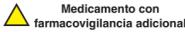


LENTATINIB VARIFARMA 4 y 10 mg

Cápsulas Duras



Venta bajo receta profesional Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

	LENTATINIB VARIFARMA 4 mg	LENTATINIB VARIFARMA 10 mg
Lentatinib mesilato*	4,900 mg	12,250 mg
Carbonato de Calcio Liviano	33,600 mg	84,000 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	40,900 mg	102,270 mg
Dioxido de Silicio Coloidal	0,560 mg	1,400 mg
Hidroxiopropilcelulosa	2,240 mg	5,600 mg
Hidroxiopropilcelulosas 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
Hidroxipropilcelulosa	34,880 mg	86,960 mg
Carragenina	0,317 mg	0,601 mg
Cloruro de potasio	0,141 mg	0,267 mg
Dioxido de Titánio	0,760 mg	1,440 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, inhibidores de la proteina quinasa, código ATC: L01XE29

INDICACIONES

Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides con o sin papilar, folicular o medular, irresecable, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI).

Carcinoma de células renales

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

-Lentatinib está indicado en combinación con everolimus, para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) después de un tratamiento antineoplásico previo.

Carcinoma hepatocelular

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

Carcinoma Endometrial

Lentatinib, en combinación con pembrolizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado sin metastásico (MSH-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
Lentatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-quinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFRs, KIT y RET. Además, Lentatinib mostró actividad antiproliferativa en líneas celulares de carcinoma hepatocelulares dependientes de la señalización de FGF activada con una inhibición concurrente de la fosforilación del sustrato 2a del receptor de FGF (FRS2c).

En modelos de tumor en ratón sigmoides, lentatinib disminuyó los macrófagos asociados con el tumor, aumentó las células T citotóxicas activadas, y demostró una mayor actividad antitumoral en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 en comparación con cualquier tratamiento solo.

La combinación de lentatinib y everolimus mostró un aumento de la actividad antineoplásica y antitumoral, como lo demuestra la disminución de la proliferación de células endoteliales tanto en modelos de xenoinjerto en ratón de cáncer de células renales humanas, que fue mayor que con cada uno de los medicamentos por separado.

Eficacia clínica

Cáncer diferenciado de tiroides

Se realizó un estudio clínico (2-1) multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio. Confirmado por revisión radiológica independiente. El "refractario al yodo radioactivo" (RAI) se definió como a más lesiones múltiples bien sin absorción de yodo o con progresión radiográfica con yodo radioactivo (RAI) 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.

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 años); 42% edad 65 y más; 75% hombres; 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% otras razas, 18% y 82% de los pacientes contaban con un KPS inicial de 70 a 80 y 90 a 200 respectivamente; la distribución de los pacientes por categorías de riesgo de MSKCC fue 27% localmente, 64% intermedia y 9% pobre. Los sitios frecuentes de metástasis en los pacientes fueron pulmonar (68%), ganglio linfático (45%), y oseo (25%).

Las mediciones de resultado de mayor eficacia fueron SSP, de acuerdo a lo evaluado por revisión radiológica independiente (RRI) de acuerdo con RECIST v1.1, y SG. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyen TRO y calidad de acuerdo a lo evaluado por RRI. Lentatinib en combinación con pembrolizumab demostró mejores estadísticas significativas en SSP, SG, y TRO en comparación con sunitinib. La Tabla 3 resume los resultados para el estudio 5.

Tabla 3: Resultados en Carcinoma de Células Renales en Estudio 5	Lentatinib 20 mg con Pembrolizumab 200 mg N= 357	Sunitinib 50 mg N= 355
Supervivencia Sin Progresión (SSP)		
Número de progresiones o muertes, 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 tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,39 (0,32; 0,49)	< 0,0001
Sobrevivencia General (SG)		
Número de muertes, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NR (33,6; NE)	NR (NE; NE)
Cociente de riesgo a (IC del 95%)	0,68 (0,49; 0,88)	
Valor p ^b	0,0049	
Tasa de Respuesta Objetiva (Confirmada)		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(IC del 95%)	(66,7%)	(31,4)
Tasa de respuesta completa	15%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor p ^c	<0,0001	

Las evaluaciones de tumor se basaron en los criterios RECIST v1.1 para la progresión, pero solo se incluyeron las respuestas confirmadas para TPO de acuerdo con datos = 38 de agosto de 2020.
IC = intervalo de confianza; NE = No estimable; NR = No alcanzable
^a El cociente de riesgo se basa en el Modelo de Riesgo Proporcional Cox, estratificado por región geográfica de los pacientes con pronóstico MSKCC.
^b Valor p de los datos en base a la prueba de log-rank estratificada.
^c Valor p de los datos en base a la prueba de CMH.

