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

Venta baio receta Industria Argentina

Cada cápsula contiene:	LENVATIB 4	LENVATIB 10
Lenvatinib mesilato*	4,900 mg	12,250 mg
Carbonato de Calcio Liviano	33,600 mg	84,000 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	40,908 mg	102,270 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,560 mg	1,400 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,240 mg	5,600 mg
Hidroxipropilcelulosa de Baja Sustitución	5,600 mg	14,000 mg
Manitol (Polvo)	15,232 mg	38,080 mg
Talco USP	8,960 mg	22,400 mg
Hipromelosa	34,882 mg	66,092 mg
Carragenina	0,317 mg	0,601 mg
Cloruro de potasio	0,141 mg	0,267 mg
Dióxido de Titanio	0,760 mg	1,440 mg

\*Equivale a 4 mg de Lenvatinib y 10 mg de Lenvatinib respectivamente ACCIÓN TERAPÉUTICA

dores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE29.

## INDICACIONES

INDICACIONES

Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides

(CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico,

resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI).

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

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

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

# PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas Mecanismo de acción Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-quinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (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) PDGFRa, KIT y RET. Además, Lenvatinib mostró actividad antiproliferativa en líneas celulares de carcinoma hepatocelulares dependientes de la señalización del FGFR activada con una inhibición concurrente de la fosforilación del sustrato 2\alpha del receptor de FGR (FRS2a). En modelos de tumor en ratón singénico, lenvatinib disminuyó los macrófagos asociados con el tumor, aumentó las células T citotóxicas activadas, y demostró una mayor actividad antitumoral en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 en comparación con cualquier tratamiento solo.

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

Relaciones exposición-respuesta
En un estudio multicéntrico aleatorizado (1:1) doble ciego de 152 pacientes con CDT refractario al yodo radiactivo (IRA), se observó una relación dosis-respuesta para la tasa de respuesta global (TRG) en el intervalo de dosis de 18 mg (0,75 veces la dosis recomendada de 24 mg). Se observó una mayor TRG con la dosis recomendada de lenvatinib. No se observó relación dosis-respuesta para las reacciones adversas, reacciones adversas serias, reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento del estudio en el

# Eficacia clínica

mismo intervalo de dosis

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)
Se realizó un estudio clínico (Estudio Clínico 1) multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego y
controlado con placebo, que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides
localmente recurrente o metastásico resistente a yodo radioactivo y evidencia radiográfica de
progresión de la enfermedad en los 12 meses anteriores a la aleatorización, confirmada por

progresión de la enfermedad en los 12 meses anteriores a la aleatorización, confirmada por revisión radiológica independiente. La refractariedad al yodo radioactivo (RAI) se definió como una o más lesiones medibles sin captación de yodo, captación de yodo con progresión dentro de los 12 meses de la terapia con RAI o haber recibido una actividad acumulada de RAI>600 mCi o 22 GBq con la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir lenvantibio 24 mg una vez al día (n = 261) o placebo (n= 131) hasta la progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica, haber recibido tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR y la edad. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Se requirió una revisión independiente para confirmar la progresión de la enfermedad antes de suspender a los pacientes de la fase de aleatorización del estudio. Los criterios de valoración de eficacia secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG). Los pacientes del grupo de placebo podían recibir tratamiento con lenvatinib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad anten revisión independiente.

la revision independente.

De los 392 pacientes aleatorizados, el 51% eran hombres, la edad media era de 63 años, el 40% tenía 65 años o más, el 79% eran blancos, el 54% tenía un estatus de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0, y el 24% había recibido un tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR. Las metástasis estaban presentes en un 99% de los pacientes: pulmonar en el 89%, de los ganglios linfáticos en el 52%, ósea en el 39%, hepática en el 18% y cerebral en el 4%. Los diagnósticos histológicos fueron cáncer papilar de tiroides (66%) y cáncer folicular de tiroides (34%); de aquellos con histológia folicular, el 44% tenía células de Hürthle y el 11% tenía subtipos de células claras. En el grupo de lenvatinib, el 67% de los pacientes no demostraron la captación de yodo en ninguna exploración RAI en comparación con el 77% en el grupo de placebo. Además, el 59% de los pacientes en el grupo de lenvatinib y el 61% de los pacientes en el grupo de placebo progresaron, según RECIST 1.1, dentro de los 12 meses anteriores a la terapia con 1 131; el 19.2% de los pacientes en el grupo de lenvatinib y el 17.6% de los pacientes en el grupo de placebo recibieron una actividad acumulativa previa de >600 m Ci 22 GBq I 131, con la última dosis administrada al menos 6 meses antes del ingreso al estudio. La mediana de la actividad acumulada de lestudio fue de 350 mCi (12,95 GBq). lependiente. cientes aleatorizados, el 51% eran hombres, la edad media era de 63 años, el 40%

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

	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supervivencia sin progresión (SSP) <sup>a</sup>		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41)	113 (86)
Enfermedad Progresiva	93 (36)	109 (83)
Muerte	14 (5)	4 (3)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) <sup>b</sup>	0,21 (0,16, 0	,28)
Valor de p <sup>c</sup>	<0,00	)1
Tasa de respuesta objetiva <sup>a</sup>		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	65%	2%
(IC del 95%)	(59%, 71%)	(0%, 4%)
Respuesta completa	2%	0%
Respuesta parcial	63%	2%
Valor de p <sup>d</sup>	<0,0	001
Supervivencia global <sup>o</sup>		
Número de muertes (%)	71 (27)	47 (36)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22,1, NE)	NE (20,3, NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) <sup>b</sup>	0,73 (0,	50, 1,07)
Valor p <sup>b</sup>	0,1	0

b: Estratificado por región (Europa vs Norteamérica frente a otra), grupo de edad (≤ 65 años frente a > 65 años) y tratamientos dirigidos al VEGFNEGFR 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 VEGFNEGFR previa (0 vs 1).

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

# Cáncer de Células Renales (CCR)

Cáncer de Células Renales (CCR)

La eficacia se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1: 1: 1) (Estudio Clínico 3), en el que 153 pacientes con CCR avanzado o metastásico que habían recibido previamente un tratamiento anti-angiogénico recibieron lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día, lenvatinib 24 mg por vía oral una vez al día, o everolimus 10 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes debían tener confirmación histológica de CCR de células claras y un estatus ECOG de 0 o 1. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (≤13 g/dl frente a >13 g/dl para los hombres y ≤11,5 g/dl frente a >11,5 g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (≥10 mg/dl frente a <10 mg/dl).

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

1.1. De los 101 pacientes asignados al azar a la rama lenvatinib con everolimus o rama de everolimus, 72% eran hombres, la edad media era 60 años, 31% eran mayores de 65 años y 96% eran blancos. Las metástasis estaban presentes en el 95% de los pacientes y la enfermedad avanzada irresecable estaba presente en el 55%. Todos los pacientes tenían un ECOG basal de 0 (54%) o 1 (46%) con una distribución similar en estos dos grupos de tratamiento. Se

observaron categoría de riesgo *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) favorables, intermedias y pobres, respectivamente, en 24%, 37% y 39% de los pacientes con lenvatinib con everolimus, y 24%, 38% y 38% de los pacientes con everolimus. Los resultados de eficacia del Estudio Clínico 3 se resumen en la Tabla 2. El efecto del tratamiento de combinación en la SSP fue respaldado por una revisión retrospectiva independiente de las radiografías con un índice de riesgo observado (HR) de 0,43 (IC 95%: 0.24, 0.75) en comparación con el grupo de everolimus.

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

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

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

La 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.

La relación de riesgo se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como factor

Pacientes con CCR en combinación con pembrolizumab

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

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

Lenvatinib 20 mg oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta 24 meses.

Lenvatinib 18 mg oral una vez al día en combinación con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día.

ía. mitinib 50 mg oral una vez al día durante 4 semanas luego sin tratamiento por 2 semanas. ratamiento continuaba hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La inistración de lenvatinib con pembrolizumab se permitió más allá de la progresión de la ermedad definida en RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y era siderado por el investigador que derivaría en un beneficio clínico. La dosis de pembrolizumab ontinuó por un máximo de 24 meses; de todos modos, el tratamiento con lenvatinib es podía tinuar más allá de los 24 meses. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio y luego a 8 semanas

cada 8 semanas.

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 as características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 as características de la población en estudio fueron: media características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 s); 42% edad 65 y más, 75% hombres, 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% otras is, 18% y 82% de los pacientes contaban con un KPS inicial de 70 a 80 y 90 a 100 sectivamente; la distribución de los pacientes por categorías de riesgo de MSKCC fue 27% rable, 64% intermedia y 9% pobre. Los sitios frecuentes de metástasis en los pacientes on pulmón (68%), ganglio linfático (45%), y óseo (25%). mediciones principales de eficacia fueron la SSP, de acuerdo a lo evaluado por revisión ológica independiente (RRI) de acuerdo con RECIST v 1.1, y SG. Las mediciones de eficacia ionales incluyeron la TRO confirmada de acuerdo a lo evaluado por RRI. Lenvatinib en binación con pembrolizumab demostró mejoras estadistemente significativas en SSP, SG, 30 en comparación con sunitinib. La Tabla 3 resume los resultados para el Estudio Clínico 5.

### Tabla 3: Resultados en carcinoma de células renales en el Estudio Clínico 5

	Lenvatinib 20 mg con pembrolizumab 200 mg N=355	Sunitinib 50 mg N=357	
Supervivencia Sin Progresión (SSP)			
Número de eventos, n (%)	160 (45%)	205 (57%)	
Enfermedad progresiva	145 (41%)	196 (55%)	
Muerte	15 (4%)	9 (3%)	
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)	
Cociente de riesgo (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,39 (0,3	32; 0,49)	
Valor-p <sup>b</sup>	< 0,0001		
Sobrevida General (SG)			
Número de muertes, n (%)	80 (23%)	101 (28%)	
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NR (33,6, NE)	NR (NE, NE)	
Cociente de riesgoa (IC del 95%)	0,66 (0,4	9; 0,88)	
Valor-p <sup>b</sup>	0,00	)49	
SG actualizada			
Número de muertes, n (%)	149 (42%)	159 (45%)	
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9; NE)	
Cociente de riesgo <sup>a</sup> (IC del 95%)	0,79 (0,6	3; 0,99)	
Tasa de Respuesta Objetiva (Confirmada)			
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	252 (71%)	129 (36%)	
(IC del 95%)	(66,76)	(31,41)	
Tasa de respuesta completa	16%	4%	
Tasa de respuesta parcial	55%	32%	
Valor-p°	<0,0	001	

waluaciones de tumor se basaron en RECIST 1.1; solo se incluyeron las respuestas confirmadas para TRO a de corte de datos = 28 de agosto de 2020.
Intervalo de confianza, NE = No estimable; NR = No alcanzable ociente de riesgo se basa en el Modelo de Riesgo Proporcional Cox, estratificado por región geográfica de los grupos onástico MSKCC. N. Valor-p de dos lados en base a la prueba de log-rank estratificada.
 N. Valor-p de dos lados en base a la prueba CMH.

