



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-226-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000277-16-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000277-16-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. Y C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I. Y C. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LODATIR y nombre/s genérico/s LENVATINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma ASOFARMA S.A.I. Y C.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 02/01/2018 13:02:36, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 02/01/2018 13:02:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 02/01/2018 13:02:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 02/01/2018 13:02:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 02/01/2018 13:02:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 02/01/2018 13:02:36.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma ASOFARMA S.A.I. Y C. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 01/08/2017 15:35:47 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000277-16-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.11 17:13:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.11 17:13:31 -0300'

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

LODATIR LENVATINIB Cápsulas 4 mg y 10 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es y para qué se utiliza LODATIR?
- 2- Antes de usar LODATIR
- 3- ¿Cómo utilizar LODATIR?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA LODATIR?

LODATIR contiene el principio activo lenvatinib. Se utiliza para tratar el cáncer de tiroides progresivo o avanzado en adultos que se han sometido sin éxito a un tratamiento con yodo radioactivo.

Lenvatinib bloquea la acción de las proteínas llamadas receptores tirosina-cinasas (RTK), que están implicadas en el crecimiento de las células y en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que llevan la sangre a estas células. Estas proteínas pueden estar presentes en cantidades grandes en las células cancerosas y, al bloquear su acción, lenvatinib puede disminuir la velocidad a la que crecen las células cancerosas y ayudar a cortar el riego sanguíneo que necesitan las células cancerosas.

2- ANTES DE USAR LODATIR

No tome LODATIR

- Si es alérgico al lenvatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está amamantando.

Tenga especial cuidado:

Consulte a su médico antes de empezar a tomar LODATIR si:

- Tiene la tensión arterial alta;
- Es una mujer en edad fértil;
- Tiene antecedentes de problemas cardíacos o derrames cerebrales;
- Tiene problemas de hígado o riñones;
- Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o a radioterapia;
- Tiene más de 75 años;
- No es de raza blanca o es de raza asiática;
- Pesa menos de 60 kg.

Antes de empezar a tomar LODATIR, su médico le informará sobre:

- Efectos adversos que su médico necesitará analizar (tensión arterial alta, signos tempranos de daño en los riñones o el hígado, problemas cardíacos, niveles de sal [bajos] y niveles de la hormona estimulante de la tiroides en sangre [altos]);
- Efectos adversos que, en caso de aparecer, debe comunicar inmediatamente a su médico.

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar LODATIR.

Tenga en cuenta que:

No se recomienda la utilización de LODATIR en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de lenvatinib en menores de 18 años de edad.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya sea adquirido con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos herbales.

En caso de poder quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras esté tomando este medicamento y durante al menos un mes tras finalizar el tratamiento. Dado que no se sabe si lenvatinib puede reducir el efecto de la píldora anticonceptiva oral, en caso de que este fuera su método anticonceptivo habitual debe consultar con su médico acerca de cuál puede ser el método anticonceptivo más eficaz para usted.

No debe tomar LODATIR si está pensando en quedarse embarazada durante el tratamiento, ya que puede dañar gravemente a su bebé.

Si quedara embarazada mientras está recibiendo tratamiento con LODATIR, informe a su médico inmediatamente. Su médico le ayudará a decidir si debe proseguir con el tratamiento.

No debe dar el pecho mientras esté tomando LODATIR, ya que el medicamento puede dañar gravemente a su bebé.

LODATIR puede producir efectos secundarios que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Evite conducir o utilizar máquinas si se siente mareado o cansado.

3- ¿CÓMO UTILIZAR LODATIR?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto tomar

- La dosis recomendada de LODATIR es de 24 mg una vez al día (2 cápsulas de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg).
- Si tiene problemas graves de hígado o riñón, la dosis recomendada es de 14 mg una vez al día (1 cápsula de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg).

Su médico puede reducir su dosis si experimenta algún problema con los efectos adversos.

Toma del medicamento

Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.

Trague las cápsulas enteras con agua.