Carcinoma Hepatocelular
La eficacia de Lentatinib fue evaluada en un estudio de fase 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 Liver Cancer (BCLC) CHC en estado C o B que eran ineligibles para la terapia local dirigida al hígado, presentaban un ECOG PS de 0 a 1, que no habían recibido antes terapia sistémica para el CHC y tenía al menos una lesión medible de acuerdo con RECIST modificado para CHC.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Lentatinib (12 mg para el peso corporal base \geq 60 kg o 10 mg para el peso corporal base < 60 kg) por vía oral una vez al día o 400 mg de sunitinib por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad radiológica o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por región (occidental vs Asia-Pacífico), por la invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática (si vs no), ECOG PS (0 vs 1) y peso corporal (< 60 kg vs \geq 60 kg). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG). El Estudio Clínico 2 fue diseñado para mostrar la no inferioridad de Lentatinib a sorafenib para SG. Las medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva según RECIST modificado para el CHC.

Un total de 954 pacientes fue aleatorizado, un grupo de 478 pacientes recibieron Lentatinib y un grupo de 476 sorafenib. Los datos demográficos de la población de estudio fueron: edad media de 62 años; rango: 20 a 88 años; 68% blancos; 69% asiáticos y 2% blancos; 63% ECOG PS de 0 y 1; el 69% pesaba \geq 60 kg. De los 590 (62%) pacientes con al menos un sitio de metastasis documentado el 52% tenía metástasis pulmonar, el 45% tenía metástasis a los ganglios linfáticos y el 16% tenía metástasis ósea.

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 irresecable avanzado o metastásico que habían recibido previamente un tratamiento anti-angiogénico recibieron Lentatinib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día. Lentatinib 24 mg por vía oral una vez al día, o everolimus 10 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (\leq 13 g/dl frente a $>$ 13 g/dl para los hombres y \leq 11,5 g/dl frente a $>$ 11,5 g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (\leq 10 mg/dl frente a $>$ 10 mg/dl). La principal medida de resultado de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador evaluada de acuerdo con RECIST 1.1.

De los 101 pacientes asignados al azar a Lentatinib con everolimus o grupo de everolimus, 72% eran hombres, la edad media era 60 años, 31% eran mayores de 65 años y 96% eran blancos. Las metástasis estaban presentes en el 95% de los pacientes y la enfermedad avanzada irresecable estaba presente en el 61%. Todos los pacientes tenían un ECOG PS basal de 0 (54%) o 1 (46%) con una distribución similar en estos dos grupos de tratamiento. El Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) se observaron categorías de riesgo favorables, intermedias y pobres, respectivamente, en 24%, 37% y 39% de los pacientes con Lentatinib con everolimus, y 24%, 38% y 38% de los pacientes con everolimus.

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

Tabla 2 - Resultados de la eficacia en el Cáncer de Células Renales	Lentatinib 18 mg con Everolimus 5 mg N=51	Everolimus N=50
Supervivencia sin progresión (SSP)		
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)	5,6 (3,5; 7,1)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,37 (0,22; 0,62)	
Supervivencia Global (SG)		
Número de muertes, n (%)	32 (63)	37 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	25,5 (16,4; 32,1)	15,4 (11,8; 20,6)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,67 (0,42; 1,08)	
Valor p ^b	<0,001	

Las evaluaciones de los tumores se basaron en los criterios RECIST v1.1 para la progresión, pero solo se incluyeron las respuestas confirmadas para ORR. Fecha límite de datos = 13 de junio de 2014.
IC = intervalo de confianza.
a Las estimaciones puntuales se basan en el método de Kaplan-Meier y los IC del 95% se basan en la fórmula de Greenwood modificada la transformación log-log.
b La relación de riesgo se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como factor covariable y la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estratos.
c Fecha límite de datos = 31 de julio de 2015

Pacientes con CCR en Combinación con Pembrolizumab

La eficacia de Lentatinib en combinación con pembrolizumab se investigó en un estudio clínico aleatorizado a doble ciego, multicéntrico que incluyó 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 requiera inmunosupresión no fueron incluidos. La aleatorización se realizó por región geográfica (Norte América y Europa Occidental versus El Resto del Mundo) y los grupos de pronósticos del Centro para el Cáncer del Memorial Sloan Kettering (MSKCC) (riesgo favorable, intermedio y pobre).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para uno de los siguientes grupos de tratamiento:
• Lentatinib 20 mg oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta 24 meses.
• Lentatinib 18 mg oral una vez al día en combinación con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día.