<sup>b</sup> Por revisión independiente de radiología.

La eficacia de Lenvatinib fue evaluada en un Estudio de forma aleatoria, abierta, multicéntrica en un estudio internacional (Estudio Clínico 2) realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable no tratado (CHC). El estudio incluyó adultos con Child-Pugh A y *Barcelona Clinic* irresecable no tratado (CHC). El estudio íncluyó adultos con Child-Pugh A y Barcelona Clínic Líver Cancer (BCLC) CHC en estadio C o B que eran inelegibles para la terapia local dirigida al hígado, presentaban un ECOG PS de 0 ó 1, que no habían recibido antes terapia sistémica para el CHC y tenía al menos una lesión medible de acuerdo con RECIST modificado para CHC. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Lenvatínib (12 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 enfermeda radiológica o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificado por región (occidental vs Asia-Pacífico), por la invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática (sí vs no). ECOG PS (0 vs 1) y peso corporal (< 60 kg vs ≤ 60 kg). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG). Estudio Clínico 2 fue diseñado para mostrar la no inferioridad de Lenvatinib a sorafenib para SG. Las medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva según RECIST modificado para el CHC. Un total de 954 pacientes recibieron Lenvatinib y un grupo de 478 sorafenib. Los datos demográficos de la población de estudio fueron: edad media 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; 59% asiáticos y 29% blancos; 63% ECOG PS de 0; y el 69% pesaba - 50 kg. De los 590 (62%) pacientes con al menos un sitio metástasis documentada el 52% tenía metástasis pulmonar, el 45% tenía metástasis a los ganglios linfáticos el 16% tenía metástasis ósea

oscópica de la vena porta, la diseminación extrahepática o ambas es presentes en el 70% de pacientes. CHC se clasificó como Child-Pugh A y BCLC Etapa C en e 79% de los pacientes y Child-Pugh A y BCLC Etapa B en el 21% de los pacientes. Setenta y oinco por ciento (75%) de los pacientes y ciente de la composita de circo 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%), oftros (7%), y desconocidos (14%). El Estudio Clínico 2 demostró que Lenvatinib no era inferior a sorafenib para la SG. El Estudio Clínico 2 no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes asignados al azar con Lenvatinib en comparación con los del grupo de sorafenib. Lenvatinib fue estadísticamente superior al sorafenib para PSS y ORR. Los resultados de eficacia se resumen en Tabla 4.

# Tabla 4: Resultados de eficacia en carcinoma henatocelular en el Estudio Clínico 2

	Lenvatinib N=478	Sorafenib N=476	
Supervivencia Global (SG)			
Número de muertos, n (%)	351 (73)	350 (74)	
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9	
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%)a.	0,92 (0,79;	1,06)	
Supervivencia sin progresión (SSP) <sup>b</sup> (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%) <sup>b.</sup>	0,64 (0,55;	0,75)	
Valor p	<0,0	001	
Tasa de respuesta objetiva <sup>b</sup> (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 95%	(36%; 45%)	(10%; 16%)	
Valor p	<0,0>	01	
Supervivencia sin progresión (SSP) <sup>b</sup> (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%) <sup>b</sup>	0,65 (0,56;	0,77)	
Tasa de respuesta objetiva <sup>b</sup> (RECIST 1:1)			
Tasa de respuesta objetiva (%)	19%	7%	
Respuesta completa, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)	
Respuesta Parcial, n (%)	88 (18,4)	30 (6,3)	
IC 95%	(15%; 22%)	(4%; 9%)	

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

\*Basado en el modelo estratificado de Cox. El margen de no inferioridad para la RH (Lenvatinib vs sorafenib) es de 1.08.

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

de radiación pélvica.

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

Lenvatinib 20 mg vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía ntravenosa cada 3 semanas.

Lenvatinib 20 mg vía oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas, o paclitaxel 80 mg/m² administrada semanalmente durante 3 semanas y 1 semana sin tratamiento. El tratamiento con lenvatinib y pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 de acuerdo a lo verificado por BICR (Revisión Central Independiente y Cegada, [por su sigla en inglés]), toxicidad inaceptable, o para el caso de pembrolizumab, durante un máximo de 24 meses. El tratamiento se autorizó más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 si el investigador tratante consideraba que la paciente obtendría un beneficio clínico y el tratamiento sería tolerado. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 8 semanas. Las mediciones principales de eficacia fueron la SG y SSP de acuerdo a lo evaluado por BICR según RECIST v1.1 modificado para seguir un máximo de 10 lesiones determinadas y un máximo de 5 lesiones determinadas por órgano. Las mediciones de ficacia adicionales incluyeron la TRO y duración de la respuesta (DR), de acuerdo a lo evaluado por BICR.

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

previa neoadyuvante o adyuvante. Los resultados de eficacia para estas pacientes se resumieron en la Tabla 5.

	Carcinoma de Endometrio (dMMR o sin MSI-H)				
Criterio de valoración	Levantinib con pembrolizumab N=346	Doxorubicina Paclitaxel N=351			
Sobrevida General (SG)					
Número (%) de pacientes con eventos	165 (48%)	203 (58%)			
Mediana en meses (IC del 95%)	17,4 (14,2; 19,9)	12,0 (10,8; 13,3)			
Cociente de riesgoa (IC del 95%)	0,68 (0,56	0,68 (0,56; 0,84)			
Valor-p <sup>b</sup>	0,0001				
Supervivencia sin Progresión (SSP)					
Número (%) de pacientes con eventos	247 (71%)	238 (68%)			
Mediana en meses (IC del 95%)	6,6 (5,6; 7,4)	3,8 (3,6; 5,0)			
Cociente de riesgo <sup>a</sup> (IC del 95%)	0,60 (0,50	); 0,72)			
Valor-p <sup>b</sup>	<0,00	01			
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		•			
Tasa de respuesta objetivaº (IC del 95%)	30% (26; 36)	15% (12;19)			
Respuesta completa	5%	3%			
Respuesta parcial	25%	13%			
Valor-p <sup>d</sup>	<0,00	01			
Duración de la respuesta (DR)	N=105	N=53			
Mediana en meses (rango)	9,2 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)			

a.Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado

b.Basado en la prueba de log-rank estrafilicada
c. Según revisión radiológica independiente
d.Basado en el método Mietlinen y Nurminen estratificado por el estado de desempeño de ECOG, región geográfica
e.Historia de radiación pélvica

# Propiedades farmacocinéticas:

Propiedades farmacocinéticas:
Se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de Lenvatinib en pacientes con tumores sólidos administrándose dosis únicas y múltiples de Lenvatinib una vez al día, la concentración plasmática máxima de Lenvatinib (C<sub>ma</sub>) 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 indice de acumulación medio de 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).
La media geométrica de los valores C<sub>máx</sub> y AUC en estado estable para CCR, CDT y CHC se resumen en la Tabla 6.

Γipo de Tumor	Dosis	Parámetro	N	Media Geométrica	%CV
CCR	18 mg	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	350	267	36,7
		AUC (ng.h/ml)	350	3148	42,5
	20 mg	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	346	275	32,6
		AUC (ng.h/ml)	346	3135	41,3
CDT	24 mg	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	251	323	33,3
		AUC (ng.h/ml)	251	3483	34.7
CHC	8 mg	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	150	154	25,4
peso corporal (60 kg)		AUC (ng.h/ml)	150	1835	34,0
CHC	12 mg	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	318	172	23,1
peso corporal ≥60 kg)		AUC (ng.h/ml)	318	2013	29,1

Absorción Lenvatinib se absorbe rápidamente tras la administración oral. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t<sub>rute</sub>) se observa normalmente 1-4 horas después de la dosis. *Efecto de los alimentos*La administración con una comida rica en grasas (aproximadamente 900 calorías de las cuales aproximadamente el 55% provenían de grasas, 15% de proteínas y 30% de carbohidratos) no afectó el grado de absorción, pero disminuyó la tasa de absorción y retrasó la mediana de T<sub>matx</sub> de 2 horas a 4 horas

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

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

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

Poblaciones especiales La edad (18 a 92 años), sexo, raza/etnia (blanco, negro y asiático), tipo de tumor (CDT, CCR, CHC y otros tipos de tumor) y la disfunción renal (clearance de creatinina: 15-89 ml/mín.) no presentaron un efecto significativo sobre el clearance oral aparente (CL/F). Los sujetos con enfermedad renal en estado terminal no fueron estudiados. La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en pacientes con

insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). La farmacocinética de una dosis de 5 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con los pacientes sano, el AUC de Lenvatinib fue del 119%, 107% y 180% de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. El clearance oral aparente de Lenvatinib en pacientes con CHC y con insuficiencia hepática leve fue similar a los pacientes con CHC y con insuficiencia hepática moderada.

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

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 mL/min), y en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min), y se comparó con pacientes sanos. No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal. El AUC<sub>0-inf</sub> para sujetos con insuficiencia renal fue similar en comparación con los sujetos sanos.

Edad, sexo, peso, raza La edad, el sexo y la raza no tuvieron un efecto significativo en el clearance oral aparente (CL/F). Población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lenvatinib en pacientes pediátricos.

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

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

Información importante sobre dosificación
-Reducir la dosis en determinados pacientes con insuficiencia renal o hepática.
-Tomar lenvatinib una vez al día, con o sin alimentos, a la misma hora cada día.
Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla dentro de las 12 horas, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT)
La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día, hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. La

dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la

# Carcinoma de células renales (CCR)

Carcinoma de células renales (CCR)
CCR previamente tratado
La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Las dosis diarias de lenvatinib y, en caso necesario, de everolimus se deben modificar según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis. Consulte la información de prescripción de everolimus para obtener información sobre la dosis recomendada de everolimus.

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

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)
La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de < 60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de ≥ 60 kg. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento. La dosis diaria se debe modificar, cuando sea necesario, de acuerdo al plan de control de la texicidad/decie totalidadudus. El tratamiento se debe mantener mientras se observen beneficios clínicos o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

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

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

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

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

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis de Lenvatinib
Hipertensión arterial	Grado 3	Interrumpir para el grado 3 que persiste a pesar de
		Tratamiento antihipertensivo óptimo.
		Reanudar a una dosis reducida cuando la hiperten- sión es controlada a menor o igual que el Grado 2.
	Grado 4	ů .
Proteinuria		Discontinuar permanentemente.
Proteinuria	≥2 g/24 horas	Interrumpir hasta que sea menor o igual a 2 gramos de proteinuria por 24 horas.
		Reanudar a una dosis reducida.
		Discontinuar permanentemente por síndrome
		nefrótico.
Disfunción o	Grado 3 o 4	Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea
insuficiencia renal		de base.
		Reanudar a una dosis reducida o discontinuar
		dependiendo de la severidad y persistencia de la
		insuficiencia renal.
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea
		de base.
		Reanudar a una dosis reducida o suspenda
		dependiendo de la severidad y persistencia de la reacción adversa.
	Grado 4	
Síndrome de		Discontinuar permanentemente
leucoencefalopatía	Cualquier grado	Interrumpir hasta que esté completamente resuelto.
posterior reversible		Reanudar a una dosis reducida o suspender
(SLPR)		dependiendo de la severidad y persistencia de los
(02. 11)		síntomas neurológicos.
Hepatotoxicidad	Grado 3 o 4	Retener hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea de
		base.
		Cualquiera reanudación a una dosis reducida o
		interrupción dependiendo de la gravedad y la
		persistencia de la hepatotoxicidad.
		Discontinuar de forma permanente por
To a la contra Para	0 -1- 1	insuficiencia hepática.
Tromboembolias arteriales	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Perforación	Contention and	- Dissertion of a second of the second of th
Gastrointestinal (GI)	Cualquier grado	Discontinuar permanentemente
Formación de Fístula	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Prolongación del	>500 ms o >60 ms	Interrumpir hasta que mejore a ≤480 ms o línea de
intervalo QT	de incremento de	hase
IIICIVAIU Q I	de línea de base	Reanudar a una dosis reducida.
Otras Reacciones	Reacción adversa	Interrumpir hasta que mejore a Grado 0, 1 o línea
Adversas	de grado 2 o 3	de hase
,1010.000	persistente o	Reanudar a dosis reducida.
	intolerable	
	Anomalía de	
	laboratorio	
	de grado 4	
	Reacción Adversa	Discontinuar permanentemente
	de Grado 4	

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

Indicación	Primera reducción	Segunda reducción	Tercera reducción
	de dosis a	de dosis a	de dosis a
CDT	20 mg	14 mg	10 mg
	una vez al día	una vez al día	una vez al día
CCR	14 mg	10 mg	8 mg
	una vez al día	una vez al día	una vez al día
Carcinoma	14 mg	10 mg	8 mg
Endometrial	una vez al día	una vez al día	una vez al día
CHC			
• Peso real ≥ 60 Kg	8 mg	4 mg	4 mg
	una vez al día	una vez al día	cada dos días
Peso real < 60 Kg	4 mg una vez al día	4 mg cada dos días	Discontinuar

Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas de lenvatinib en combinación con everolimus Cuando se administra lenvatinib en combinación con everolimus, se debe reducir primero la dosis de lenvatinib y luego la dosis de everolimus por las reacciones adversas de ambos. Consulte el prospecto de everolimus para obtener información adicional sobre la modificación de

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

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

Modificación de dosis para insuficiencia renal severa
La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con CDT, CCR o carcinoma endometrial e
insuficiencia renal severa (actaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es: (ver Precauciones) 4 mg vía oral una vez al día CCR: 10 mg vía oral una vez al día Carcinoma Endometrial: 10 mg por vía oral una vez al día

Modificación de dosis para insuficiencia hepática severa La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con CDT, CCR, o carcinoma endometrial, e insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) es: : 14 mg vía oral una vez al día

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

# Poblaciones especiales

La seguridad y eficacia de lenvatinib en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Poblaciones de edad avanzada. En el Estudio Clínico 1 en CDT, el 45% de los pacientes tenía ≥ 65 años de edad y el 11% tenían

≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pad e los 352 pacientes con CCR que recibieron lenvatinib con pembrolizumab en el Estudio Clínico.

5, el 45% fueron ≥65 años de edad y el 13% fueron ≥75 años de edad. No sabilemento diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. De los 62 pacientes que recibieron lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3 63% tenía 65 años o más. Las conclusiones están limitadas por el pequeño tamaño de la muestra; aunque almente no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los De los 476 pacientes con CHC que recibieron lenvatinib en un Estudio Clínico 2 en CHC 44%

Lenían ≥65 años de edad y 12% tenía ≥75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes ≥65 años y los sujetos más jóvenes. Los pacientes de ≥75 años demostraron una tolerancia reducida a lenvatinib. De las 406 pacientes adultas con carcinoma de endometrio (CE) que fueron tratadas en el Estudio Clínico 4 con lenvatinib en combinación con pembrolizumab, 201 (50%) tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre las pacientes mayores y las pacientes más jóvenes. Pacientes con insuficiencia hepática

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

hepática moderada o severa.

No se recomienda un ajuste de la dosis para pacientes con CDT, CCR o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Las concentraciones de lenvatinib pueden incrementarse en pacientes con CDT, CCR o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). Reducir la dosis de lenvatinib en pacientes con CDT, CCR o carcinoma endometrial e insuficiencia hepática severa. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

Pacientes con insuficiencia renal No es recomendado ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 ml/min) o moderada (CLcr 30-59 ml/min). La concentración de lenvatinib puede ser incrementada en los pacientes con CDT, CCR o carcinoma endometrial e insuficiencia renal severa (CLcr 15-29 ml/min). Reducir la dosis de lenvatinib en pacientes con CCR, CDT o carcinoma endometrial e insuficiencia renal severa. No existe una dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con CHC y con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto: no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

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

alimentos.

Preparación de la suspensión

- Colocar el número necesario de cápsulas, hasta un máximo de 5, en un recipiente pequeño (aproximadamente 20 mL de capacidad) o jeringa (20 mL). No romper ni triturar las cápsulas.

- Añadir 3 mL de líquido al recipiente o a la jeringa. Esperar 10 minutos a que se desintegre la cubierta de la cápsula (superficie exterior), después remover o agitar la mezcla durante 3 minutos hasta que las cápsulas se desintegren completamente y administrar todo el contenido.

- A continuación, añadir 2 ml adicionales de líquido al envase o jeringa utilizando una segunda jeringa o gotero, agitar y administrar. Repita este paso al menos una vez y hasta que no queden residuos visibles para asegurarse de que se ha tomado todo el medicamento.

- Si se necesitan 6 cápsulas para una dosis, siga estas instrucciones utilizando 3 cápsulas cada vez.

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

# ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Hipertensión arterial En el Estudio Clínico 1 en CDT, se informó hipertensión en el 73% de los pacientes que recibieron lenvatinib 24 mg por vía oral una vez al día y en el Estudio Clínico 2 en CHC se informó el 45% de los pacientes que recibieron lenvatinib 8 mg o 12 mg por vía oral una vez al día. La media de tiempo hasta la aparición o empeoramiento de la hipertensión fue de 16 días para los pacientes del Estudio Clínico 1 y 26 días para los pacientes del Estudio Clínico 2. La incidencia de hipertensión grado 3 fue del 44% para el Estudio Clínico 1 y del 24% para el Estudio Clínico 2. La hipertensión grado 4 fue inferior al 1 % en el Estudio Clínico 1 y no se reportó hipertensión grado 4 en el Estudio Clínico 2. En el Estudio 3 en CCR, se notificó hipertensión en el 42 % de los pacientes que recibieron lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus. La media de tiempo hasta la aparición o empeoramiento de la hipertensión fue de 35 días. La incidencia de hipertensión grado 3 fue del 13% de los pacientes y la presión arterial sistólica ≥160 mmHg ocurrió en el 29% de los pacientes y la presión arterial diastólica ≥100 mmHg ocurrió en el 21% (ver Reacciones adversas).

100 mmHg ocurrió en el 21% (ver Reacciones adversas).

Se han reportado complicaciones graves de hipertensión mal controlada. Controlar la presión arterial ates de iniciar lenvatinib. Monitorear la presión arterial después de 1 semana, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, y luego al menos una vez al mes durante el tratamiento. Detener y reanudar a dosis reducida al controlar la hipertensión o discontinuar permanentemente lenvatinib según la gravedad (ver Posología y forma de administración).

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

como hipertensión o antecedentes de aneurisma. Proteinuria
En el Estudio Clínico 1 en CDT se informaron casos de proteinuria en el 34% de los pacientes tratados con lenvatinib y en el Estudio Clínico 2 en CHC se informaron casos de proteinuria en el 26%. La incidencia de proteinuria grado 3 en los pacientes tratados con lenvatinib fue del 11% en el Estudio Clínico 1 en CDT y del 6% en el Estudio Clínico 2 en CHC. En el Estudio Clínico 3 en CCR la proteinuria courrió en el 31% de los pacientes tratados con lenvatinib y everolimus y 14% en pacientes que recibían everolimus. La incidencia de proteinuria grado 3 en los pacientes tratados con lenvatinib y everolimus fue del 8% y de los tratados con everolimus fue del 2%. (ver

Heacciones adversas). Monitorear para detectar proteinuria antes de iniciar lenvatinib y periódicamente durante el tratamiento. Si se detecta proteinuria ≥2+ en tira reactiva de orina, se debe realizar un análisis de proteínas en orina de 24 horas. Detener y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente lenvatinib según la gravedad (ver Posología y forma de administración). Reacciones adversas

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

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

# Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) A lo largo de los estudios clínicos realizados en 1823 paciente

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

<u>Hepatotoxicidad</u> De acuerdo a los estudios clínicos que incluyeron 1327 pacientes con tumores malignos distintos

Hepatotxicidad
De acuerdo a los estudios clínicos que incluyeron 1327 pacientes con tumores malignos distintos al CHC, los cuales fueron tratados con lenvatinib, se produjeron reacciones adversas hepáticas serias en el 1,4% de los pacientes. Los eventos fatales, que incluyen insuficiencia hepática, hepatitis aguda y síndrome hepatorrenal, ocurrieron en el 0,5% de los pacientes. En el Estudio Clínico 2 en CHC, se informó que la encefalopatía hepática (incluida la encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hetabólica y el coma hepático) ocurrió en el 8% de los pacientes que fueron tratados con lenvatinib y en el 3% en los pacientes que fueron tratados con sorafenib. La incidencia de encefalopatía hepática de grado 3 a 5 fue del 5% de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 2% de los pacientes tratados con sorafenib. La incidencia de insuficiencia hepática de grado 3 a 5 fue del 3% de los pacientes tratados con lenvatinib y el 0,2% suspendió sorafenib debido a fallo hepático. Las mediciones de las pruebas funcionales hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes mientras dure el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con CHC para detectar signos de fallo hepático, incluida la encefalopatía hepática. Detener y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente lenvatinib según la gravedad (Ver sección Posología y forma de administración).

Falla o insuficiencia renal
Se puede producir fallo o insuficiencia renal seria o incluso mortal con lenvatinib. Se produjo
insuficiencia renal en el 14% de los pacientes que recibieron lenvatinib en el Estudio Clínico 1
(CDT) y en el 7% de los pacientes que recibieron lenvatinib en el Estudio Clínico 2 (CHC). Se
produjo fallo o insuficiencia renal de Grado 3-5 en el 3% (CDT) y 2% (CHC) de los pacientes,
reclusored a consecticle per ede secticle.

produjo tallo o insulticiencia renal de Grado 3-5 en el 3% (CDT) y 2% (CHC) de los pacientes, incluyendo 1 caso fatal en cada estudio. En el Estudio clínico 3 (CCR), se produjo insuficiencia renal o fallo renal en el 18% de los pacientes que recibieron lenvatinib + everolimus, incluso de Grado 3 en el 10% de los pacientes (ver Reacciones Adversas). Iniciar tratamiento inmediato de la diarrea o deshidratación/hipovolemia. Suspender y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente lenvatinib según la gravedad (ver Posología y Administración).