Tome las cápsulas aproximadamente a la misma hora todos los días.

Los cuidadores deben evitar la exposición al contenido de la cápsula.

Durante cuánto tiempo debe tomar LODATIR

Generalmente seguirá tomando este medicamento mientras continúe obteniendo beneficios clínicos.

Si olvidó tomar LODATIR

La pauta que debe seguir si olvida tomar una dosis dependerá de cuánto tiempo quede hasta su próxima dosis.

- Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis, tome la dosis olvidada en cuanto se acuerde. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si quedan menos de 12 horas hasta su próxima dosis, omita la dosis olvidada. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar las dosis olvidadas.

Si toma más LODATIR del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, puede que necesite atención médica urgente:

- Sensación de entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo, dolor de cabeza intenso, crisis epilépticas, confusión, dificultad para hablar, cambios en la visión o mareos; estos pueden ser signos de un derrame cerebral, hemorragia en su cerebro o el efecto de un aumento grave de la tensión arterial en su cerebro.
- Dolor o presión en el pecho, dolor en los brazos, espalda, cuello o mandíbula, dificultad para respirar, latidos cardíacos rápidos o irregulares, tos, color azulado en los labios o dedos, sensación de mucho cansancio; estos efectos pueden ser signos de un problema cardíaco o un coágulo de sangre en el pulmón.
- Dolor intenso en el estómago (abdomen); esto puede deberse a un orificio en la pared del intestino o a una fístula (un orificio en su intestino que se une a través de un conducto en forma de tubo a otra parte del cuerpo o de la piel).
- Heces negras, pegajosas o con sangre, o tos con sangre; estos pueden ser signos de una hemorragia interna.
- Diarrea, sensación de malestar; estos son efectos adversos muy frecuentes que pueden volverse graves si le provocan deshidratación, lo que a su vez puede causar una insuficiencia renal. Su médico puede darle un medicamento para reducir estos efectos adversos.

Informe a su médico inmediatamente si sufre alguno de los efectos adversos mencionados más arriba.

Otros efectos adversos:

Tensión arterial alta o baja, pérdida de peso o disminución del apetito, sensación de malestar, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, indigestión, sensación de mucho cansancio o debilidad, voz ronca, hinchazón de las piernas, erupción en la piel, boca seca, dolorida o inflamada, sensación de sabor extraño, hinchazón e inflamación de las articulaciones; rigidez de los músculos, huesos y articulaciones, sensación de mareo, pérdida de cabello, sangrado (con más frecuencia sangrados nasales, aunque pueden incluirse sangrados de otros lugares tales como sangre en la orina, moratones, sangrado

de las encías o de la pared intestinal), dificultad para dormir, cambios en los niveles de proteínas (altos) de los análisis de orina e infecciones de orina (aumento en la frecuencia de orinar y dolor al orinar), dolor (músculos, articulaciones, cabeza y espalda), enrojecimiento, dolor e hinchazón de la piel de las manos y los pies (síndrome mano-pie), cambios en los niveles de potasio (bajos) y los niveles de calcio (bajos) de los análisis de sangre. Hematomas y dificultad para la cicatrización de las heridas; signos de una concentración baja de plaquetas en la sangre.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en cada blíster.

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo es lenvatinib. Cada cápsula contiene 4 mg o 10 mg de lenvatinib (como mesilato).

Los demás componentes para las cápsulas de 4 mg son: celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa EF, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, talco, carbonato de calcio, óxido de hierro rojo (CI: 77491), dióxido de titanio e hidroxipropilmetilcelulosa.

Los demás componentes para las cápsulas de 10 mg son: celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa EF, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, talco, carbonato de calcio, óxido de hierro rojo (CI: 77491), óxido de hierro amarillo (CI: 77492), dióxido de titanio e hidroxipropilmetilcelulosa.

Presentación

Lodatin x 10: caja conteniendo 1 blister por 10 cápsulas.