• Sunitinib 50 mg oral una vez al día durante 4 semanas luego sin tratamiento por 2 semanas

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

Las características de la población en estudio fueron: mediana de edad 62 años (rango: 29 a 88 años); 42% edad 65 y más; 75% hombres; 74% blancos, 21% asiáticos, 1% negros y 2% otras razas, 18% y 82% de los pacientes contaban con un KPS inicial de 70 a 80 y 90 a 200 respectivamente; la distribución de los pacientes por categorías de riesgo de MSKCC fue 27% localmente, 64% intermedia y 9% pobre. Los sitios frecuentes de metástasis en los pacientes fueron pulmonar (68%), ganglio linfático (45%), y oseo (25%).

Las mediciones de resultado de mayor eficacia fueron SSP, de acuerdo a lo evaluado por revisión radiológica independiente (RRI) de acuerdo con RECIST v1.1, y SG. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales incluyen TRO y calidad de acuerdo a lo evaluado por RRI. Lentatinib en combinación con pembrolizumab demostró mejores estadísticas significativas en SSP, SG, y TRO en comparación con sunitinib. La Tabla 3 resume los resultados para el estudio 5.

Tabla 3: Resultados en Carcinoma de Células Renales en Estudio 5	Lentatinib 20 mg con Pembrolizumab 200 mg N= 357	Sunitinib 50 mg N= 355
Supervivencia Sin Progresión (SSP)		
Número de progresiones o muertes, 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 tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,39 (0,32; 0,49)	< 0,0001
Sobrevivencia General (SG)		
Número de muertes, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NR (33,6; NE)	NR (NE; NE)
Cociente de riesgo a (IC del 95%)	0,68 (0,49; 0,88)	
Valor p ^b	0,0049	
Tasa de Respuesta Objetiva (Confirmada)		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(IC del 95%)	(66,7%)	(31,4)
Tasa de respuesta completa	15%	4%
Tasa de respuesta parcial	55%	32%
Valor p ^c	<0,0001	

Las evaluaciones de tumor se basaron en los criterios RECIST v1.1 para la progresión, pero solo se incluyeron las respuestas confirmadas para TPO de acuerdo con datos = 38 de agosto de 2020.
IC = intervalo de confianza; NE = No estimable; NR = No alcanzable
a El cociente de riesgo se basa en el Modelo de Riesgo Proporcional Cox, estratificado por región geográfica de los pacientes con pronóstico MSKCC.
b Valor p de los datos en base a la prueba de log-rank estratificada.
c Valor p de los datos en base a la prueba de CMH.

Carcinoma Hepatocelular
La eficacia de Lentatinib fue evaluada en un estudio de fase 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 Liver Cancer (BCLC) CHC en estado C o B que eran ineligibles para la terapia local dirigida al hígado, presentaban un ECOG PS de 0 a 1, que no habían recibido antes terapia sistémica para el CHC y tenía al menos una lesión medible de acuerdo con RECIST modificado para CHC.

Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) para recibir Lentatinib (12 mg para el peso corporal base \geq 60 kg o 10 mg para el peso corporal base < 60 kg) por vía oral una vez al día o 400 mg de sunitinib por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad radiológica o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada por región (occidental vs Asia-Pacífico), por la invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática (si vs no), ECOG PS (0 vs 1) y peso corporal (< 60 kg vs \geq 60 kg). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG). El Estudio Clínico 2 fue diseñado para mostrar la no inferioridad de Lentatinib a sorafenib para SG. Las medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva según RECIST modificado para el CHC.

Un total de 954 pacientes fue aleatorizado, un grupo de 478 pacientes recibieron Lentatinib y un grupo de 476 sorafenib. Los datos demográficos de la población de estudio fueron: edad media de 62 años; rango: 20 a 88 años; 68% blancos; 69% asiáticos y 2% blancos; 63% ECOG PS de 0 y 1; el 69% pesaba \geq 60 kg. De los 590 (62%) pacientes con al menos un sitio de metastasis documentado el 52% tenía metástasis pulmonar, el 45% tenía metástasis a los ganglios linfáticos y el 16% tenía metástasis ósea.

La invasión macroscópica de la vena porta, la diseminación extrahepática o ambas estuvieron presentes en el 70% de los pacientes. CHC se clasificó como Child-Pugh A y BCLC Etapa C en

79% de los pacientes y Child-Pugh A y BCLC Etapa B en el 21% de los pacientes. Setenta y cinco por ciento (75%) de los pacientes tenían evidencia radiográfica de cirrosis al inicio del estudio. Factores de riesgo primarios documentados para el desarrollo de CHC fueron hepatitis B (50%), hepatitis C (23%), consumo de alcohol (6%), Otros (7%), y desconocidos (14%). El Estudio Clínico 2 demostró que Lentatinib no era inferior a sorafenib para la SG. El Estudio Clínico 2 demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes con hemoglobina (\leq 13 g/dl frente a $>$ 13 g/dl para los hombres y \leq 11,5 g/dl frente a $>$ 11,5 g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (\leq 10 mg/dl frente a $>$ 10 mg/dl). Los resultados de eficacia se resumen en Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de Eficacia en Carcinoma Hepatocelular

	Lentatinib N=478	Sorafenib N=478
Supervivencia Global (SG)		
Número de muertes, n (%)	351 (73)	350 (74)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,92 (0,79; 1,06)	
Valor p ^b	<0,001	
Supervivencia sin progresión (SSP) (en RECIST)		
Número de Eventos (%)	311 (65)	323 (68)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,64 (0,55; 0,75)	
Valor p ^b	<0,001	

Tasa de respuesta objetiva ^a (mRECIST)	41%	12%
Tasa de respuesta objetiva (%)	41%	12%
Respuesta completa, n (%)	10 (2,1)	4 (0,8)
Respuesta parcial, n (%)	31 (6,5)	55 (11,6)
IC 95%	(36%; 46%)	(10%; 16%)
Valor p ^c	<0,001	
Supervivencia sin progresión (SSP) (RECIST 1.1)		
Número de Eventos (%)	307 (64)	320 (67)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6; 7,5)	3,6 (3,6; 3,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,65 (0,56; 0,77)	
Valor p ^b	<0,001	
Tasa de respuesta objetiva^a (RECIST 1.1)		
Tasa de respuesta objetiva (%)	19%	7%
Respuesta completa, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Respuesta parcial, n (%)	16 (3,3)	30 (6,3)
IC 95%	(15%; 22%)	(4%; 9%)

CI = Intervalo de confianza; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Cociente de tasas instantáneas; SG = supervivencia global.
a Basado en el modelo estratificado de Cox. El margen de no inferioridad para la RH (Lentatinib vs sorafenib) es de 1,08.
b Por revisión independiente de radiología.

Supervivencia sin progresión (SSP) (RECIST 1.1)

El tratamiento con Lentatinib 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 por RECIST v1.1 si el investigador tratante consideraba que el 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 resultado de eficacia fueron SSP y SSP de acuerdo a lo evaluado por BICR según RECIST v1.1 modificado para seguir un máximo de 24 meses. Las cápsulas deben tomarse todos los días a la misma hora. Si el paciente ovidia una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente en el horario habitual.

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

Tabla 5: Resultados de Eficacia en Carcinoma de Endometrio en el Estudio 4

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para uno de los siguientes grupos de tratamiento:
• Lentatinib 20 mg oral una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas.
• Elección del investigador, que consiste en doxorubicina 60 mg/m2 cada 3 semanas, o paclitaxel 80 mg/m2 administrada semanalmente, durante 3 semanas sobre 1 semana sin tratamiento.

El tratamiento con Lentatinib 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 por RECIST v1.1 si el investigador tratante consideraba que el 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 resultado de eficacia fueron SSP y SSP de acuerdo a lo evaluado por BICR según RECIST v1.1 modificado para seguir un máximo de 24 meses. Las cápsulas deben tomarse todos los días a la misma hora. Si el paciente ovidia una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente en el horario habitual.

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

Criterio de Valoración	Lentatinib con pembrolizumab N= 346	Doxorubicina o Paclitaxel N= 351
Sobrevivencia General		
Número (%) de pacientes con evento	165 (48%)	203 (58%)
Mediana en meses (IC del 95%)	17,4 (14,2; 19,9)	12,0 (10,8; 13,3)
Cociente de riesgo ^a (IC del 95%)	0,68 (0,56; 0,84)	
Valor p ^b	0,0001	
Supervivencia Sin Progresión^a		
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 ^a (IC del 95%)	0,60 (0,50; 0,72)	
Valor p ^b	<0,0001	
Tasa de Respuesta Objetiva		
Tasa de respuesta objetiva ^a (IC del 95%)	30% (26; 36)	15% (12; 19)
Respuesta completa	5%	3%
Respuesta parcial	25%	13%
Valor p ^c	<0,0001	
Duración de la Respuesta	N=105	N=53
Mediana en meses (rango)	9,2 (1,6; 23,7)	5,7 (0,0; 24,2)

a Basado en el modelo de regresión de Cox estratificado.
b Basado en la prueba de log-rank estratificada.
c Según revisión radiológica independiente.

Propiedades farmacocinéticas:
Se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de Lentatinib en pacientes con tumores sólidos administrados dosis únicas y múltiples de Lentatinib una vez al día, la concentración plasmática máxima de Lentatinib (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) aumentó proporcionalmente en el rango de dosis de 3,2 mg (0,1 veces de dosis clínica recomendada de 24 mg) a 32 mg (1,33 veces la recomendación clínica de 24 mg) con un índice de acumulación de 0,96 (20 mg) a 1,54 (64 mg).

Tabla 6: Lentatinib C _{max} y AUC en Pacientes con Tumores Sólidos ^a	Dosis	Parámetro	N	Media Geométrica	%CV
Tipo de Tumor	18 mg	C _{max} (ng/ml)	350	267	36,7
		AUC (ng·h/ml)	350	3148	42,5
CR	20 mg	C _{max} (ng/ml)	346	276	32,6
		AUC (ng·h/ml)	346	3135	41,3
CHC	24 mg	C _{max} (ng/ml)	251	323	33,3
		AUC (ng·h/ml)	251		

una herida no ha sido estabecida.

Hipocalcemia
En el estudio Clínico 1 en CDT, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurre en 9% de los pacientes tratados con lenvatinib. En el 65% de los casos, la hipocalcemia mejoró o se resolvió después de la suplementación con calcio, con o sin interrupción o reducción de la dosis.
En el Estudio Clínico 3 en CCR, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurre en 6% de los pacientes tratados con lenvatinib en combinación con everolimus. En el Estudio Clínico 2 en CHC, la hipocalcemia grado 3 ocurre en 0,8% de los pacientes tratados con lenvatinib (ver Reacciones Adversas).

Se debe monitorizar los niveles de calcio, al menos, una vez a mes y reponer según sea necesario durante el tratamiento de lenvatinib. Interrumpir y reiniciar con una dosis reducida luego de la recuperación o discontinuar un monero permanente lenvatinib en función de la gravedad.

Osteonecrosis Mandibular

La Osteonecrosis Mandibular (OM) se reportó en pacientes que recibían lenvatinib. La exposición concomitante a otros factores de riesgo, tales como bifosfonatos, denosumab, enfermedad dental o procedimientos dentales invasivos, pueden aumentar el riesgo de OM.

Realizar un examen oral antes de iniciar tratamiento con lenvatinib y de manera periódica durante el tratamiento con lenvatinib. Advertir a los pacientes sobre buenas prácticas de higiene bucal. Evitar procedimientos dentales invasivos, de ser posible, mientras el paciente se encuentra en tratamiento con lenvatinib, especialmente en pacientes con mayor riesgo. Detener lenvatinib durante por lo menos 1 semana antes de una cirugía dental programada o procedimientos dentales invasivos, de ser posible. Para pacientes que requieren procedimientos dentales invasivos discontinuar el tratamiento con bifosfonato 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 función de su mecanismo de acción y los datos provenientes de estudios de reproducción animal, lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal la administración oral de lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a las dosis clínicas recomendadas dio como resultado embriotoxicidad, fetotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y conejos (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. Asesorar a las mujeres en edad fértil que usan métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con lenvatinib y durante al menos 30 días después de la última dosis (ver Propiedades Especiales).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de Riesgos

En función de su mecanismo de acción y los datos provenientes de los estudios de reproducción animal, lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver Propiedades farmacológicas). En estudios de reproducción animal, la administración oral de lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a las dosis clínicas recomendadas dio como resultado embriotoxicidad, fetotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y conejos (véase Datos). No hay datos disponibles en humanos que informen el riesgo asociado con el fármaco. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. En la población general de EE.UU., el riesgo estimado histórico de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y 15% al 20%, respectivamente.

Datos

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

Se observó una pérdida superior al 80% posterior a la implantación a 1,0 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basada en el BSA). La administración oral diaria de mesilato de lenvatinib a crías gestantes durante la organogénesis dio como resultado anomalías fetales mayores (cola corta), viscerales (arteria subclaviana retroesplálica) y esqueléticas a dosis mayores o iguales a 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,03 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basada en el BSA). A la dosis de 0,03 mg/kg, también se observó un aumento de la pérdida superior a la implantación, incluida 1 muerte fetal. Lenvatinib fue abortivo en conejas, lo que dio como resultado abortos tardíos en aproximadamente un tercio de las conejas tratadas a un nivel de dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica recomendada de 24 mg basada en el BSA).

Lactancia

Resumen de Riesgos

No se sabe si Lenvatinib está presente en la leche humana; sin embargo, algunas de sus metabolitos se excretan en la leche de ratas a concentraciones superiores a aquellas del plasma materno (véase Datos). Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, aconsejar a las mujeres que suspendan la lactancia durante el tratamiento con Lenvatinib y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Datos

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

Mujeres y hombres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras están tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento.

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar Lenvatinib. Anticoncepción Basándose en su mecanismo de acción, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Infertilidad

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con lenvatinib. Lenvatinib mesilato no fue mutagénico en el ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias (Ames) Lenvatinib no fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de tincida química en linfomas de ratón ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratas.

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 cerdos sugieren lenvatinib tiene el potencial de alterar la fertilidad. Los perros machos exhibieron hipocalcemia testicular del epitelio seminífero y células epiteliales seminíferas descamadas en el epidídimo con exposiciones a lenvatinib de aproximadamente 0,02 a 0,09 veces el AUC a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día. Se observó atresia folicular ovárica en monos y ratas a exposiciones de 0,2 a 0,8 veces y de 10 a 44 veces el AUC a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día, respectivamente. Además, se observó en monos una menor incidencia en la menstruación con exposiciones a lenvatinib inferiores a las observadas en humanos a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día.

Datos preclínicos sobre seguridad
Estudios de toxicidad en animales jóvenes La administración oral diaria de Lenvatinib mesilato a ratas jóvenes durante 8 semanas a partir del día 21 postnatal (lo que equivale aproximadamente a una edad en humanos de 2 años) derivó en un retraso (recremento (disminución del aumento de peso corporal, disminución del consumo de alimentos y disminución del ancho y/o largo del fémur y la tibia) y retrasos secundarios en el desarrollo físico e inmadurez del órgano reproductivo a dosis \geq 2 mg/kg (aproximadamente 1,2 a 5 veces la exposición clínica según el AUC a la dosis recomendada de 24 mg en humanos). La disminución de la longitud del fémur y la tibia persistió después de 4 semanas de recuperación. En general, el perfil toxicológico de Lenvatinib fue similar entre ratas jóvenes y adultos, 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 dentales primarias).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Medicamentos que prolongan el intervalo QT Se ha informado que Lenvatinib prolonga el intervalo QT /QTc. Evite la administración conjunta de Lenvatinib con medicamentos con un potencial conocido para prolongar el intervalo QT /QTc (ver Advertencias y precauciones).

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib
Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP En un ensayo clínico específico, ketoncazol (400 mg durante 18 días) incrementó el AUC de Lenvatinib (administrado como una única dosis) el día 5 en un 15% y la C_{min} 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_{min} en un 33%.

Inhibidores de CYP3A y P-gp En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg administrados una vez al día durante 21 días) disminuyó el AUC de Lenvatinib (una dosis única de 24 mg administrada el día 15) en un 18%. La C_{min} permaneció sin cambios.

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

Estudios *in vitro* con transportador Lenvatinib es un sustrato de P-gp y BCRP pero no un sustrato para el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, extrusión de múltiples fármacos (MDF) 1.

y toxinas (MATE) 1, MATE2-K o la bomba de exportación de sales biliares (BSEP). **Efecto de Lenvatinib sobre otros medicamentos** Sustrato CYP2C9 No hay riesgo de interacción medicamentosa significativa proyectada entre lenvatinib y repaglinida.

