

LENVATIB

LENVATINIB 4 y 10 mg

Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CANTATIVITA		
Cada cápsula contiene:	LENVATIB 4	LENVATIB 10
Lenvatib mesilato*	4,900 mg	12,250 mg
Carbonato de Calcio Liviano	33,600 mg	84,000 mg
Celulosa Microcristalina	40,908 mg	102,270 mg
Óxido de Silicio Coloidal	0,580 mg	1,400 mg
Hidropropilcelulosa	2,240 mg	5,600 mg
Hidropropilcelulosa de Baja Sustitución	5,600 mg	14,000 mg
Maltitol	15,222 mg	38,055 mg
Talco	8,960 mg	22,400 mg
Hipromelosa	34,882 mg	66,092 mg
Carragenina	0,317 mg	0,601 mg
Cloruro de potasio	0,156 mg	0,267 mg
Dióxido de Titanio	0,760 mg	1,440 mg

*Equivale a 4 mg de Lenvatib y 10 mg de Lenvatib respectivamente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasas, código ATC: L01XE29.

INDICACIONES

Carcinoma Diferenciado de Tiroides

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

Carcinoma de células renales

Está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal avanzada del carcinoma de células (CCR) después de una terapia previa con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Carcinoma hepatocelular

Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irrecesable que no han recibido tratamiento sistémico previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Es un inhibidor de múltiples quinasas que ha mostrado principalmente propiedades antitumorales *in vitro* e *in vivo*, y también se observó inhibición directa del crecimiento tumoral en modelos *in vitro*.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los receptores tirosina-quinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad quinasas de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas, como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR , KIT y RET. Además, Lenvatib mostró actividad antiproliferativa en líneas celulares de carcinoma hepatocelulares dependientes de la señalización de la actividad con los receptores de las endoteliales humanas, la formación del tubo y la señalización de VEGF *in vitro* y del volumen tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón de células renales humanas, que fue mayor que con cada uno de los medicamentos por separado.

Aunque no se ha estudiado directamente con lenvatib, se postula que el mecanismo de acción en la hipertensión está mediado por la regulación a la baja de VEGFR1 y VEGFR2 en los podocitos del glomerulo. El mecanismo de acción en el hipotidismo no está totalmente elucidado.

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides

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

De los 392 pacientes aleatorizados, el 51% eran hombres, la edad media era de 63 años, el 40% tenía 65 años o más, el 73% era blanco, el 54% tenía un estado de rendimiento (PSE) del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0, y el 24% había recibido un tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los pacientes podían haber recibido 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), y la edad (≤65 años o >65 años). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de emascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Se requirió una revisión independiente para confirmar la progresión de la enfermedad antes de suspender a los pacientes de la fase de aleatorización del estudio. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la tasa global de respuesta y la supervivencia global. Los pacientes del grupo de placebo optan por recibir tratamiento con lenvatib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad.

El 19,2% de los pacientes en el brazo de Lenvatib y el 17,6% de los pacientes en el brazo de placebo recibieron una actividad acumulativa previa de: 600 mCi o 22 GBq (n = 131, con la última dosis administrada al menos 6 meses antes del ingreso al estudio. La mediana de la actividad acumulada del RAI administrado antes de la inclusión en el estudio fue de 350 mCi (12,95 GBq).

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SSP en los pacientes tratados con lenvatib frente a aquellos tratados con placebo (Tabla 1; p<0,0001). Tras la confirmación de progresión de la enfermedad por parte de la revisión independiente, el 63% pacientes aleatorizados a placebo fueron transferidos a recibir lenvatib sin emascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia. La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa [RC] más respuesta parcial [RP]) por parte de la revisión radiológica independiente fue significativamente mayor (p<0,0001) en el grupo tratado con lenvatib (64,8%) que en el grupo tratado con placebo (1,5%). En el grupo tratado con lenvatib, cuatro (2,15%) pacientes obtuvieron una RC y 165 pacientes (63,2%) tuvieron una RP, mientras que ningún paciente tratado con placebo presentó una RC y 2 (1,5%) pacientes presentaron una RP. El tiempo hasta la aparición de la enfermedad fue similar en los grupos de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 2,8 meses. La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva fue de 2,0 (IC del 95%: 1,9, 3,5) meses; sin embargo, de los pacientes que experimentaron una respuesta completa o parcial a la administración de la dosis que el 70,4% desarrolló la respuesta en los 30 días posteriores a la administración de la dosis de 24 mg.

El análisis de la supervivencia global fue confuso por el hecho de que a los pacientes tratados con placebo con progresión de enfermedad documentada se les brindó la oportunidad de recibir tratamiento con lenvatib sin emascaramiento. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre los grupos de tratamiento en el momento del análisis principal de la eficacia (HR=0,73; IC del 95%: 0,50-1,07; p=0,032). Ni el grupo de lenvatib ni el grupo transferido a placebo alcanzó la mediana de SG.

Tabla 1 - Resultados de la eficacia

	Lenvatib	Placebo
	N=261	N=131
Supervivencia sin progresión (SSP)*		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41,0)	113 (86)

Enfermedad Progresiva	93 (36)	109 (83)
Muerte	14 (5)	4 (3)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,21 (0,16, 0,28)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva^a		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	65%	2%
(IC del 95%)	(59%, 71%)	(0%, 4%, 36)
Valor de p ^c	<0,0001	
Supervivencia global^a		
Número de muertes (%)	71 (27)	47 (36)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22,1, NE)	NE (20,3, NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,73 (0,50, 1,07)	
Valor p ^b	0,10	

^a Estudio radiológico independiente.

^b Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Asia), grupo de edad (≤ 65 años frente a > 65 años) y tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1).

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

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

^e NE= no estimado.

Cáncer de Células Reñales

La eficacia se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1-1) (Estudio clínico 3), en el que 153 pacientes con CCR irresecable avanzado o metastásico que habían recibido previamente un tratamiento anti-angiogénico recibieron Lenvatib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día, Lenvatib 24 mg por vía oral una vez al día, o everolimus 10 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (s13 g/dl frente a >13 g/dl para los hombres y ≤11,5 g/dl frente a >11,5 g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dl frente a <10 mg/dl).

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

De los 101 pacientes asignados al azar a Lenvatib con everolimus o grupo de everolimus: 72% eran hombres, la edad media era 60 años, 31% eran mayores de 65 años y 96% eran blancos. Las metástasis estaban presentes en el 85% de los pacientes y la enfermedad avanzada irrecesable estaba presente en el 5%. Todos los pacientes tenían un ECOG PS basal de 0 (54%) o 1 (46%) con una distribución similar en estos dos subgrupos. El Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) se observaron categorías de riesgo favorables, intermedias y pobres, respectivamente, en 24%, 37% y 39% de los pacientes con Lenvatib con everolimus, y 24%, 38% y 38% de los pacientes con everolimus.

Los resultados de la eficacia del Estudio Clínico 3 se resumen en la Tabla 2. El efecto del tratamiento de la combinación en la SSP fue respaldado por una revisión retrospectiva independiente de las radiografías con un índice de riesgo observado (FO) de 0,43 (IC 95%: 0,24, 0,75) en comparación con el grupo de everolimus.

Tabla 2 - Resultados de la eficacia

	Lenvatib 18 mg con Everolimus 5 mg	Everolimus N=50
	N=51	N=50
Supervivencia sin progresión (SSP)^a		
Número de eventos, n (%)	26 (51)	37 (74)
Enfermedad Progresiva	21 (41)	35 (70)
Muerte	5 (10)	2 (4)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	14,6 (5,9, 20,1)	5,5 (3,5, 7,1)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,37 (0,22, 0,62)	
Valor de p ^c	<0,0001	
Supervivencia Global (SG)^a		
Número de muertes, n (%)	32 (63)	37 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	25 (16,4; 32,1)	15,4 (11,8; 20,6)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,67 (0,42; 1,08)	
Valor de p ^c	0,0001	
Tasa de respuesta objetiva^a Confirmada		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	19 (37)	3 (6)
(IC del 95%)	(24,52)	(1,17)
Número de respuestas completas, n (%)	1 (2)	0
Número de respuestas parciales (%)	18 (35)	3 (6)

Las evaluaciones de los tumores se basaron en los criterios RECIST 1.1 para la progresión, pero solo en las respuestas confirmadas para ORR. Fecha límite de datos = 13 de junio de 2014.

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

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

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

Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de Lenvatib fue evaluada en un Estudio de forma aleatoria, abierta, multicéntrica en un estudio internacional (Estudio Clínico 2) realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular irrecesable no tratado (CHC). El estudio incluyó adultos con Child-Pugh A y Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) CHC en estadio C o B que eran ineligibles para la terapia local dirigida al hígado, presentaban un ECOG PS de 0 o 1, que no habían recibido antes terapia sistémica para el CHC y tenían al menos una lesión medible de acuerdo con RECIST modificado para el CHC. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Lenvatib (12 mg por peso corporal basal ≥ 60 kg u 8 mg para el peso corporal basal < 60 kg) por vía oral una vez al día o 400 mg de sorafenib por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad radiológica o intolerancia inaceptable. La aleatorización fue estratificada por región (occidental vs Asia-Pacífico), por la invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahéptica (si vs no), ECOG PS (0 vs 1) y peso corporal (< 60 kg vs ≥ 60 kg). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG). Estudio Clínico 2 fue diseñado para mostrar la no inferioridad de Lenvatib a sorafenib para SG. Las medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva según RECIST modificado para el CHC. Un total de 954 pacientes fue aleatorizado, un grupo de 478 pacientes recibieron Lenvatib y un grupo de 476 sorafenib. Los datos demográficos de la población de estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 20 a 88 años); 84% hombres; 69% asiáticos y 29% blancos; 63% ECOG PS de 0, y el 69% pesaba ≥ 60 kg. De los 590 (62%) pacientes con al menos un sitio de metástasis documentada el 52% tenía metástasis pulmonar, el 45% tenía metástasis a los ganglios linfáticos y el 16% tenía metástasis ósea. La invasión macroscópica de la vena porta, la diseminación extrahéptica o ambas estuvieron presentes en el 70% de pacientes. CHC se clasificó como Child-Pugh A y BCLC Etapa C en el 79% de los pacientes y Child-Pugh A y BCLC Etapa B en el 21% de los pacientes. Setenta y cinco por ciento (75%) de los pacientes tenían evidencia radiográfica de cirrosis al inicio del estudio. Factores de riesgo primarios documentados para el desarrollo de CHC fueron hepatitis B (50%), hepatitis C (23%), consumo de alcohol (6%), otros (7%), y desconocidos (14%).

El Estudio Clínico 2 demostró que Lenvatib no era inferior a sorafenib para la SG. El Estudio Clínico 2 demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes asignados al azar con Lenvatib en comparación con los del grupo de sorafenib. Lenvatib fue estadísticamente superior al sorafenib para PSS y ORR. Los resultados de eficacia se resumen en Tabla 3.

Tabla 3-Resultados de Eficacia en Carcinoma Hepatocelular

	Lenvatib	Sorafenib
	N=478	N=476
Supervivencia Global (SG)		
Número de muertes, n (%)	351 (73)	350 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,92 (0,79; 1,06)	
Valor de p ^b	0,0001	
Supervivencia sin progresión (SSP)^a (m RECIST)		
Número de Eventos (%)	311 (65)	323 (68)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,64 (0,55, 0,75)	

Valor p		<0,001
Tasa de respuesta objetiva^a (mRECIST)		
Tasa de respuesta objetiva (%)	41%	12%
Respuesta completa, n (%)	10 (2,1)	4 (0,8)
Respuesta Parcial, n (%)	184 (38,5)	55 (11,6)
(IC del 95%)	(36%, 45%)	(10%, 16%)
Valor p		<0,001
Supervivencia sin progresión (SSP)^a (RECIST 1:1)		
Número de Eventos (%)	307 (64)	320 (67)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,65 (0,56, 0,77)	
Valor de p ^b		<0,0001
Tasa de respuesta objetiva^a (RECIST 1:1)		
Tasa de respuesta objetiva (%)	19%	7%
Respuesta completa, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Respuesta Parcial, n (%)	88 (18,4)	30 (6,3)
(IC 95%)	(15%, 22%)	(4%, 9%)

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

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

^b Por revisión independiente de radiología.

Propiedades farmacocinéticas:

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

Absorción

La principal medida se absorbe rápidamente tras la administración oral. El T_{max} se observa normalmente 1-4 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan al grado de absorción, pero disminuye la tasa de absorción y retrasan la media de T_{max} desde 2 horas a 4 horas.

Distribución

La unión *in vitro* de lenvatib a las proteínas de plasma humana es elevada y oscila entre el 98% (0,3-30 µg/ml, mesilato). Lenvatib se unió principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa-1-glicoproteína ácida y la gammaglobulina. *In vitro*, la unión a eritrocitos de lenvatib osciló entre el 0,59 y el 0,61 (0,1-10 µg/ml, mesilato).

Biotransformación

In vitro, la CYP3A4 demostró ser la isoforma predominante (>80%) implicada en el metabolismo mediado por el citocromo P450. No obstante, los datos *in vivo* indicaron que las vías no mediadas por el citocromo P450 representaron una porción significativa del metabolismo global de lenvatib. Por consiguiente, *in vivo*, los inductores y los inhibidores de la CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición a lenvatib (Ver interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En los microsomas hepáticos humanos, la forma desmetilada de lenvatib (M2) se identificó como el metabolito principal. M2 y M3, los metabolitos principales en las heces humanas, se formaron a partir de M2 y Lenvatib, respectivamente, por acción de la aldehído oxidasa.

En las muestras plasmáticas recogidas hasta 24 horas después de la administración, lenvatib constituyó el 97% de la radioactividad en los radiocromatogramas plasmáticos mientras que el metabolito M2 representó un 2,5% adicional. Según el AUC_{0-∞}, lenvatib representó el 60% y el 64% de la radioactividad total en plasma y sangre, respectivamente. Los datos de un estudio de excreción/balance de masa en humanos indican que lenvatib se metaboliza ampliamente en los humanos. Las principales vías metabólicas en humanos fueron la oxidación por la aldehído oxidasa, la desmetilación mediante la CYP3A4, la conjugación de glutatón con la eliminación del grupo O-arilo (fracción principal), y las combinaciones de estas vías seguidas de más biotransformaciones (p. ej., glucuronidación, hidrólisis de la fracción de glutatón, degradación de la fracción cisteína, y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteinilglicina).

Los datos de un estudio de excreción/balance de masa en humanos indican que lenvatib se metaboliza ampliamente en los humanos. Las principales vías metabólicas en humanos fueron la oxidación por la aldehído oxidasa, la desmetilación mediante la CYP3A4, la conjugación de glutatón con la eliminación del grupo O-arilo (fracción principal), y las combinaciones de estas vías seguidas de más biotransformaciones (p. ej., glucuronidación, hidrólisis de la fracción de glutatón, degradación de la fracción cisteína, y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteinilglicina).

Los datos de un estudio de excreción/balance de masa en humanos indican que lenvatib se metaboliza ampliamente en los humanos. Las principales vías metabólicas en humanos fueron la oxidación por la aldehído oxidasa, la desmetilación mediante la CYP3A4, la conjugación de glutatón con la eliminación del grupo O-arilo (fracción principal), y las combinaciones de estas vías seguidas de más biotransformaciones (p. ej., glucuronidación, hidrólisis de la fracción de glutatón, degradación de la fracción cisteína, y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteinilglicina).

Estudios de transportadores *in vitro*
Para los siguientes transportadores, se excluyó una inhibición clínicamente relevante teniendo en cuenta un valor de corte de IC₅₀ ≥ 50 x C₀.

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

Excreción
Tras diez días después de una única administración de lenvatib radiomarcado, aproximadamente el 64% y el 25% marcos radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito M3 fue el analito predominante en las heces (~17% de la dosis), seguido de M2 (~11% de la dosis) y M2 (~4,4% de la dosis).

LíneaalidaNo linealidad

Proporcionalidad de la dosis y acumulación
Los datos de farmacocinética demostraron que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatib una vez al día, la exposición a lenvatib (C_{max} y AUC) aumentó en proporción directa a la dosis administrada en el rango de 3,2 a 32 mg una vez al día.

Lenvatib muestra una acumulación mínima en el estado estacionario. Por encima de este rango, la mediana del índice de acumulación osciló entre 0,96 (20 mg) y 1,54 (6,4 mg).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lenvatib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). La farmacocinética de una dosis de 5 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con los pacientes sanos, el AUC_{0-∞} de Lenvatib fue del 119%, 107% y 180% de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los sujetos con insuficiencia hepática. (Ver sección Posología y Forma de Administración).

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

Tumor

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

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de lenvatib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 mL/min), y en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min), y se comparó con pacientes sanos. No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal.

El C_{0-∞} para sujetos con insuficiencia renal fue similar en comparación con los sujetos sanos.

La exposición a lenvatib, según los datos del AUC_{0-∞}, fue del 101%, 90% y 122% de la normalidad en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los sujetos con insuficiencia renal. (Ver sección Posología y Forma de Administración).

No se han estudiado pacientes pediátricos.

vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con lenvatinib. Han ocurrido algunos casos de hemorragia secundaria a la reducción del tamaño del tumor y a la formación de fistulas, p. ej., fistulas traqueoesofágicas. Se han notificado casos de hemorragia intracranial menor en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos del cerebro (p. ej., traqueales, intrabdominales, pulmonares). En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración).

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas Se trataron 799 pacientes con lenvatinib o con lenvatinib combinado con everolimus, los siguientes Estudios Clínicos (Estudio Clínico en CDT, Estudio Clínico 3 en CCR y Estudio Clínico 2 en CHC), se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fistulas en 2% de los pacientes (Ver sección Reacciones adversas). En la mayoría de los casos, la perforación gastrointestinal o las fistulas se produjeron en pacientes con factores de riesgo como, por ejemplo, radioterapia o cirugías previas. En caso de una perforación gastrointestinal de cualquier grado o fistula de grado 3 o 4, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración).

Prolongación del intervalo QT En el Estudio Clínico 1 en CDT, se informó prolongación del intervalo QT/QTc en 9% de los pacientes tratados con lenvatinib y la incidencia de la prolongación del intervalo QT >500 ms fue del 2%. En el Estudio Clínico 3 en CCR, el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 11% en los pacientes que recibieron lenvatinib combinado con everolimus y el intervalo QTc >500 ms fue del 6%. En el Estudio Clínico 2 en CHC, el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 8% en los pacientes que recibieron lenvatinib en combinación con everolimus. La incidencia de hipotidismo grado 1 o 2 fue del 24% en los pacientes tratados.

Se deben vigilar los electrocardiogramas de todos los pacientes, prestando especial atención a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. Se debe suspender el tratamiento con lenvatinib en caso de presentar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms. Se debe reanudar el tratamiento con lenvatinib a una dosis reducida cuando la prolongación del intervalo QTc haya remitido a < 480 ms o al valor inicial.

Las alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia) aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT; por tanto, las anomalías electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Se debe controlar el control periódico de los ECG y de los electrolitos (magnesio, potasio y calcio) durante el tratamiento. Se deben vigilar los niveles de calcio en sangre al menos una vez al mes y se debe restituir la pérdida de calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe ajustar la dosis de lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)/Disfunción tiroidea

Lenvatinib altera la supresión tiroidea exógena, en el Estudio Clínico 1 en CDT, el 88% de todos los pacientes presentaron una elevación de TSH \geq 0,5 mIU/L. En aquellos pacientes con TSH normal al inicio, se observó un aumento poso basal de la concentración de TSH > 0,5mIU/L en 57% de los pacientes tratados con Lenvatinib.

La incidencia de hipotidismo grado 1 o 2 fue del 24% en los pacientes tratados con lenvatinib en combinación con everolimus Estudio Clínico 3 en CCR y el 21% en pacientes tratados con lenvatinib en el Estudio 2 en CHC.

En aquellos pacientes con una TSH normal o baja al inicio, se observó una elevación de la TSH después del inicio en el 70% de los pacientes que recibieron lenvatinib en el Estudio Clínico 2 en CHC y en el 60% de los pacientes que recibieron lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3 en CCR (Ver Reacciones adversas).

Se han notificado casos de hipotidismo en pacientes tratados con lenvatinib (Ver sección Reacciones adversas). Se debe vigilar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib periódicamente durante el mismo. El hipotidismo se debe tratar según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo. Lenvatinib afecta al tratamiento supresor exógeno del TSH (Ver sección Reacciones adversas). Se deben controlar regularmente los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y, cuando sea necesario, debe ajustarse la administración de la hormona tiroidea para alcanzar los niveles de TSH adecuados, de acuerdo con la necesidad terapéutica de los pacientes.

Diarrea

Se trataron 737 pacientes con Lenvatinib en los siguientes Estudios Clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT y Estudio Clínico 2 en CHC), se notificaron el 49% de casos de diarrea en los pacientes, incluidos los grados 3 o en un 6%. En el Estudio Clínico 3 en CCR, se notificó un 81% de casos de diarrea en pacientes tratados con Lenvatinib combinado con everolimus, incluido el grado 3 en un 19%. La diarrea es la causa más frecuente de interrupción o reducción de dosis. La diarrea fue recurrente a pesar de la reducción de la dosis.

Se debe iniciar el tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación y reanudar una dosis reducida al recuperarse. Se debe suspender o interrumpirse el tratamiento con Lenvatinib de acuerdo a la gravedad. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea de grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

La complicación de las heridas, incluida la formación de fistulas y la disminución de herida, puede ocurrir con lenvatinib. Interrumpa Lenvatinib por al menos 6 días antes de la cirugía programada. Por tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor se debe basar en el criterio clínico para una cicatrización de las heridas adecuada. Suspender de forma permanente Lenvatinib en pacientes con complicaciones de la cicatrización de las heridas.

Hipocalcemia

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas (hasta 39 semanas), lenvatinib produjo cambios toxicológicos en varios órganos y tejidos asociados a los efectos farmacológicos previstos de lenvatinib, incluidos gastroenteropatía, hipocalcemia testicular, atresia folicular ovarica, cambios gastrointestinales, cambios óseos, cambios en las glándulas suprarrenales (ratas y perros) y lesiones arteriales (necrosis fibrinóide arterial, degeneración medial o hemorragia) en ratas, perros y macacos.

Se observaron también concentraciones elevadas de transaminasas asociadas a signos de hepatotoxicidad en ratas, perros y macacos. Estos cambios toxicológicos fueron reversibles al final de un período de recuperación de 4 semanas en todas las especies de animales analizadas.

Genotoxicidad

Lenvatinib no fue genotóxico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Basándose en su mecanismo de acción y en los datos de los estudios de reproducción animal, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de lenvatinib durante la organogénesis produjo mortalidad embrionaria, fetotoxicidad y teratogenicidad en ratas (malformaciones esqueléticas y externas fetales) y en conejos (malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales). Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial teratogénico, relacionado probablemente con la actividad farmacológica de lenvatinib como agente antiangiogénico.

En ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche.

Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

La mujer en edad fértil debe utilizar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lenvatinib y durante al menos 30 días después de la última dosis.

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

La administración oral diaria de Lenvatinib mesliato a ratas jóvenes durante 8 semanas a partir del día 21 postnatal (lo que equivale aproximadamente a una edad en humanos de 2 años) dio origen a un retraso de crecimiento (disminución del aumento de peso corporal), disminución del consumo de alimentos y disminución del ancho y/o largo del fémur y la tibia y retrasos secundarios en el desarrollo físico e inmadurez del órgano reproductivo a dosis \geq 2 mg/kg (aproximadamente 1,2 a 5 veces la exposición clínica según el AUC a la dosis recomendada de 24 mg en humanos). La disminución de la longitud del fémur y la

tibia persistió después de 4 semanas de recuperación. En general, el perfil toxicológico de Lenvatinib fue similar entre ratas jóvenes y adultas, sin embargo, en las etapas tempranas del tratamiento las ratas jóvenes experimentaron toxicidades que incluyeron dientes rotos en todas las dosis y mortalidad a dosis de 10 mg/kg/día (atribuida a lesiones duodenales primarias).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

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

Inhibidores de P-gp

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

Inductores de CYP3A y P-gp

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

Estudios *in vitro* con transportadores. Lenvatinib es un sustrato de P-gp y BCRP pero no un sustrato para el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, polipeptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP 1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, extrusión de sodio de fármacos y toxinas (MATE1, MATE2-K o la bomba de exportación de sales biliares (BSEP)).

Efecto de Lenvatinib sobre otros medicamentos

Estudios *in vitro* con sustratos de CYP o uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) Lenvatinib inhibe CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Lenvatinib no inhibe CYP2A6 y CYP2E1. Lenvatinib induce CYP3A, pero no induce CYP11A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9.

Lenvatinib inhibe UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A9 *in vitro*, pero es probable que solo inhiba UGT1A1 *in vivo* en el tracto gastrointestinal basándose en la expresión de la enzima en los tejidos. Lenvatinib no inhibe UGT1A6, UGT2B7 o alidhidooxidas. Lenvatinib no induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Estudios *in vitro* con sustrato de Transportadores Lenvatinib no tiene un potencial inhibitor MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, OATP1B1 o OATP1B3 *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib por sus reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (al menos 10%) que resultaron de la reducción de dosis de Lenvatinib fueron hipomagnes (13%), proteinuria (11%), disminución del apetito (10%) y diarrea (10%); las reacciones adversas más comunes (al menos 1%) resultado de la suspensión de Lenvatinib fueron hipertensión (1%) y astenia (1%).

Embarazo

Según su mecanismo de acción y datos de estudio sobre reproducción realizados en animales, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

En estudios sobre reproducción realizada en animales, la administración oral de Lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a la recomendada en humanos produjo embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad en ratas y conejos (ver *Toxicidad embrionaria*). No hay datos disponibles que informen el riesgo asociado con el medicamento.

En la población general de EE. UU., el análisis de riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Toxicidad embrionofetal

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrionofetal, la administración oral diaria de Lenvatinib mesliato a una dosis \geq 0,3 mg/kg (aproximadamente 0,14 veces la dosis humana recomendada de 24 mg según el área de superficie corporal (ASC)) durante la organogénesis en ratas embarazadas derivó en reducciones dosis-dependientes del peso corporal fetal promedio, demora en las osificaciones fetales y aumentos dosis-dependientes en alteraciones fetales esqueléticas, viscerales y externas (anormalidades en la cola y edema parietal). Se observó una pérdida post-implantación superior al 80% a 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis recomendada en humanos según ASC). La administración oral diaria de Lenvatinib mesliato durante la organogénesis en conejos preñados derivó en alteraciones externas fetales (cola corta), viscerales (arteria subclavía retro-esofágica) y alteraciones esqueléticas en dosis superiores o iguales a 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,03 veces la dosis en humanos de 24 mg según el ASC). En la dosis de 0,03 mg/kg, también se observó una mayor pérdida post-implantación, incluida una muerte fetal. Lenvatinib tuvo efectos abortivos en conejos, lo que llevó en abortos tardíos en aproximadamente un tercio de conejos tratadas en dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínicamente recomendada de 24 mg según ASC). No se debe utilizar lenvatinib durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y tras considerar detenidamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche materna. En las ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche en concentraciones mayores que en el plasma materno (Ver Datos en Animales).

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los bebés amamantados, se aconseja a las mujeres que interrumpen la lactancia durante el tratamiento con Lenvatinib y por lo menos 1 semana después de la última dosis.

Datos en Animales

Después de la administración de Lenvatinib radiomarcado a ratas Sprague Dawley en lactancia, la radioactividad relacionada con Lenvatinib fue aproximadamente 2 veces mayor (basada en el área bajo la curva (AUC)) en la leche en comparación con el plasma materno.

Renal y Uterinario

Proteinuria

Piel y Tejido Subcutáneo

Eritrodiesiaesia palmo-plantar

Rash

Alopecia

Hiperqueratosis

Respiratorio, Torácico y Mediastinal

Distonía

Tos

Epistaxis

Psiquiátrico

Insomnio

Infecciones

Infección del Tracto Urinario

Infección Dental y Oral

Cardiaco

Electrocardiograma QT

Prolongado

a Incluye hipertensión, crisis hipertensiva, incremento en la tensión arterial diastólica, incremento en la tensión arterial.

b Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera de boca o inflamación de la mucosa.

c Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.

d Incluye dolor oral, glosodinia, dolor bucofaríngeo incluida astenia, fatiga y malestar.

f Incluye dolor del músculo esquelético, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia o migraña.

g Incluye rash macular, rash maculopapular, rash generalizado y rash.

h Incluye gingivitis, infección oral, parotitis, pericoronitis, periodontitis, sialoadenitis, absceso dental e infección dental.

Una reacción adversa clínicamente importante que se presentó ocurre con mayor frecuencia en pacientes tratados con Lenvatinib que en aquellos que recibieron placebo, pero con una incidencia < 3% fue embolia pulmonar (3% incluidos reportes fatales frente al 2%, respectivamente).

Alteraciones de laboratorio con una diferencia \geq 2% en eventos de Grado 3-4 y de mayor incidencia en los pacientes tratados con Lenvatinib[®] en un Estudio Clínico 1 en CDT.

- Hepatotoxicidad
- Disturbio e Insuficiencia renal
- Proteinuria
- Diarrea
- Perforación gastrointestinal y formación de fistulas.
- Prolongación del intervalo QT
- Hipocalcemia
- Síndrome de leucocitopenia posterior reversible.
- Trombocitopenia
- Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides/ Disfunción tiroidea.
- Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Experiencias en Estudios Clínicos

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

Los datos de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Lenvatinib como agente único en 261 pacientes con CDT (Estudio Clínico 1), 476 pacientes con CHC (Estudio Clínico 2) y Lenvatinib con everolimus en 62 pacientes con CCR (Estudio Clínico 3). Los datos de seguridad obtenidos en 1823 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron Lenvatinib como agente único en múltiples estudios clínicos se utilizaron para caracterizar mejor los riesgos de reacciones adversas graves. Entre los 1823 pacientes que recibieron Lenvatinib como agente único, la edad media fue de 61 años (20 a 89 años), el rango de dosis fue de 0,2 mg a 32 mg al día y la duración media de la exposición fue de 5,6 meses.

Los datos a continuación reflejan la exposición a 799 pacientes con Lenvatinib en un ensayo aleatorizado, con activo (Estudio Clínico 2 y Estudios Clínico 3) o en un ensayo aleatorizado, con placebo (Estudio Clínico 1). La duración media a la exposición a Lenvatinib en estos tres estudios fue desde los 6 a 16 meses. Los datos demográficos y la exposición a cada población de ensayos clínicos se describen en las subsecciones a continuación.

Cáncer diferenciado de tiroides

Las reacciones adversas se evaluaron en el Estudio Clínico 1, en el que los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo fueron asignados al azar (2: 1) a Lenvatinib (n=261) o placebo (n=131) [consulte Estudios clínicos CDT]. La duración media del tratamiento fue de 16,1 meses para Lenvatinib. Entre los 261 pacientes que recibieron Lenvatinib, la edad media fue de 64 años, el 52% eran mujeres, el 80% eran blancas, el 18% eran asiáticas y el 2% eran negras; y el 4% eran hispanos/latinas. Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratado con Lenvatinib (al menos 10%) fueron hipertensión (13%), diarrea (13%), proteinuria (11%), disminución del apetito (10%) y diarrea (10%); las reacciones adversas más comunes (al menos 1%) resultaron de la suspensión de Lenvatinib fueron hipertensión (1%) y astenia (1%).

La Tabla 9 presenta las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia en un estudio de doble ciego en pacientes tratados con Lenvatinib, que en pacientes que recibieron placebo.

Tabla 9: Reacciones Adversas que ocurren en pacientes con una diferencia de Grupo (≥ 5% en todos los grados o (≥ 2% en grado 3 y 4 en el Estudio Clínico 1 (CDT).

Reacciones Adversas	Lenvatinib 24 mg		Placebo	
	N=261	N=131	N=50	
Todos los Grados	Grado 3-4	Todos los Grados	Grado 3-4	Grado 3-4
(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Vascular				
Artralgia/Mialgia ^a	73	44	16	4
Hipotensión ^b	9	2	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	67	9	17	0
Náuseas	47	2	25	1
Estomatitis ^c	41	5	9	0
Vómitos	36	2	15	0
Dolor Abdominal ^d	31	2	11	1
Constipación	29	0,4	15	1
Dolor Oral ^e	25	0	2	0
Síndrome Bucal ^f	17	0,4	8	0
Dispepsia	13	0,4	4	0
General				
Fatiga ^g	67	11	35	4
Edema periférico	21	0,4	8	0
Músculo esquelético y Tejido conectivo				
Artralgia/Mialgia ^a	62	5	28	3
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	54	7	18	1
Disminución del Peso	51	13	15	1
Ascitis ^h	9	2	2	1
Sistema Nervioso				
Cefaleas	38	3	11	1
Dispepsia	18	0	3	0
Mareo	15	0,4	9	0
Renal y Uterinario				
Proteinuria ⁱ	34	11	3	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Eritrodiesiaesia palmo-plantar	32	3	1	0
Rash ^j	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				
Distonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
Psiquiátrico				
Insomnio	12	0	3	0
Infecciones				
Infección del Tracto Urinario	11	1	5	0
Infección Dental y Oral ^k	10	1	1	0
Cardiaco				
Electrocardiograma QT prolongado	9	2	2	0

a Incluye estomatitis aftosa, inflamación gingival, glositis y úlceras bucales.

b Incluye molestias abdominales, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior.

c Incluye dolor oral, glosodinia, dolor bucofaríngeo.

d Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar.

e Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, dolor del músculo esquelético y mialgia.

f Incluye aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, descenso del clearance de creatinina, toxicidad de nefropatía, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, trastorno renal.

g Incluye astenia, rash eritematoso, erupción papular, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, erupción séptica.

h Incluye diarrea hemorrágica, epistaxis, hemorragia gástrica, hemartrosis, hematoma, hematuria, hematois, hemorragia de labios, hematoma renal y hematocle escrotal.

i Incluye hipertensión, crisis hipertensiva, incremento en la tensión arterial diastólica, incremento en la tensión arterial.

j Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera de boca o inflamación de la mucosa.

k Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.

l Incluye dolor oral, glosodinia, dolor bucofaríngeo incluida astenia, fatiga y malestar.