Lodatin x 30: caja conteniendo 3 blister por 10 cápsulas.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN

NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
(ASOFARMA S.A.I. y C.)

Fecha de última revisión:


anmat
Asofarma S.A.I. Y C.
CUIT 30617835602
Asuntos Regulatorios


anmat
BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

LODATIR LENVATINIB 4 mg - 10 mg Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Lenvatinib 4 mg, contiene:

Lenvatinib (como lenvatinib mesilato 4,9000 mg)	4,0000 mg
Celulosa microcristalina	47,1000 mg
Manitol	30,0000 mg
Hidroxiopropilcelulosa EF	3,0000 mg
Hidroxiopropilcelulosa de baja sustitución	3,0000 mg
Talco	2,0000 mg
Carbonato de calcio	10,0000 mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,4920 mg
Dióxido de titanio	0,2000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	37,3080 mg

Cada cápsula dura de Lenvatinib 10 mg, contiene:

Lenvatinib (como lenvatinib mesilato 12,3000 mg)	10,0000 mg
Celulosa microcristalina	39,7000 mg
Manitol	30,0000 mg
Hidroxiopropilcelulosa EF	3,0000 mg
Hidroxiopropilcelulosa de baja sustitución	3,0000 mg
Talco	2,0000 mg
Carbonato de calcio	10,0000 mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,1968 mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	0,0571 mg
Dióxido de titanio	0,6877 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	37,0584 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antineoplásico, inhibidor de la proteínacinasasa.

Clasificación ATC: L01XE29

INDICACIONES

LODATIR 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).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Lenvatinib es un inhibidor de múltiples cinasas que ha mostrado principalmente propiedades antiangiogénicas *in vitro* e *in vivo*, y también se observó inhibición directa del crecimiento tumoral en modelos *in vitro*.

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α , KIT y RET.

Aunque no se ha estudiado directamente con lenvatinib, se postula que el mecanismo de acción en la hipertensión está mediado por la inhibición de VEGFR2 en las células del endotelio vascular. Del mismo modo, aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en la proteinuria está mediado por la regulación a la baja de VEGFR1 y VEGFR2 en los podocitos del glomérulo.

El mecanismo de acción en el hipotiroidismo no está totalmente elucidado.

Farmacocinética

Absorción

Lenvatinib se absorbe rápidamente tras la administración oral. La t_{max} se observa normalmente 1-4 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan al grado de absorción, pero ralentizan la velocidad de absorción. Si se administra con alimentos a adultos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se demoran 2 horas. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta en humanos; no obstante, los datos obtenidos a partir de un estudio de balance de masa apuntan a que está en torno al 85 %.

Distribución

La unión *in vitro* de lenvatinib a las proteínas de plasma humano es elevada y oscila entre el 98 % y el 99 % (0,3-30 μ g/ml, mesilato). Lenvatinib se une principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa-1 glucoproteína ácida y la gammaglobulina. *In vitro*, la unión a eritrocitos de lenvatinib osciló entre el 0,589 y el 0,608 (0,1-10 μ g/ml, mesilato).

Lenvatinib es un sustrato para la P-gp y la BCRP. Lenvatinib no es un sustrato de OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 o BSEP.

En los pacientes, la mediana del volumen de distribución aparente (Vd) de la primera dosis osciló entre 50,5 l y 92 l y normalmente fue uniforme entre los grupos de dosis de 3,2 mg a 32 mg. La mediana del volumen de distribución aparente en equilibrio (Vdeq) análogo normalmente también fue uniforme y osciló entre 43,2 l y 121 l.

Biotransformación

In vitro, el CYP3A4 demostró ser la isoforma predominante (>80 %) implicada en el metabolismo de lenvatinib mediado por el citocromo P450. No

obstante, los datos *in vivo* indicaron que las vías no mediadas por el citocromo P450 representaron una porción significativa del metabolismo global de lenvatinib. Por consiguiente, *in vivo*, los inductores y los inhibidores de la CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición a lenvatinib.

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

En las muestras plasmáticas recogidas hasta 24 horas después de la administración, lenvatinib constituyó el 97 % de la radioactividad en los radiocromatogramas plasmáticos mientras que el metabolito M2 representó un 2,5 % adicional. Según el $AUC_{(0-inf)}$, lenvatinib representó el 60 % y el 64 % de la radioactividad total en plasma y sangre, respectivamente.

Los datos de un estudio de excreción/balance de masa en humanos indican que lenvatinib se metaboliza ampliamente en los humanos. Las principales vías metabólicas en humanos fueron la oxidación por la aldehído oxidasa, la desmetilación mediante la CYP3A4, la conjugación de glutatión con la eliminación del grupo O-arilo (fracción clorobencilo), y las combinaciones de estas vías seguidas de más biotransformaciones (p. ej., glucuronidación, hidrólisis de la fracción de glutatión, degradación de la fracción cisteína, y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteiniglicina con la posterior dimerización). Estas vías metabólicas *in vivo* se alinean con los datos de los estudios *in vitro* realizados con biomateriales humanos.

Lenvatinib mostró un efecto inhibitorio mínimo o nulo sobre el transportador OATP1B3.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la C_{max} . La semivida exponencial terminal media de lenvatinib es aproximadamente de 28 horas.

Tras la administración de lenvatinib radiomarcado a 6 pacientes con tumores sólidos, aproximadamente dos tercios y un cuarto del marcador radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito M3' fue el analito predominante en las heces (~17 % de la dosis), seguido de M2' (~11 % de la dosis) y M2 (~4,4 % de la dosis).

Linealidad/No linealidad

Proporcionalidad de la dosis y acumulación.

En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatinib una vez al día, la exposición a lenvatinib (C_{max} y AUC) aumentó en proporción directa a la dosis administrada en el rango de 3,2 a 32 mg una vez al día.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis (ver ajuste de la dosis, más abajo).

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

tratamiento se debe mantener mientras se observen beneficios clínicos o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Ajuste de la dosis

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión de la dosis de lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib hasta que se resuelvan o mejoren, tras lo cual se reanudará el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 1. Se debe interrumpir el tratamiento en caso de reacciones adversas potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como graves (p. ej., grado 3).

Los grados se basan en los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. (NCI).

Se debe iniciar un tratamiento médico óptimo para las náuseas, los vómitos y la diarrea antes de la interrupción o reducción de la dosis de lenvatinib. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada

Nivel de dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral ^a	Una cápsula de 10 mg

a: Se deben considerar reducciones de dosis adicionales en función de cada paciente, puesto que se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 10 mg.

Poblaciones especiales

Los pacientes ≥ 75 años, de origen asiático, con enfermedades concomitantes (p. ej., hipertensión arterial e insuficiencia renal o hepática) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib. Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia renal o hepática grave (ver a continuación), deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg para que luego se pueda ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

Pacientes con hipertensión arterial: La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe vigilarse

periódicamente durante el tratamiento.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 14 mg una vez al día. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 14 mg una vez al día. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.

Población de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes ≥ 75 años.

Población pediátrica: Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales. No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Lenvatinib se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar todos los días a la misma hora aproximadamente, con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. Los cuidadores no deben abrir la cápsula para evitar la exposición repetida al contenido de la cápsula.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia.

ADVERTENCIAS

Hipertensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento. La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que si los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensivo durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA (tensión arterial) elevada. La tensión arterial debe vigilarse tras una semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes. La elección del tratamiento

antihipertensivo debe personalizarse conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los sujetos previamente normotensos, se debe comenzar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe TA elevada. En el caso de los pacientes que ya tomen medicación antihipertensiva, se puede aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo que tome, si procede, o se debe añadir uno o más antihipertensivos de una clase diferente del antihipertensivo que esté tomando. En el caso de los pacientes con hipertensión y proteinuria, es preferible el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o con un antagonista de los receptores de angiotensina II. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión arterial debe realizarse conforme a las recomendaciones de la Tabla 2.

Tabla 2 Control recomendado de la hipertensión arterial

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica ≥ 140 mmHg hasta < 160 mmHg ó TA diastólica ≥ 90 mmHg hasta < 100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre o Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento antihipertensivo adicional
TA sistólica ≥ 160 mmHg ó TA diastólica ≥ 100 mmHg pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	1. Suspender la administración de lenvatinib 2. Cuando la TA sistólica sea ≤ 150 mmHg, la TA diastólica ≤ 95 mmHg y el paciente haya recibido una dosis estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere una actuación inmediata. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento. Actualmente se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos orales. Tampoco se conoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera.

Proteinuria

Se han notificado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento. La proteinuria debe vigilarse periódicamente. Si se detecta proteinuria $\geq 2+$ en tira reactiva de orina, puede

que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Se debe interrumpir el tratamiento con lenvatinib en caso de síndrome nefrótico.

Disfunción e insuficiencia renal

Se han notificado casos de disfunción renal e insuficiencia renal en pacientes tratados con lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción renal o insuficiencia renal. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib debe ajustarse.

Insuficiencia cardíaca

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca (<1 %) y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier síntoma o signo clínico de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR, también conocido como SLPR) en pacientes tratados con lenvatinib (<1 %). El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefaleas, crisis epilépticas, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión arterial de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SEPR. Se deben tomar las medidas adecuadas para controlar la tensión arterial. En los pacientes con signos o síntomas de SEPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Hepatotoxicidad

Las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib son: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y aumento de la bilirrubina sérica. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda (<1 %) en pacientes tratados con lenvatinib. Los casos de insuficiencia hepática fueron generalmente notificados en pacientes con metástasis hepáticas progresivas. 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. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Si los pacientes presentan insuficiencia hepática grave, debe ajustarse la dosis inicial de lenvatinib.

Hemorragia

Se han notificado casos graves de hemorragia en pacientes tratados con lenvatinib. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con metástasis cerebrales. En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Tromboembolismo arterial

Se han notificado casos de tromboembolismos arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib.

Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido un tromboembolismo 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 interrumpir el tratamiento con lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fístulas en pacientes tratados con lenvatinib. En la mayoría de los casos, la perforación gastrointestinal o las fístulas se produjeron en pacientes con factores de riesgo como, por ejemplo, radioterapia o cirugía previas. En caso de una perforación gastrointestinal o fístula, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en pacientes tratados con lenvatinib que en pacientes tratados con placebo. Se deben vigilar los electrocardiogramas de todos los pacientes, prestando especial atención a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. Las alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia) aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT; por tanto, las anomalías electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Se debe considerar el control periódico de los ECG y de los electrolitos (magnesio, potasio y calcio) durante el tratamiento.

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

Lenvatinib afecta al tratamiento supresor exógeno de la TSH. Se deben controlar regularmente los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y, cuando sea necesario, debe ajustarse la administración de la hormona tiroidea para alcanzar los niveles de TSH adecuados, de acuerdo con la necesidad terapéutica de los pacientes.

PRECAUCIONES

Poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados para los pacientes que no sean de raza blanca o que sean de raza asiática y para pacientes ≥ 75 años. Lenvatinib debe administrarse con precaución en dichos pacientes debido a la reducida tolerabilidad de lenvatinib en los pacientes asiáticos y de edad avanzada.

No hay datos relativos al uso de lenvatinib inmediatamente después de administrar sorafenib u otros tratamientos anticancerosos y puede existir un posible riesgo de toxicidades aditivas a menos que haya un periodo de reposo

farmacológico adecuado entre los tratamientos. El periodo de reposo farmacológico mínimo en los ensayos clínicos fue de 4 semanas.

Interacciones

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

La administración simultánea de lenvatinib, carboplatino y paclitaxel no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de ninguno de estos tres fármacos.

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos

No se dispone de datos que puedan utilizarse para descartar el riesgo de que lenvatinib pueda ser un inductor de CYP3A4 o de P-gp en el tracto gastrointestinal. Esto podría, posiblemente, dar lugar a una disminución de la exposición a los sustratos de CYP3A4/P-gp orales. Esto se debe tener en cuenta si se administran concomitantemente sustratos de CYP3A4/P-gp orales para los que mantener la eficacia es muy importante. Por lo tanto, los sustratos de CYP3A4 conocidos por tener un margen terapéutico estrecho (p. ej.; astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo o alcaloides ergóticos [ergotamina, dihidroergotamina]) se deben administrar con cautela en los pacientes tratados con lenvatinib.

Anticonceptivos orales

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de lenvatinib en mujeres embarazadas. Lenvatinib fue embriotóxico y teratogénico cuando se administró a ratas y conejos.

No se debe utilizar lenvatinib durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y tras considerar detenidamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche materna. En las ratas, el lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede descartar el riesgo en recién nacidos o lactantes y, por tanto, lenvatinib está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconocen los efectos en los humanos. No obstante, se ha observado toxicidad testicular y ovárica en ratas, perros y monos.

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (presentes en $\geq 30\%$ de los pacientes) son: hipertensión arterial, diarrea, disminución del apetito, pérdida de peso, fatiga, náuseas, proteinuria, estomatitis, vómitos, disfonía, cefalea y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP). La hipertensión arterial y la proteinuria tienden a ocurrir al principio del tratamiento con lenvatinib. La mayoría de las reacciones adversas de grado 3 o 4 se producen durante los primeros 6 meses de tratamiento, salvo la diarrea que se presenta durante todo el tratamiento y la pérdida de peso que tiende a acumularse a medida que pasa el tiempo.

Las reacciones adversas graves más importantes son la disfunción y la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la hemorragia tumoral intracraneal, el SEPR/SLPR, la insuficiencia hepática y las tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio).

En la Tabla 3 se muestran las tasas de incidencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en los pacientes de ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias		Absceso perineal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a	Linfopenia ^a	Infarto esplénico
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hipopotasemia Pérdida de peso Disminución del apetito	Deshidratación Hipomagnesemia ^b Hipercolesterolemia ^b	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Disgeusia	Accidente cerebrovascular	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico transitorio

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio ^{c,†} Insuficiencia cardíaca Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección	
Trastornos vasculares	Hemorragia ^{d,†} , Hipertensión arterial ^e , Hipotensión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Embolia pulmonar [†]	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal ^f Vómitos Náuseas Inflamación bucal ^g Dolor bucal ^h Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Fístula anal Meteorismo	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la aspartato aminotransferasa Hipoalbuminemia Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sérica Función hepática anormal Aumento de la γ -glutamil-transferasa Aumento de la bilirrubina sérica	Lesión hepatocelular/hepatitis ⁱ
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Rash cutáneo Alopecia	Hiperqueratosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lumbalgia Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Casos de insuficiencia renal [†] , † Disfunción renal Aumento de creatinina sérica Aumento de urea sérica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Malestar	

†: Incluye casos con desenlace mortal.

Se han combinado los siguientes términos:

a: La trombocitopenia incluye: trombocitopenia y disminución de la cifra de plaquetas. La linfopenia incluye: linfopenia y disminución de la cifra de linfocitos.

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

c: El infarto de miocardio incluye: infarto de miocardio e infarto de miocardio agudo.

d: La hemorragia incluye: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma, hemorragia vaginal, hemorragia conjuntival, hemorragia hemorroidal, hemorragia intracraneal de hemorragia postquirúrgica, púrpura, hemorragia en la piel, aneurisma roto, hemorragia arterial, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastroduodenitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia, ictus hemorrágico, melena, metrorragia, sangrado en el lecho ungueal, hemorragia pleural, hemorragia postmenopáusica, proctitis hemorrágica, hematoma renal, hemorragia esplénica, hemorragia lineal subungueal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia traqueal, hemorragia tumoral.

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

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

g: La inflamación bucal incluye: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal y mucositis.

h: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia y dolor bucofaríngeo.

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

j: Los casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda y necrosis tubular renal.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes ≥ 75 años presentaron una mayor probabilidad de experimentar hipertensión arterial de grado 3 a 4, proteinuria, pérdida de apetito y deshidratación.

Sexo

Las mujeres mostraron una mayor incidencia de hipertensión arterial (incluida la hipertensión arterial de grado 3 o 4), proteinuria y SEPP, mientras que los hombres presentaron una mayor incidencia de disminución de la fracción de eyección, perforación gastrointestinal y formación de fistulas.

Raza

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia de edema periférico, hipertensión arterial, fatiga, SEPP, proteinuria, trombocitopenia y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre en comparación con los pacientes de raza blanca.

Hipertensión arterial inicial

Los pacientes con hipertensión arterial inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, proteinuria, diarrea y deshidratación de grado 3 a 4, así como casos más graves de deshidratación, hipotensión arterial, embolia pulmonar, derrame pleural maligno, fibrilación atrial y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómitos).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial y SEPP, así como una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4, astenia, fatiga e hipocalcemia frente a los pacientes con una función hepática normal.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 a 4, proteinuria, fatiga, estomatitis, edema periférico, trombocitopenia, deshidratación, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, hipotiroidismo, hiponatremia, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre y neumonía frente a los pacientes con una función renal normal. Estos pacientes también presentaron una mayor incidencia de reacciones renales y una tendencia hacia una mayor incidencia de reacciones hepáticas.

Pacientes con un peso corporal <60 kg

Los pacientes con un peso corporal bajo (<60 kg) presentaron una mayor incidencia de SEPP, proteinuria, hipocalcemia e hiponatremia de grado 3-4 y una tendencia a una incidencia mayor de disminución del apetito de grado 3-4.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis más altas de lenvatinib clínicamente analizadas fueron de 32 mg y 40 mg al día. En los ensayos clínicos también se han producido errores de medicación accidentales que resultaron en dosis únicas de 40 a 48 mg. Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes observadas con estas dosis fueron hipertensión arterial, náuseas, diarrea, fatiga, estomatitis, proteinuria, cefalea y empeoramiento del SEPP. Se han notificado también casos de sobredosis con lenvatinib con administraciones únicas de 6 a 10 veces la dosis diaria recomendada. Estos casos se asociaron a reacciones adversas compatibles con el perfil de seguridad conocido de lenvatinib (es decir, insuficiencia cardíaca y renal), o no presentaron reacciones adversas.

Síntomas y tratamiento

No hay ningún antídoto específico para tratar la sobredosis con lenvatinib. Si se sospecha una sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con lenvatinib y administrarse un tratamiento complementario adecuado cuando sea necesario.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE**

CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIÓN:

Lodatic x 10: caja conteniendo 1 blister por 10 cápsulas.

Lodatic x 30: caja conteniendo 3 blister por 10 cápsulas.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
(ASOFARMA S.A.I. y C.)



Asofarma S.A.I. Y C.
CUIT 30617835602
Asuntos Regulatorios



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**LODATIR
LENVATINIB 4 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.



Asofarma S.A.I. Y C.
CUIT 30617835602
Asuntos Regulatorios



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**LODATIR
LENVATINIB 10 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.



Asofarma S.A.I. Y C.
CUIT 30617835602
Asuntos Regulatorios



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

LODATIR LENVATINIB Cápsulas 4 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: 10 cápsulas (1 blister por 10 cápsulas).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Lenvatinib 4 mg, contiene:

Lenvatinib (como lenvatinib mesilato 4,9000 mg)	4,0000 mg
Celulosa microcristalina	47,1000 mg
Manitol	30,0000 mg
Hidroxiopropilcelulosa EF	3,0000 mg
Hidroxiopropilcelulosa de baja sustitución	3,0000 mg
Talco	2,0000 mg
Carbonato de calcio	10,0000 mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,4920 mg
Dióxido de titanio	0,2000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	37,3080 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
(ASOFARMA S.A.I. y C.)