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

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

Estudios *in vitro* con sustratos de P-gp y uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) Lenvatinib inhibe CYP2C9, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C3, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Lenvatinib no inhibe CYP2A6 y CYP2E1. Lenvatinib induce CYP3A, pero no induce CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9.

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

Estudios *in vitro* con sustratos de transportadores Lenvatinib no tiene potencial para inhibir MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, OATP1B1 o OATP1B3 *in vivo*.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de lenvatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña y fue 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 bifosfonato puede reducir el riesgo de OM. Detener lenvatinib en caso de desarrollar OM y reiniciar en base al criterio clínico de una adecuada resolución.

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

- Hipertensión
- Disfunción cardíaca
- Leucopenia Arterial
- Hepatotoxicidad
- Fallo e Insuficiencia renal
- Proteinuria
- Diarrea
- Perforación gastrointestinal y formación de fistulas.
- Prolongación del intervalo QT
- Hipocalcemia
- Síndrome de inmunocelulopatia 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 reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

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

Los datos a continuación reflejan la exposición a Lenvatinib en 893 pacientes inscritos en ensayos aleatorizados, controlados de manera activa (Estudio clínico 2; Estudio clínico 3) en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo (Estudio Clínico 1), y un ensayo de rama única aleatorizado en múltiples estudios clínicos se utilizan para caracterizar mejor los riesgos de reacciones adversas graves. Entre los 1823 pacientes que recibieron Lenvatinib como agente único, la edad media fue de 61 años (20 a 89 años), el rango de dosis fue de 0,2 mg a 32 mg al día y la duración media de la exposición fue de 5,5 meses.

Los datos a continuación reflejan la exposición a Lenvatinib en 893 pacientes inscritos en ensayos aleatorizados, controlados de manera activa (Estudio clínico 2; Estudio clínico 3) en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo (Estudio Clínico 1), y un ensayo de rama única aleatorizado en múltiples estudios clínicos se utilizan para caracterizar mejor los riesgos de reacciones adversas graves. Entre los 1823 pacientes que recibieron Lenvatinib como agente único, la edad media fue de 61 años (20 a 89 años), el rango de dosis fue de 0,2 mg a 32 mg al día y la duración media de la exposición fue de 5,5 meses.

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 30% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Lenvatinib (\geq 20% de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de entodiosesia palmo-plantar, dolor abdominal y distonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Tabla 10 - Alteraciones de laboratorio con una diferencia \geq 2% en eventos de grado 3-4 y de mayor incidencia en los pacientes tratados con Lenvatinib

Alteraciones de Laboratorio	Lenvatinib 24 mg		Placebo	
	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Bioquímica				
Hipocalcemia	9	2		
Hipofosfatemia	8	1		
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	5	0		
Aumento de la Alanina aminotransferasa (ALT)	4	0		
Aumento de la lipasa	4	1		
Hematología				
Leucopenia	54	9	66	15
Trombocitopenia	39	2	73	13
Anemia	38	3	66	8
Leucopenia	34	1	77	8
Neutropenia	31	4	72	16

^aCon, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio.
^bEl porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro.
Lenvatinib (n=253 a 258), placebo (n=129 a 131).

Además, ocurrieron las siguientes alteraciones de laboratorio (todos los grados) en más del 5% de pacientes tratados con Lenvatinib y a una tasa que fue el doble o mayor que en los pacientes que recibieron placebo: hipocalcemia, aumento de fosfatasa alcalina, hipomagnesemia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, aumento de amilasa sérica e hipoproteasemia.

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 una vez al día en combinación con pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 3 semanas (n=352) o ambos fármacos fueron administrados en combinación con everolimus 5 mg oral una vez al día (n=355), o sunitinib 50 mg 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 de lenvatinib y pembrolizumab fue de 17 meses (rango: 0,1 a 39).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en el 4,3% de los pacientes que recibían lenvatinib en combinación con pembrolizumab, esto incluye paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%), dolor abdominal (0,9%) y otros eventos. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10%) que resultaron en la interrupción permanente de lenvatinib, pembrolizumab o ambos fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%) y daño de riñón agudo (3%), erupción (3%) y diarrea (2%).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron