenib 800 mg N=475

	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Endócrinos				
Hipotoroidismo ^(a)	21	0	3	0
Gastrointestinales				
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
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia/mialgia ^(g)	31	1	20	2
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	10	1	8	0
Renales y urinarias				
Proteinuria ^(h)	26	6	12	2
Respiratorias, torácicas y del mediastino				
Disfonía	24	0,2	12	0
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmar-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
<p>(a) Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.</p> <p>(b) Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico, dolor gastrointestinal, dolor del abdomen inferior, dolor del abdomen superior.</p> <p>(c) Incluye ascitis y ascitis maligna.</p> <p>(d) Incluye úlcera aftosa, erosión gingival, ulceración gingival, glositis, ulceración de la boca, ampollas de la mucosa oral y estomatitis.</p> <p>(e) Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar.</p> <p>(f) Incluye aumento de la temperatura corporal, pirexia.</p> <p>(g) Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético y mialgia.</p> <p>(h) Incluye proteinuria, proteína aumentada en orina, presencia de proteína en orina.</p> <p>(i) Incluye eritema, rash eritematoso, rash exfoliativo, rash genital, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash prurítico, rash pustular y rash.</p> <p>(j) Incluye aumento de la presión sanguínea diastólica, aumento de la presión sanguínea, hipertensión e hipertensión ortostática.</p> <p>(k) Incluye todo tipo de hemorragia. Los tipos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más pacientes en cualquier grupo de tratamiento incluyeron: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia de várices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal superior.</p>				

En la Tabla 12 se presentan las anomalías de laboratorio Grados 3-4 que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes en la rama con Lenvima® (Lenvatinib) en REFLECT (CH).

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio de Grados 3-4 que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes en la rama Lenvima® (Lenvatinib) (a), (b) en REFLECT (CH)

Anormalidad de laboratorio	Lenvima® (Lenvatinib) (%)	Sorafenib (%)
Químicos		
GGT aumentada	17	20
Hiponatremia	15	9
Hiperbilirrubinemia	13	10
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	12	18
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	8	9
Aumento de fosfatasa alcalina	7	5
Aumento de lipasa	6	17
Hipopotasemia	3	4
Hiperpotasemia	3	2
Descenso de albúmina	3	1
Aumento de creatinina	2	2
Hematológicos		
Trombocitopenia	10	8
Linfopenia	8	9
Neutropenia	7	3
Anemia	4	5
(a) Con al menos 1 grado de aumento respecto de la línea de base. (b) El porcentaje de anomalías de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio tanto inicial como posterior a la inicial para cada parámetro. Lenvima® (Lenvatinib) (n=278 a 470) y Sorafenib (n=260 a 473).		

Experiencia post comercialización:

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante la comercialización con Lenvima® (Lenvatinib). Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de un número incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer su relación causal con la exposición a la droga.

- Gastrointestinales: pancreatitis aumento de amilasa.
- General: insuficiencia en la cicatrización de heridas
- Hepatobiliares: colecistitis
- Renales y urinarios: síndrome nefrótico
- Vasculares: aneurismas, disecciones y rupturas arteriales (incluyendo aórticas)

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 30 cápsulas duras de 4 mg.
 Envases conteniendo 30 cápsulas duras de 10 mg.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservación a temperatura ambiente: hasta 25°C. Almacenar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N° 58.963

Titular del certificado: Eisai Inc., 200 Metro Boulevard, Nutley New Jersey, 07110, USA.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A., Av. Presidente Arturo Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico.

País de procedencia:

Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Elaboración a granel en:

Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Ontario L5N 7K9, Canadá.

Acondicionamiento primario realizado en:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Center, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Center, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte).

Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires, República Argentina.

Selenin S.A., Ruta 101, km 23,5, Parque de las Ciencias, Macromanzana 3C, Canelones, República Oriental del Uruguay.

Fecha de revisión del texto: Febrero 2024,

Versión del prospecto: V01

Basado en el USPI de la FDA v.11.22



Juan P. Cattalini
Director Técnico - MIN: 16.556
Apoderado
Biotoscana Farma S.A.

RE-2024-27462896-APN-DTD#JGM

Página 25 de 25

Página 26 de 26



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-2023-110366456- BIOTOSCANA - Prospectos - Certificado N58.963.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 12:28:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 12:28:36 -03:00