Fromboembolia arterial
Se han notificado casos de tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular, accidente

Se han notificado casos de tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib o lenvatinib más everolimus (Ver sección Reacciones adversas). En el Estudio Clínico 3 en CCR la frecuencia fue del 2%, en el Estudio Clínico 2 en CHC fue de 2% y en el Estudio Clínico 1 en CDT fue del 5%. La incidencia de eventos de tromboembolias arteriales de grado 3 a 5 osciló entre el 2% y el 3% en todos los ensayos clínicos (Ver Reacciones Adversas). Entre los pacientes que recibían lenvatinib con pembrolizumab, los eventos trombóticos arteriales de cualquier severidad ocurrieron en el 5% de pacientes con CCR, esto incluye infarto de miocardio (3,4%) y accidente cerebro vascular (2,3%). Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido tromboembolia arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe suspender lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial. La seguridad de reinicar lenvataribil luego de un evento tromboembólico arterial no ha sido establecida. Hemorragia
Eventos hemorrágicos serios y hasta incluso fatales pueden ocurrir con Lenvatinib. De acuerdo
a los estudios clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT, Estudio Clínico 3 en CCR y Estudio Clínico 2

en CHC) ocurrieron eventos hemorrágicos de cualquier grado en el 29% de los 799 pacientes tratados con lenvatinib como monoterapia o en combinación con everolimus. Los eventos

hemorrágicos informados con mayor frecúencia (todos los grados y ocurriendo en al menos en el 5% de los pacientes) fueron epistaxis y hematuria. En el Estudio Clínico 1 en CDT, la incidencia

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

grado 3 a 5 ocurrio en el 5% de los pacientes tratados con lenvatinio, incluyendo / casos de eventos hemorrágicos fatales. Sangrados serios relacionados con el tumor, incluyendo eventos hemorrágicos fatales, ocurrieron en pacientes tratados con lenvatinib en ensayos clínicos y en el entorno de postcomercialización. En la vigilancia postcomercialización, las hemorragias serias y fatales de la arteria carótida se observaron con mayor frecuencia en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que en otros tipos de tumor. La seguridad y eficacia de lenvatinib en pacientes con CAT no se ha demostrado en estudios clínicos. Se debe tener en cuenta el riesgo de hemorragia grave o mortal asociada con la invasión o infiltración tumoral de los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida). Detener y reanudar a dosis reducida una vez que se produzca la recuperación o discontinuar permanentemente lenvatinib según la gravedad (Ver sección Posología y forma de administración).

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

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

intestinos (p. ej., fistulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se han notificado casos de neumotórax con o sin indicios claros de fístula broncopleural.

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

Prolongación del intervalo QT
En el Estudio Clínico 1 en CDT, se informó prolongación del intervalo QT/QTc en 9% de los pacientes tratados con lenvatinib y la incidencia de prolongación del intervalo QT > 500 ms fue del 2%. En el Estudio Clínico 3 en CCR, el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 11% en los pacientes que recibieron lenvatinib combinado con everolimus y el intervalo QTc >500 ms fue del 6%. En el Estudio Clínico 2 en CHC, el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 8% en los pacientes que recibieron lenvatinib y el intervalo QTc >500 ms fue 2%. Monitorear y corregir las anormalidades de electrolitos al inicio y periódicamente durante el tratamiento. Se deben monitorear los electrocardiogramas de todos los pacientes, prestando especial atención a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarritmicos de clase la y III. Detener y reanudar a dosis reducida lenvatinib una vez que se produzca la recuperación según la gravedad (ver Posología y forma de administración).

Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante del tiroides (TSH)/Disfunción tiroidea
Lenvatinib altera la supresión tiroidea exógena. En el Estudio Clínico 1 en CDT, el 88% de todos los pacientes presentaron una concentración basal de TSH ≤0,5mU/L. En aquellos pacientes con TSH normal al inicio, se observó un aumento post basal de la concentración de TSH > 0,5mU/L.

n stribilitation de l'en processe de la concentracion de l'en provincia al inicio, se observo un aumento post basal de la concentracion de l'en 57% de los pacientes tratados con lenvatinib. La incidencia de hipotiroidismo grado 1 o 2 fue del 24% en pacientes tratados con lenvatinib en el Estudio 2 en CHC. En aquellos pacientes con una TSH normal o baja al inicio, se observó una elevación de la TSH en el 70% de los pacientes que recibieron lenvatinib en el Estudio Clínico 2 en CHC y en el 60% de los pacientes que recibieron lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3 en CCR (ver Reacciones adversas). Monitorear la función tiroidea antes de iniciar lenvatinib y al menos una vez al mes durante el tratamiento. Tratar el hipotiroidismo seguin la práctica médica convencional

<u>Diarrea</u>
Se trataron 737 pacientes con lenvatinib en los estudios clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT y Estudio Clínico 2 en CHC) y se notificaron 49% de casos de diarrea, incluidos los de grado 3 en

un 6%. En el Estudio Clínico 3 en CCR, se notificó un 81% de casos de diarrea en pacientes tratados con Innvatinib combinado con everollimus, incluido de grado 3 en un 19%. La diarrea fue la causa más frecuente de interrupción o reducción de dosis y la diarrea recurrió a pesar de la reducción de la dosis (ver Reacciones adversas). Se debe iniciar tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe detener y reanudar a una dosis reducida al recuperarse o suspender el tratamiento con lenvatinib de acuerdo a la gravedad (ver Posología y forma de administración).

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

Hipocalcemia
En el Estudio Clínico 1 en CDT, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurrió en 9% de los pacientes

En el Estudio Clínico I en CDI , la riplocalcemia grado 3 a 4 ocurrio en 9% de los pacientes tratados con lenvatinib. En el 65% de los casos, la hipocalcemia mejoró o se resolvió después de la suplementación con calcio, con o sin interrupción o reducción de la dosis. En el Estudio Clínico 3 en CCR, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurrió en 6% de los pacientes tratados con lenvatinib en combinación con everolimus. En el Estudio Clínico 2 en CHC, la hipocalcemia grado 3 ocurrió en 0,8% de los pacientes tratados con lenvatinib (ver Reacciones adversas). Se debe monitorear los niveles de calcio al menos una vez al mes y reponer según sea necesario durante el tratamiento de lenvatinib. Interrumpir y reiniciar con una dosis reducida luego de la recuperación o discontinuar de manera permanente lenvatinib en función de la gravedad.

Osteonecrosis Mandibular (OM) Se ha reportado OM en pacientes que recibían lenvatinib. La exposición concomitante a otros

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Datos Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embriofetal, la administración oral diaria de mesilato de lenvatinib a

En un estudio de desarrollo embriofetal, la administración oral diaria de mesilato de lenvatinib a dosis ≥0,3 mg/kg [aproximadamente 0,14 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basada en el área de superficie corporal (BSA)] a ratas gestantes durante la organogénesis dio como resultado disminuciones relacionadas con la dosis en el peso corporal fetal medio, osificaciones fetales tardías, y aumentos relacionados a la dosis en anormalidades esqueléticas, viscerales y externas (edema parietal y anormalidades en el rabo). Se observó una pérdida superior al 80% posterior a la implantación a 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basándose en el BSA). La administración oral diaria de mesilato de lenvatinib a conejas gestantes durante la organogénesis dio como resultado anomalías fetales externas (cola corta), viscerales (arteria subclavia retroesofágica) y esqueléticas a dosis mayores o iguales a 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,03 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basándose en el BSA). A la dosis de 0,03 mg/kg, también se observó un aumento de la pérdida posterior a la implantación, incluida 1 muerte fetal. Lenvatinib fue abortivo en conejas, lo que dio como resultado abortos tardíos en aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basándose en el BSA).

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

duranté al menos 1 semana después de la última dosis.

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

Mujeres y hombres en edad fértil
En base a su mecanismo de acción y los datos provenientes de estudios de reproducción animal,
lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras
estén tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento.

Steri tottlation en valuation y ricola acceptante de la comparación de embarazo /erificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar lenvatinib.

Anticornesporor

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

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con lenvatinib. Lenvatinib mesilato no fue
mutagénico en el ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias (Ames). Lenvatinib no fue
clastogénico en el ensayo *in vitro* de timidina quinasa en linfoma de ratón ni en el ensayo *in vivo*de micronúcleos de rata.
No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre

No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, los resultados de estudios generales de toxicología en ratas, monos, y perros sugieren lenvatinib tiene el potencial de alterar la fertilidad. Los perros machos exhibieron hipocelularidad testicular del epitelio seminífero y células epiteliales seminíferas descamadas en el epididimo con exposiciones a lenvatinib de aproximadamente 0,02 a 0,99 veces el AUC a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día. Se observó atresia folicular ovárica en monos y ratas a exposiciones de 0,2 a 0,8 veces y de 10 a 44 veces el AUC a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día, respectivamente. Además, se observó en monos una menor incidencia en la menstruación con exposiciones a lenvatinib inferiores a las observadas en humanos a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día.

numanos a la dosis clinica recomendada de 24 mg una vez al día.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

animales analizadas.

<u>Estudios de toxicidad</u> en animales jóvenes

<u>La administración oral diaria de lenvatinib mesilato a ratas jóvenes durante 8 semanas a partir del día 21 posnatal (lo que equivale aproximadamente a una edad en humanos de 2 años) derivó en un retraso de crecimiento (disminución del aumento de peso corporal, disminución del consumo de alimentos y disminución del ancho y/o largo del fémur y la tibia) y retrasos secundarios en el desarrollo físico e inmadurez del órgano reproductivo a dosis <u>22 mg/kg (aproximadamente 1,2 a</u> 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).</u>

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib Inhibidores de CYP3A4. P-GP v 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<sub>máx</sub> en un 19%.

lenvatinib (administrado como una única dosis el día 5) en un 15% y la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> en un 33%. *Inductores de CVP3A y P-gp*En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg administrados una vez al día durante 21 días) disminuyó el ABC de lenvatinib (una dosis única de 24 mg administrada el día 15) en un 18%. La C<sub>max</sub> permaneció sin cambios. El análisis farmacocinético poblacional demostró que ni everolimus ni pembrolizumab afectaron significativamente la farmacocinética de lenvatinib. *Estudios in vitro con transportador* 

Estudios in vitro con transportador

Lenvatínib es un sustrato de P-gp y BCRP, pero no un sustrato para el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE2 K o la bomba de exportación de sales biliares (BSEP).

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos Sustrato CYP2C8: No hay riesgo de interacción medicamentosa significativa proyectada entre les un tien de la constituida del constituida de la constituida de la constituida del constituida de la constituida de la constituida del constituida del constituida del constituida del constituida

envatinib y repaglinida. Sustrato CYP3A4: La coadministración de lenvatinib con midazolam no tuvo efecto sobre la Sustrato CYPSA4: La coadministración de lenvatinib con midazolam no tuvo efecto sobre la farmacocinética de midazolam. El análisis farmacocinético poblacional demostró que lenvatinib no afecta significativamente la farmacocinética de everolimus o pembrolizumab.

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

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

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

Estudios in vitro con sustrato de Transportadores

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

Anticonceptivos orales.

Anticonceptivos orales.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de lenvatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña y se debe a ciertos efectos adversos como fatiga o mareos. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

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

Hipertensión
 Aneurismas y disecciones arteriales
 Disfunción cardiaca
 Tromboembolia Arterial
 Hepatotoxicidad
 Fallo e Insuficiencia renal

Diarrea
 Perforación gastrointestinal y formación de fístulas.
 Fístula no gastrointestinal
 Prolongación del intervalo QT
 Hipocalcemia
 Sindrome de leucoencefalopatía posterior reversible

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

Experiencias en Estudios Clínicos Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de

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 utro medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de la sección advertencias y precauciones reflejan la exposición a lenvatinib como agente único en 261 pacientes con CDT (Estudio Clínico 1), 476 pacientes con CHC (Estudio Clínico 2), lenvatinib con pembrolizumab en 406 pacientes con CCR (Estudio Clínico 3) y lenvatinib con pembrolizumab en 352 pacientes con CCR (Estudio Clínico 5). Los datos de seguridad obtenidos en 1823 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron lenvatinib como agente único en múltiples estudios clínicos se utilizaron para caracterizar mejor los riesgos de reacciones adversas serias. Entre los 1823 pacientes que recibieron lenvatinib como agente único, la edad media fue de 61 años (20 a 89 años), el rango de dosis fue de 0,2 mg a 32 mg al día y la duración media de la exposición fue de 5,6 meses.

Los datos a continuación reflejan la exposición a lenvatinib en 1557 pacientes enrolados en ensayos aleatorizados, controlados de manera activa (Estudio Clínico 2; Estudio Clínico 3, Estudio Clínico 4 y Estudio Clínico 5) y un ensayo aleatorizado, controlado con placebo (Estudio Clínico 1). La mediana de duración de la exposición a lenvatinib en estos cinco estudios varió de 6 a 16 meses. Los datos demográficos y de exposición de cada población de estos ensayos clínicos se describen en las subsecciones a continuación.

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

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

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

(10%). Las reacciones adversas más comunes (al menos 1%) que resultaron en la suspensión de lenvatinib fueron hipertensión (1%) y astenia (1%). La Tabla 9 presenta las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib, que en pacientes que recibieron placebo en la fase doble ciego del

Tabla 9 - Reacciones Adversas que ocurrieron en pacientes con una diferencia entre grupos  $\geq$ 5% en todos los grados o  $\geq$  2% en grado 3 y 4 en el Estudio Clínico 1 (CDT).

Reacciones Adversas	Lenvatinib 24 N=261	mg	Placebo N=131	
	Todos los Grados	Grado 3-4	Todos los Grados   Grado 3-4	
	(%)	(%)	(%)	(%)
/ascular	(%)	[70]	(70)	(70)
Hipertensión <sup>a</sup>	73	44	16	4
Hipotensión	9	2	2	Ö
Gastrointestinal				
Diarrea	I 67	I 9	I 17	I 0
Náuseas	47	2	25	ĭ
Estomatitisb	41	5	8	0
Vómitos	36	2	15	ő
Polor Abdominal <sup>c</sup>	31	2	11	ĭ
Constipación	29	0.4	15	1
Dolor bucal <sup>d</sup>	25	1	2	Ö
Sequedad bucal	17	0.4	8	ő
Dispepsia Dispepsia	13	0.4	4	ő
General		0,7	,	
Fatiga <sup>o</sup>	67	11	35	4
Edema periférico	21	0.4	8	0
Músculo esquelético v Teiido cone		0,4		
Artralgia/Mialgia <sup>f</sup>	62	1 5	28	3
Metabolismo y Nutrición	1 02		1 20	
Disminución del apetito	54	7	18	1
Disminución del apetito Disminución del peso		13		1
Disminución del peso Deshidratación	51 9	13	15	1
Sistema Nervioso	9	2		
Cefalea	38	3	11	1
	18	0		0
Disgeusia	15	0.4	3	0
Mareos	15	0,4	9	1 0
Renal y Urinario				
Proteinuria	34	11	3	0
Piel y tejido Subcutáneo	1 00			
Eritrodisestesia palmo-plantar	32	3	1	0
Rash <sup>g</sup>	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
Respiratorio, Torácico y Mediastina			-	
Disfonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
Psiquiátrico	10	1 ^	1 ^	
nsomnio	12	0	3	0
nfecciones				
nfección del Tracto Urinario	11	1	5	0
nfección Dental y Oralh	10	1	1	0
Cardiaco				
QT prolongado en el electrocardiograma	9	2	2	0

s estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera de boca e inflamación de la mucosa. Emolestias abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, Incluidas molestias abdominal, doiro addominal, durie audorianda interest, doba de designation de forgastrointestinal.
Incluidas dolor oral, glosodinia y dolor bucofaringeo.
Incluiga steinia, fatiga y malestar general.
Incluidas dolor del musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia y mialgia.
Incluidas dolor del musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia y mialgia.
Incluidas ghas macular, rash maculopapular, rash generalizado y rash cutáneo.
Incluidas gingivitis, infección oral, parotitis, pericoronitis, periodontitis, sialoadentitis, absceso dental e infección dental.

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

Las alteraciones de laboratorio con una diferencia ≥2% en eventos de grado 3-4 y de mayor incidencia en los pacientes tratados con lenvatinib son presentadas en la Tabla 10.

Tabla 10 - Alteraciones de laboratorio con una diferencia > 2% en eventos de grado 3-4 y

Alteraciones de laboratorio	Lenvatinib 24 mg Grado 3-4 (%)	Placebo Grado 3-4 (%)	
Bioquímica			
Hipocalcemia	9	2	
Hipopotasemia	6	1	
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	5	0	
Aumento de Alanina aminotransferasa (ALT)	4	0	
Aumento de la lipasa	4	1	
Aumento de creatinina	3	0	
Hematología	•		
Trombocitopenia	2	0	

<sup>a</sup>Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio. Además, ocurrieron las siguientes alteraciones de laboratorio (todos los grados) en más del 5 %

acientes tratados con Lenvatinib y a una tasa que fue el doble o mayor que en los pacientes recibieron placebo: hipoalbuminemia, aumento de fosfatasa alcalina, hipomagnesemia, glucemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, aumento de amilasa que hipoaretacemia.

sérica e hiperpotasemia.

Carcinoma de Células Renales en Combinación con Pembrolizumab

La seguridad de lenvatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en el estudio

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

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

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 51% de pacientes que recibían lenvatinib y
pembrolizumab. Las reacciones adversas serias en 22% de pacientes fueron eventos
hemorrágicos (5%), diarrea (4%), hipertensión (3%), infarto de miocardio (3%), neumonitis (3%),
vómitos (3%), daño renal agudo (2%), insuficiencia de glándulas suprarrenales (2%), disnea (2%)

vomitos (3%), dano renal agudo (2%), insuliciencia de glandulas suprarrenales (2%), disnea (2%) y neumonia (2%).

La interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab, o ambos debido a una reacción adversa ocurrió en el 37% de pacientes; 26% sólo lenvatinib, 29% sólo pembrolizumab y 13% ambos fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes (22%) que derivaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%), daño renal agudo (3%), erupción (3%) diarrea (22%). Las interrupciones de dosis de lenvatinib, pembrolizumab o ambos debido a una reacción adversa ocurrieron en el 78% de pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab. Lenvatinib se discontinuó en el 73% de pacientes y ambos fármacos fueron discontinuados en el 39% de los pacientes. Se redujo la dosis de lenvatinib en el 69% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (25%) que derivaron en una reducción o interrupción de la dosis de lenvatinib fueron diarrea (26%), fatiga (18%), hipertensión (17%), proteinuria (13%), disminución del apetito (12%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%), náuseas (9%), estomatitis (9%), dolor musculoesquelético (8%), erupción (8%), lipasa elevada (7%), dolor abdominal (6%), y vómitos (6%), ALT elevada (5%) y amilasa elevada (5%).

Las Tablas 11 y 12 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en ≥20% de pacientes con lenvatinib más nembrolizumab en el Estudio Clínico 5.

Tabla 11: Reacciones Adversas en ≥20% de pacientes con lenvatinib más pembrolizumab en el Estudio Clínico 5 (CCR)

		Lenvatinib 20 mg en combinación con pembrolizumab 200 mg N=352		340
Reacciones Adversas	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatigaa	63	9	56	8
Gastrointestinal				
Diarrea <sup>b</sup>	62	10	50	6
Estomatitis <sup>c</sup>	43	2	43	2
Náuseas	36	2	33	1
Dolor abdominald	27	2	18	1
Vómitos	26	3	20	1
Constipación	25	1	19	0
Tejido conectivo y músculo-esquelé				
Dolor musculo-esquelético <sup>e</sup>	58	4	41	3
Endócrino				
Hipotiroidismo <sup>f</sup>	57	1	32	0
Vascular				
Hipertensión <sup>g</sup>	56	29	43	20
Eventos hemorrágicosh	27	5	26	4
Metabolismo				
Disminución del apetito	41	4	31	1
Piel v tejido subcutáneo				
Erupción cutáneai	37	5	17	1
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar <sup>k</sup>	29	4	38	4
Respiratorio, torácico y del mediasti	no			
Disfonía	30	0	4	0
Renal y urinario				
Proteinuria <sup>l</sup>	30	8	13	3
Daño renal agudo <sup>m</sup>	21	5	16	2
Investigaciones				
Disminución de peso	30	8	9	0
Hepatobiliar				
Hepatotoxicidad <sup>n</sup>	25	9	21	5

1 16 1

a Incluye astenia, iariga, ietarigo y rinaressan binciuye diarrea y gastroenteritis c. Incluye úlcera aftosa, dolor gingival, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa una ampollas de la mucosa bucal, dolor bucal, dolor orofarringeo, inflamación farringea y estomatitis d. Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, rigidez abdominal, sensibilidad abdominal, malestar epigástrico, dolor abdominal albo, y dolor abdominal alto de spaldad, dolor desendo for senso dolor de pecho músculo-esquelético, malestar elicitus estratigia, artritis, dolor de espaldad, dolor desendo for senso dolor de pecho músculo-esquelético, malestar elicitus de la malesta incuye a intalgia, armis, outro de españa, outro de seb, outro instruito intalgia, armis, outro de petrio misculo-esquelético, misetar issculo-esquelético, dolor misculo-esquelético, migidez músculo-esquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor de petro no rdiaco, dolor en extremidades y dolor en mandibula.

étuye hipotriodismo, aumento sanguineo de la hormona estimulante de la tiroides e hipotiroidismo secundario

L'incluye injouriousinni, aumento sanguinero de la inoritiona essimiliame de la unicio de injouriousismo secundario gincluye hipertensión esencial, aumento de la presión sanguinea, aumento de la presión diastólica, hipertensión, crisis hipertensiva, retinopatila hipertensiva, y presión sanguinea lábili h.Incluye todos los términos para hemorragila. Términos de hemorragia que ocurrieron en 1 o más sujetos en cualquiera de h.Incluye todos los ferminos para hemórragia. Términos de hemorragia que ocurrieron en 1 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento y que incluye: hemorragia anta, ruptura de aneurisma, ampolla de sangre, que incluye incentra en el sitio del catéter, microhemorragia cerebral, hemorragia corollation, diarrea hemorrágiaco, coagulación intravascular diseminada, equimosis, epistaxis, hemorragia coular, hemorragia gástrica, gastrifis hemorrágica, sangrado gingival, hemorragia del tracto urinario, hemotoriax, hematemesis, hematoma, hemotorias, beta de intestino del gado, hemotorias, petequia, hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el morragia entre periorias, hemotragia de Mallory-Weiss, mellena, petequia, hemorragia en el morragia entre periorias peterminas de la morragia entre periorias periorias de la morragia entre periorias de morragia entre periorias de morragia entre periorias periorias de la morragia entre perioria del morragia entre periorias del morragia entre perioria d

Incluye disminución del apetito y pronta saciedad. Incluye erupciones genitales, erupción en el sitio de la infusión, erupción en el pene, erupción perineal, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción pruriginosa, y erupción pustulosa

eritemátosa, erupción macular, erupción máculo-papular, erupcion papular, erupcion prunginosa, y erupcion pusuiosa K.Incluye eritema palmar, sindrome de eritrodisesteisa palmo-plantar y eritema plantar I.Incluye hemoglobinuria, sindrome nelrótico, y proteinuria Incluye hadro renal agudo, azotemia, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular y nefropatia tóxica hipercreatininemia, insuficiencia renal, disfunción renal, oliguria, disminución de la tasa de filtración glomerular y nefropatia tóxica Incluye alanina aminotransferasa elevada, asparlato aminotransferasa elevada, diaño hepático inducido por el fármaco, enzima hepática elevada, daño hepático, función hepática anormal, daño hepática hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hepatitis immuno-mediada, ensayo de la función hepática elevado, daño hepático, transaminasas elevadas y gamaglutamitransferasa elevada.

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

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

	Lenvatinib 20 mg en combinación con pembrolizumab 200 mg		Sunitinib 50 mg	
Anormalidad de laboratorio <sup>a</sup>	Todos los grados % <sup>b</sup>	Grados 3-4 %b	Todos los grados % <sup>b</sup>	Grados 3-4 % <sup>b</sup>
Química				
Hipertrigliceridemia	80	15	71	15
Hipercolesterolemia	64	5	43	1
Lipasa elevada	61	34	59	28
Creatinina elevada	61	5	61	2
Amilasa elevada	59	17	41	9
Aspartato aminotransferasa (AST) elevada	58	7	57	3
Hiperglucemia	55	7	48	3
Alanina aminotransferasa (ALT) elevada	52	7	49	4
Hiperkalemia	44	9	28	6
Hipoglucemia	44	2	27	1
Hiponatremia	41	12	28	9
Disminución de albumina	34	0,3	22	0
Fosfatasa alcalina elevada	32	4	32	1
Hipocalcemia	30	2	22	1
Hipofosfatemia	29	7	50	8
Hipomagnesemia	25	2	15	3
Creatinina fosfocinasa elevada	24	6	36	5
Hipermagnesemia	23	2	22	3
Hipercalcemia	21	1	11	1
Hematología				
Linfopenia	54	9	66	15
Trombocitopenia	39	2	73	13
Anemia	38	3	66	8
Leucopenia	34	1	77	8
Neutropenia	31	4	72	16

a.von al menos i grado de incremento desde el inicio b. El porcentaje de anormalidad de los análisis de laboratorio se base en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio inicial y al menos una medición post-inicial por cada parámetro. Lenvatinib/pembrolizumab (n=343 a 344) y sunitinib (n=329 a 335).

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

pacientes que recibieron tanto lenvatinib como pembrolizumab.

Carcinoma de Células Renales

La seguridad de lenvatinib fue evaluada en el Estudio Clínico 3 en el que los pacientes con carcinoma de células renales avanzados o metástasis no resecables (CCR), se asignaron al azar (1:1:1) a lenvatinib 18 mg una vez al día con everolimus 5 mg una vez al día (n=51), lenvatinib 24 mg una vez al día (n=55) e verolimus 10mg una vez al día (n=50). Estos datos también incluyen a pacientes en la fase de aumento de dosis del estudio que recibieron lenvatinib con everolimus (n=11). La duración media del tratamiento fue 8,1 meses para lenvatinib con everolimus. Entre los 62 pacientes que recibieron lenvatinib con everolimus, la media en edad fue de 61 años, el 71% eran hombres y el 98% eran de raza blanca.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30%) observadas en el grupo de pacientes tratados con lenvatinib y everolimus, en orden de frecuencia decreciente fueron diarrea, fatiga, artralgia/mialgia, disminución del apetito, vómitos, náuseas, estomatitis/inflamación oral, hipertensión, edema periférico, tos, dolor abdominal, disnea, rash, disminución de peso, eventos hemorrágicos y proteinuría. Las reacciones adversas severas más comunes fueron: insuficiencia renal (11%), deshidratación (10%), anemia (6%), trombocitopenia (5%), diarrea (5%), vómitos (5%) y disnea (5%).

ciones adversas llevaron a una reducción de dosis o interrupción del tratamiento en el 89% de los pacientes que recibieron lenvatinib con everolimus. Las reacciones adversas más comunes (≥ 5%) que resultaron en reducciones de la dosis de en el grupo tratado con lenvatinib con everolimus fueron diarrea (21%), fatiga (8%), trombocitopenia (6%), vómitos (6%), nauseas

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

La Tabla 13 presenta las reacciones adversas > 15% de los pacientes tratados con lenvatinib y everolimus. El Estudio Clínico 3 no fue diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para lenvatinib en combinación con everolimus en comparación con everolimus, para cualquier reacción adversa específica que se enumere en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones Adversas que ocurrieron en >15% de pacientes tratados con lenvatinib y everolimus en el Estudio Clínico 3 en CCR

Lenvatinib 18 mg Everolimus 10 mg

	con Everolii		N=50	
Reacciones Adversas	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Endócrino		1/2/	1/2/	
Hipotiroidismo	24	0	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	81	19	34	2
Vómitos	48	7	12	0
Náuseas	45	5	16	0
Estomatitis/Inflamación Orala	44	2	50	4
Dolor Abdominal <sup>b</sup>	37	3	8	0
Dolor Bucal <sup>c</sup>	23	2	4	0
Dispepsia/Refluio gastroesofágico	21	0	12	0
Constipación	16	Ö	18	Ö
General				
Fatigad	73	18	40	2
Edema Periférico	42	2	20	0
Pirexia/Incremento de la	21	2	10	2
temperatura del cuerpo		-		_
Metabolismo v Nutrición				
Disminución del apetito	53	5	18	0
Disminución del peso	34	3	8	0
Músculo esquelético y Tejido Conecti				
Artralgia/Mialgiae	55	5	32	0
Dolor músculo esquelético de pecho	18	2	4	0
Sistema Nervioso	10	2	4	
Cefaleas	19	2	10	2
Psiguiátrico	10		10	
Insomnio	16	2	2	0
Renal v Urinario	10			
Proteinuria/Proteína presente en orina	31	8	14	2
Evento de fallo renal <sup>f</sup>	18	10	12	2
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				
Tos	37	0	30	0
Disnea/Disnea de Esfuerzo	35	5	28	8
Disfonía	18	0	4	0
Piel y Tejido Subcutáneo	10	0	- 4	. 0
Rash <sup>g</sup>	35	0	40	0
Vascular		•	70	
Hipertensión/incremento en la tensión arterial	42	13	10	2
Eventos Hemorrágicos <sup>h</sup>	32	6	26	2

32 6 26 2

Incluidas estomatitis aftosa, inflamación gingival, glositis y úlceras bucales.

Incluidas molestias abdominales, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior.

Incluidas dolor gingival, glosodinia, dolor orofaringeo.

Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar general.

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

Incluidas aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, descenso del clearance de creatinina, toxicidad de nefropatía, falla renal, galda, insuficiencia renal.

Incluidas eritema, rash eritematosa, erupción genital, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustulosa, erupción septica.

Incluidas diarrea hemorrágica, epistaxis, hemorragia gástrica, hemartrosis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia del abios, hematoma renal y hematorela escretal de labios, hematoma renal y hematocele escrotal

En la tabla 14, se presentan las anomalías de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en el ≥ 3% Tabla 14 - Anormalidades de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en el ≥3 % de los paciente de la rama lenvatinib<sup>a,b</sup> con everolimus en el Estudio Clínico 3 (CCR) Alteraciones del Laboratorio Lenvatinib 18 mg con Everolimus 10 mg Grado 3-4 (%) lipertrigliceridemia ocremento de lipasa Hiperglucemia
Incremento de la creatina quinasa Hematología

Curi, a mierios, autremio de i grado desde e inicipa. El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro. Lenvatinib con everolimus (n=62), everolimus (n=65).

Carcinoma Hepatocelular
La seguridad de lenvatinib fue evaluada en el Estudio Clínico 2, en el que se aleatorizó (1:1)

La seguridad de lenvatinib fue evaluada en el Estudio Clínico 2, en el que se aleatorizó (1:1)

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

20%) fueron, en orden decreciente, hipertensión, fatiga, diarrea, disminución del apetito, artralgia/mialgia, pérdida de peso, dolor abdominal, sindrome de eritrodisestesia palmo-plantar, proteinuria, disfonía, eventos hemorrágicos, hipotiroidismo y náuseas.

Las reacciones adversas serias más comunes (≥2%) en pacientes tratados con lenvatinib fueron encefalopatía hepática (5%), fallo hepático (3%), ascitis (3%) y disminución del apetito (2% Las reacciones adversas llevaron a una reducción o interrupción de la dosis en el 62% de los

pacientes que recibieron lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes (≥5%) que esultaron en la reducción de la dosis o la interrupción de lenvatinib fueron fatiga (9% disminución del apetito (8%), diarrea (8%), proteinuria (7%), hipertensión (6%) y síndr eritrodisestesia palmo-plantar (5%). La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 20% del grupo de los pacientes tratados con lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes (≥Ť%) que esultaron en la discontinuación de lenvatinib fueron fatiga (1%), encefalopatía hepática (2%)

hiperbilirrubinemia (1%) y falla hepática (1%). La Tabla 15 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron lenvatinib en el Estudio Clínico 2. El Estudio Clínico 2 no se diseñó para demostrar una emia (1%) v falla hepática (1%). reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para lenvatinib, en comparación con sorafenib, para cualquier reacción adversa especificada en la Tabla 15.

Tabla 15: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron lenvatinib en un Estudio Clínico 2 en CHC

Reacciones Adversas		Lenvatinib 8 mg/12 mg N=476		800 mg 75
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Endócrino				
Hipotiroidismo <sup>a</sup>	21	0	3	0
Gastrointestinal				
Diarrea	39	4	46	4
Dolor Abdominal <sup>b</sup>	30	3	28	4
Náuseas	20	1	14	1
Vómitos	16	1	8	1
Constipación	16	1	11	0
Ascitis <sup>c</sup>	15	4	11	3
Estomatitisd	11	0,4	14	1
General				
Fatiga <sup>e</sup>	44	7	36	6
Pirexia <sup>f</sup>	15	0	14	0,2
Edema Periférico	14	1	7	0,2
Metabolismo y Nutrición			•	
Disminución del apetito	34	5	27	1
Disminución del peso	31	8	22	3
Músculo esquelético y Tejido Cone	ctivo		•	
Artralgia/Mialgia <sup>9</sup>	31	1	20	2
Sistema Nervioso				
Cefaleas	10	1	8	0
Renal y Urinario				
Proteinuria <sup>h</sup>	26	6	12	2
Respiratorio, Torácico y Mediastina	ıl			
Disfonía	24	0,2	12	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Eritrodisestesia palmo-plantar	27	3	52	11
Rash	14	0	24	2
Vascular				
Hipertensión <sup>j</sup>	45	24	31	15
Eventos Hemorrágicos <sup>k</sup>	23	4	15	4

Incluidas hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en la sangre.
Incluidas molestias abdominales, dolor abdominal, sensibilidad abdominal, molestias epigastricas, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal bajo del presente de la molestia per la moles

estomatilis.

\*Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar general.

\*Incluidas aumento de temperatura del cuerpo, pirexia.

\*Incluidas aumento de temperatura del cuerpo, pirexia.

\*Incluidas artralgia, dolor de espaida, dolor de extremidad, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, o dolor musculoesquelético, y mialgia.

\*Incluidas proteinuria, incremento de proteínas en orina, presencia de proteínas en orina.

\*Incluidas proteinuria, incremento de proteínas en orina, erupción pagulosa, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción pruritica, erupción pusulosa y erupciones.

\*Incluidas incremento de la presión arterial diastólica, inperhensión e hipertensión ortostática.

\*Incluidas todas las condiciones de hemorragia. Las condiciones de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos en cualquier ad elos grupos de tratamiento incluyen: ejistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia por várices esotágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal alta.

Table 15: A normalidades on laborataria grade 2.4 gua courrieren en 20/ en les nacionteses

Alteraciones del Laboratorio	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
Bioquímica	(/6)	(70)
ncremento de GGT	17	20
Hiponatremia	15	9
Hiperbilirubinemia	13	10
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	12	18
Aumento de Alanina aminotransferasa (ALT)	8	9
Incremento de la fosfatasa alcalina	7	5
Incremento de lipasa	6	17
Hipopotasemia	3	4
Hiperpotasemia	3	2
Descenso de Albúmina	3	1
Incremento de la creatinina	2	2
Hematología	<u> </u>	
Trombocitopenia	10	8
Linfopenia	8	9
Neutopenia	7	3
Anemia	4	5

<sup>a</sup>Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio.
<sup>2</sup>El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro. Lenvatinib (n=278 a 470) y sorafenib

(n=260 a 473).

(n=260 a 473).

Carcinoma Endometrial

La seguridad de lenvatinib (20 mg por vía oral una vez al día) en combinación con pembrolizumab (200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas) se evaluó en el Estudio Clínico 4, un ensayo abiento, randomizado (1:1), multicéntrico, en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado previamente tratadas con al menos un régimen de quimioterapia basada en platino en cualquier contexto, incluyendo las terapias neoadyuvante y adyuvante. Las pacientes con carcinoma de endometrio sin MSI-H o con dMMR, recibieron lenvatinib 20 mg vía oral una vez al día con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas (n=342); o recibieron doxoribucina o pacilitaxel (n=325).

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

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

ustantición digitale influencia de l'entre de la companio de l'entre de la companio de l'entre de la companio de l'entre pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) que derivaron en la discontinuación de lenvatinilo fueron hipertensión (2%), astenia (1,8%), diarrea (1,2%), disminución del apetito (1,2%), proteinuria (1,2%) y vómitos (1,2%). Reducciones de dosis de lenvatinib debido a reacciones adversas ocurrieron en el 67% de las pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥5%) que derivaron en una reducción de la dosis de lenvatinib fueron hipertensión (18%), diarrea (11%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (9%), proteinuria (7%), fatiga (7%), disminución del apetito (6%), astenia (5%) y disminución de peso (5%). Interrupciones de dosis de lenvatinib debido a una reacción adversa ocurrieron en el 58% de estas pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) que derivaron en la interrupción de lenvatinib fueron hipertensión (11%), diarrea (11%), proteinuria (6%), disminución del apetito (5%), vómitos (5%), alanina aminotransferasa elevada (3,5%), fatigia (3,5%), náusea (3,5%), dolor abdominal (2,9%), disminución de peso (2,6%), infección del tracto urinario (2,6%), aspartato aminotransferasa elevada (2,3%), astenia (2,3%), y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (2%). Las Tablas 17 y 18 resumen las reacciones adversas y los resultados anormales de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron lenvatininb en el Estudio Clínico 4.

Tabla 17 - Reacciones Adversas en el  $\geq 20\%$  de las pacientes tratadas con lenvatinib + pembrolizumab en el Estudio Clínico 4

	Carcinoma de Endometrio (dMMR o sin MSI-H)			
	Lenvatinib 20 mg en combinación con pembrolizumab 200 mg N=342		Doxorubicina o paclitaxel N=325	
Reacción Adversa	Todos los Gradosª (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados <sup>a</sup> (%)	Grad
Endócrino		0 1 (10)		
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	67	0,9	0,9	0
Vascular				
Hipertensión <sup>c</sup>	67	39	6	2
Eventos hemorrágicos <sup>d</sup>	25	2,6	15	0.
General	•			
Fatiga°	58	11	54	(
Gastrointestinal				
Diarrea <sup>f</sup>	55	8	20	2.
Náusea	49	2,9	47	1.
Vómitos	37	2,3	21	2.
Estomatitis <sup>9</sup>	35	2,6	26	1.
Dolor abdominal <sup>h</sup>	34	2,6	21	1.
Constipación	27	0	25	0.
Tejido Conectivo y Músculo-esquelé	ético			
Trastornos musculoesqueléticos	53	5	27	0,
Metabolismo	•			
Disminución del apetito	44	7	21	(
Investigaciones				
Disminución de peso	34	10	6	0,
Renal y Urinario	•			
Infección del tracto urinario <sup>1</sup>	31	5	13	1,
Sistema Nervioso				
Cefalea	26	0,6	9	0.
Respiratorio, Torácico y del Mediast				
Disfonía	22	0	0,6	(
Piel y tejido subcutáneo				
Eritrodisestesia palmo-plantar <sup>m</sup>	23	2,9	0,9	0
Erupción <sup>n</sup>	20	2.3	4,9	0

o. Incluye inportiousimo, inormona estimularia de influese en sarigire elevada, irriodius, inportiousimo primano e inportiousimo secundario. Presión sanguínea elevada, crisis hipertensiva, hipertensión secundaria, presión sanguínea anormal, encefalopatia hipertensiva, y fluctuación de presión sanguínea di citulo elevada, crisis hipertensiva, y fluctuación de presión sanguínea di clique elevada, intervada elevada, encefalo ginglival, metrorragia, hemorragia ectal, contusión, hematoquesia, hemorragia experior acerban la menoragia conjunitiva, hemorragia gastrointestinal, hemorragia del fracto urinario, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia total protegia, hemorragia uterina, hemorragia ana lampollas de sargre, hemorragia en el sitio de la estona, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia de herida, sangre presente en orina, sangrado cotial, equimosis, hematemesis, hemorragia subcutiane, hematoma hepático, moretón en sitio de inyección, hemorragia intestinal, hemorragia larringea, hemorragia pulmonar, hematoma subdural hemorragia umbilical y moretón en sitio de pueda en sitio de pueda esta el sitio de pueda en sitio de situación de sitio de pueda esta el sitio de la versa el sitio de la mucosa bucial, quelitis, inflamación de la mucosa bucial, y ulceración de lengua en mucosa bucial, y ulceración de lengua

nucosa bucal, y ulceración de lengua. .Incluye dolor abdominal, dolor de abdomen superior, dolor de abdomen inferior, malestar abdominal, dolor gastrointestih.Incluye dolor abdominal, dolor de abdomen superior, goior de abdomen interior, matesiai auduminat, dolor de abdomen superior, goior de abdomen interior, matesiai auduminat, dolor de spalda, dolor de ne extremidades, dolor óseo, dolor de cuello, dolor músculo-esquelético, influicy artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor de pecho no-cardíaco, dolor mandibular, j.Incluye disminución del apetito y pronta saciedad (h.Incluye proteinuria, presencia de proteina en orina, hemoglobinuria Lincluye inflección del tracto unirano, cistitis y pietonefitis m.Incluye sindrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema palmar, eritema plantar, y reacción en la piel n.Incluye sindrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema plamar, eritema plantar, y reupción maculo-apeular, erupción pruriginosa, erupción entematosa, erupción macular, erupción pustular, erupción papular, erupción vesicular y erupción en el sitio de aplicación

Tabla 18: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal, que ocurrieron

	Carcinoma de endometrio (no MSI-H o dMMR)				
	Lenvatinib 20 mg en combinación con pembrolizumab 200 mg N=342		Doxorubicina o paclitaxel N=325		
Análisis de Laboratorio <sup>b</sup>	Todos los Grados <sup>a</sup> (%)	Grados 3-4 (%) <sup>b</sup>	Todos los Grados <sup>a</sup> (%)	Grados 3-4 (%) <sup>b</sup>	
Química		, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	, , , , ,	, , ,	
Hipertrigliceridemia	70	6	45	1.7	
Hipoalbuminemia	60	2.7	42	1,6	
Aspartato aminotransferasa					
elevada	58	9	23	1.6	
Hiperglucemia	58	8	45	4,4	
Hipomagnesemia	53	6	32	3,8	
Alanina aminotransferasa					
elevada	55	9	21	1,2	
Hipercolesterolemia	53	3,2	23	0,7	
Hiponatremia	46	15	28	7	
Fosfatasa alcalina elevada	43	4,7	18	0,9	
Hipocalcemia	40	4,7	21	1,7	
Lipasa elevada	36	14	13	3,9	
Creatinina elevada	35	4,7	18	1,9	
Hipopotasemia	34	10	24	5	
Hipofosfatemia	26	8	17	3,2	
Amilasa elevada	25	7	8	1	
Hiperpotasemia	23	2,4	12	1,2	
Creatinina cinasa elevada	19	3,7	7	0	
Bilirrubina elevada	18	3,6	6	1,6	
Hematología					
Linfopenia	50	16	65	20	
Trombocitopenia	50	8	30	4,7	
Anemia	49	8	84	14	
Leucopenia	43	3,5	83	43	
Neutropenia	31	6	76	58	

Acon al menos 1 grado de incremento desde el inicio
b. El porcentaje de anormalidad de los análisis de laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición
de laboratorio inicial v al menos una medición post-inicial por cada parámetro.Lenvatinib/pembrolizumab (rango:312 a 404

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

Gastrointestinal: pancreatitis, incremento de amilasa.

General: alteración de la cicatrización de heridas.

Hepatobiliares: colecistitis.

Hepatobiliares: colecistitis.
Renal y Urinario: síndrome nefrótico.
Vascular: aneurismas, disecciones y rupturas arteriales (incluye aórtica).

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

como terapia combinada se basa en los datos de pacientes con CE tratados con lenvatinib en combinación con pembrolizumab. La tabla 19 enumera las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en CDT, CHC y CE, y notificadas durante el uso poscomercialización de lenvatinib . La categoría de la frecuencia de las reacciones adversas representan la estimación de frecuencia más conservadora de las poblaciones individuales. Las reacciones adversas conocidas de lenvatinib o de un componente individual de la terapia combinada pueden aparecer durante la administración del tratamiento combinado con estos fármacos, incluso aunque las reacciones no hayan sido notificadas en los estudios clínicos del tratamiento combinado. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (21/10, 19 Focuentes (21/10, 100 a <1/10): Poco frecuentes (21/1.000 a <1/100): Raras (21/10.000 a <1/10.000; Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 19. Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con lenvatinib<sup>s</sup>

Clasificación por órganos y sistemas	Monoterapia con lenvatinib	Combinación con pembrolizumab
(terminología de MedDRA)		
Infecciones e infestacion	les	
Muv frecuentes	Infección de las vías urinarias	Infección de las vías urinarias
Poco frecuentes	Absceso perineal	Absceso perineal
Trastornos de la sangre	v del sistema linfático	
Muy frecuentes	Trombocitopenia <sup>a,‡</sup> , Linfopenia <sup>a,‡</sup> , Leucopenia <sup>a,‡</sup> , Neutropenia <sup>a,‡</sup>	Trombocitopenia <sup>a,‡</sup> , Linfopenia <sup>a,‡</sup> , Leucopenia <sup>a,‡</sup> , Neutropenia <sup>a,‡</sup> , Anemia
Poco frecuentes	Infarto esplénico	
Trastornos endócrinos		
Muy frecuentes	Hipotiroidismo, Elevación de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*.	Hipotiroidismo, Elevación de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, Hipertiroidismo
Frecuentes		Insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal	
Trastornos del metabolis	mo v de la nutrición	•
Muy frecuentes	Hipocalcemia*‡, Hipopotasemia‡, Hipercolesterolemiab‡, Hipomagnesemiab‡, Pérdida de peso, Apetito disminuido	Hipocalcemia*, Hipopotasemia*, Hipercolesterolemia*, Hipomagnesemia*, Pérdida de peso, Apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	

Frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nerv	rioso	
Muy frecuentes	Mareos, Cefalea, Disgeusia	Mareos, Cefalea, Disgeusia
Frecuentes	Accidente cerebrovascular <sup>†</sup>	
Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía	Síndrome de encefalopatía posterior
	posterior reversible, Monoparesia,	reversible, Accidente cerebrovascular <sup>†</sup> ,
	Accidente isquémico transitorio	Monoparesia, Accidente isquémico transitorio
Trastornos cardíacos		
Frecuentes	Infarto de miocardio <sup>c,†</sup> , Insuficiencia	Prolongación del intervalo QT en el
	cardíaca, Prolongación del intervalo	electrocardiograma
	QT en el electrocardiograma,	
D	Disminución de la fracción de eyección	
Poco frecuentes		Infarto de miocardioc†, Insuficiencia
		cardíaca, Disminución de la fracción de
Trastornos vasculares		eyección
Muy frecuentes	Hemorragiad.*.†, Hipertensión	Hemorragiad.*.†, Hipertensión arterialo.*
wuy frecuentes	arteriale.*, Hipotensión arterial	nemorragia***, nipertension artenai*
Frecuencia no conocida	Aneurisma y disección aórtica	
Trastornos respiratorios, to	rácione y mediaetínione	
Muy frecuentes	Disfonía	Disfonía
Frecuentes	Embolia pulmonar†	Embolia pulmonar†
Poco frecuentes	Neumotórax	Neumotórax
Trastornos gastrointestinale		1
Muy frecuentes	Diarrea, Dolor abdominal y	Diarrea, Dolor abdominal y gastrointestinal
,	gastrointestinal <sup>f</sup> , Vómitos, Náuseas,	Vómitos, Náuseas, Inflamación bucal <sup>9</sup> ,
	Inflamación bucal <sup>9</sup> , Dolor bucal <sup>h</sup> ,	Dolor bucal <sup>h</sup> , Estreñimiento, Dispepsia,
	Estreñimiento, Dispepsia,	Sequedad de boca, Aumento de la lipasa‡,
	Seguedad de boca, Aumento de	Aumento de la amilasa‡
	la lipasa‡, Aumento de la amilasa‡	
Frecuentes	Fístula anal, Meteorismo	Pancreatitisi, Meteorismo, Dispepsia, Coliti
Poco frecuentes	Pancreatitis, Colitis	Fístula anal
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangrei.*.t,	Aumento de bilirrubina en sangrei*,
	Hipoalbuminemiai.*.‡, Aumento de la	Hipoalbuminemiai*, Aumento de la
	alanina aminotransferasa*, ‡,	alanina aminotransferasa*.‡,
	Aumento de la aspartato amino-	Aumento de la aspartato aminotransferasa*:
	transferasa*, Aumento de la fosfatasa	Aumento de la fosfatasa alcalina sérica‡
	alcalina sérica <sup>‡</sup> , Aumento de la	
	γ-glutamiltransferasa‡	
Frecuentes	Insuficiencia hepática <sup>k,*,†</sup> ,	Coleocistitis, Función hepática anormal,
	Encefalopatía hepática <sup>l,*,†</sup> , Función	Aumento de la γ-glutamiltransferasa
D	hepática anormal, Colecistitis	
Poco frecuentes	Lesión hepatocelular/hepatitis <sup>m</sup>	Insuficiencia hepáticak*,†, Encefalopatía
Trastornos de la piel y del te	siide aubauténae	hepática <sup>i,†</sup> , Lesión hepatocelular/hepatitis <sup>m</sup>
Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia	Síndrome de eritrodisestesia
widy frecuentes	palmoplantar, Rash cutáneo,	palmoplantar, Rash cutáneo
	Alopecia	pairnopiantar, nasri cutarieo
Frecuentes	Hiperqueratosis	Alopecia
Poco frecuentes	Hiperqueratosis	Hiperqueratosis
Trastornos musculoesquelé	ticos y del tejido conjuntivo	Triperqueratosis
Muy frecuentes	Lumbalgia, Artralgia, Mialgia,	Lumbalgia, Artralgia, Mialgia,
way irecaerites	Dolor en las extremidades,	Dolor en las extremidades
	Dolor musculoesquelético	Bolor of the oxilorinadaco
Frecuentes		Dolor musculoesquelético
Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular	Bolor maddalocoqueletto
Trastornos renales y urinari	os	
Muy frecuentes	Proteinuria*, Aumento de creatinina	Proteinuria*, Aumento de creatinina sérica
,	sérica‡	, remain a distantia dollar
Frecuentes	Casos de insuficiencia renal <sup>n,*,†</sup> ,	Casos de insuficiencia renaln.*.†
	Disfunción renal*, Aumento de urea	
	sérica	
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico	Disfunción renal*, Aumento de urea sérica
Trastornos generales y alte	raciones en el lugar de administración	n
Muy frecuentes	Fatiga, Astenia, Edema periférico	Fatiga, Astenia, Edema periférico
Frecuentes	Malestar	Malestar
Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización	Alteración de la cicatrización
Frecuencia desconocida	Fístula no gastrointestinalº	
Las fraguencias do las reces		eden atribuir íntegramente al tratamiento co
nyatinih pueden verse afoatad	as por enfermedades subyacentes u otros	férmaçõe utilizados de forma combinado
Ver sessión Bessiones Adve	reas Descrinción de las reacciones adua	ersas seleccionadas para una explicación má
etallada.	node: Description de las reasonstres date	

\*: Ver seccion Neacciones Autresas. Cosa possible del Blada.
†: Incluye casos con un deseniace mortal.
†: Frecuencias basadas en datos de laboratorio.
Se han combinado los siguientes términos:
a: La trombocitopenia incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas. La neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. La leucopenia incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido. La linfopenia incluye linfopenia y recuento de linfocitos disminuido. b: La hipomagnesemia incluye: hipomagnesemia y disminución de los niveles de magnesio en sangre. El hipercolesterolemia incluye: hiporecolesterolemia incluye: hiporecolesterolemia incluye: hiporecolesterolemia incluye: hiporecolesterolemia incluye: hiporecolesterolemia incluye: hiporecolesterolemia y disminución de los niveles de colesterol en sangre. c: El infarto de micoardio incluye: infarto de micoardio e infarto de micoardio agudo. di incluye todos los términos de hemorragia.

e todos los términos de hemorragía. Inos de hemorragía que ocurrieron en 5 o más sujetos con CDT fueron: epistaxis, hemoplisis, hematuria, contusión, uecia, sangrado gingival, petequias, hemorragía pulmonar, hemorragía rectal, sangre en la orina, hematoma y ragira vagiria. minios de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CHC fueron: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, plisis, hemorragia de varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia de boca, hemorragia rectal y

hemorragia gastrointestinal superior. El término de hemorragia que ocurrió en 5 o más sujetos con CE fue: hemorragia vaginal. El término de hemorragia que ocurrió en 5 o más sujetos con CE fue: hemorragia vaginal, e: La hipertensión arterial incluye: hipertensión, crisis hipertensión, aumento de la tensión arterial diastólica, hipertensión ortostática y aumento de la tensión arterial. f: El dolor abdominal y gastrointestinal incluye: molestilas abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor a la palpación del abdomen, molestia epigástrica y dolor gastrointestinal. g: La inflamación bucal incluye: estomatitis aftosa, úlcera aftosa, erosión gingival, ulceración gingival, ampollas en la

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

h: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia, dolor gingival, molestia orofaringea, dolor orofaringeo y molestia de lengua.

i: La pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis y apuncreatitis a quada.

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

k: La insuficiencia hepática incluye: insuficiencia hepática, fallo hepático agudo e insuficiencia hepática crónica.

l: La encefalopatia hepática incluye: encefalopatia hepática; coma hepática, coma hepática, encefalopatia metabólica y encefalopatia.

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

colestásica.

Ti. Los casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, lesión de rinón aguda y necrosis tubular renal.

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

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

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado  $N^\circ$  58.904

PRESENTACIONES LENVATIB/LENVATINIB 4 y 10 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blíster MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Elaborado en: LABORATORIO VARIFARMA S.A. E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar Provincia de Buenos Aires - Argentina Directora Técnica: Silving A. Carie F.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA mportado y distribuido por: VARIFARMA-ECUADOR SA., Quito - Ecuador. Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

Venta bajo receta médica

VARIFARMA