NOTA: mismo texto se utilizará para las presentaciones de 30 cápsulas (3 blister x 10 cápsulas).


anmat
Asofarma S.A.I. Y C.
CUIT 30617835602
Asuntos Regulatorios


anmat
BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

LODATIR
LENVATINIB
Cápsulas 10 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: 10 cápsulas (1 blister por 10 cápsulas).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Lenvatinib 10 mg, contiene:

Lenvatinib (como lenvatinib mesilato 12,3000 mg)	10,0000	mg
Celulosa microcristalina	39,7000	mg
Manitol	30,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa EF	3,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,0000	mg
Talco	2,0000	mg
Carbonato de calcio	10,0000	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,1968	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	0,0571	mg
Dióxido de titanio	0,6877	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	37,0584	mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
(ASOFARMA S.A.I. y C.)

NOTA: mismo texto se utilizará para las presentaciones de 30 cápsulas (3
blister x 10 cápsulas).


anmat
Asofarma S.A.I. Y C.
CUIT 30617835602
Asuntos Regulatorios


anmat
BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

15 de enero de 2018

DISPOSICIÓN N° 226

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58603

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000277-16-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
LENVATINIB 4 mg COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg - CAPSULA DURA	650384
LENVATINIB 10 mg COMO LENVATINIB MESILATO 12,3 mg - CAPSULA DURA	650397

Buenos Aires, 11 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 226

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58603

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: ASOFARMA S.A.I. Y C.

Nº de Legajo de la empresa: 7098

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LODATIR

Nombre Genérico (IFA/s): LENVATINIB

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

LENVATINIB 10 mg COMO LENVATINIB MESILATO 12,3 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 39,7 mg POLVO
MANITOL 30 mg POLVO
HIDROXIPROPILCELULOSA EF 3 mg POLVO
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 3 mg POLVO
TALCO 2 mg POLVO
CARBONATO DE CALCIO 10 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,1968 mg CÁPSULA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,0571 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,6877 mg CÁPSULA
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 37,0584 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: UNA CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER POR 10 CAPSULAS DURAS

UNA CAJA CONTENIENDO 3 BLISTERS POR 10 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 10, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE29

Acción terapéutica: Antineoplásico, inhibidor de la proteínacinasas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LODATIR 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).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASOFARMA S.A.I. Y C.	8998/16	CONESA Nº 4261 - PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASOFARMA S.A.I. Y C.	8998/16	CONESA Nº 4261 - PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

ASOFARMA S.A.I. Y C.	8998/16	CONESA N° 4261 - PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
----------------------	---------	------------------------------	----------------------------------	------------------------

Nombre comercial: LODATIR

Nombre Genérico (IFA/s): LENVATINIB

Concentración: 4 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

LENVATINIB 4 mg COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 47,1 mg POLVO
 MANITOL 30 mg POLVO
 HIDROXIPROPILCELULOSA EF 3 mg POLVO
 HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 3 mg POLVO
 TALCO 2 mg POLVO
 CARBONATO DE CALCIO 10 mg POLVO
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,492 mg CÁPSULA
 DIOXIDO DE TITANIO 0,2 mg CÁPSULA
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 37,308 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: UNA CAJA CONTENIENDO 1 BLISTER POR 10 CAPSULAS DURAS

UNA CAJA CONTENIENDO 3 BLISTERS POR 10 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 10, 30

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE29

Acción terapéutica: Antineoplásico, inhibidor de la proteínacinasas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LODATIR 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).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASOFARMA S.A.I. Y C.	8998/16	CONESA Nº 4261 - PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASOFARMA S.A.I. Y C.	8998/16	CONESA Nº 4261 - PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ASOFARMA S.A.I. Y C.	8998/16	CONESA Nº 4261 - PLANTA A	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000277-16-0



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA