



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-4119-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 9 de Junio de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000336-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000336-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 registrado en la República Argentina.

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 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 LENVATINIB ASPEN 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 LABORATORIOS ASPEN SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION06.PDF / 0 - 17/11/2022 16:20:57, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION06.PDF / 0 - 17/11/2022 16:20:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 17/11/2022 16:20:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 17/11/2022 16:20:57.

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 13/02/2023 13:16:20 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000336-17-3

rl

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.06.09 14:24:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB– 10 MG – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO RÓTULO ENVASE SECUNDARIO**

**LENVATINIB ASPEN  
LENVATINIB- 10 MG-CÁPSULAS DURAS  
Envase conteniendo 30 cápsulas**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada cápsula dura de Lenvatinib Aspen- Lenvatinib 10 mg contiene:

Lenvatinib (como Mesilato)	10,0	mg
<i>Excipientes</i>		
Carbonato de calcio	7,5	mg
Manitol	6,0	mg
Celulosa microcristalina	31,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0	mg
Talco	1,5	mg

**Posología:** ver prospecto adjunto

**Lote:** xxxxxx

**Fecha de vencimiento:** xxxxx

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:** Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su estuche original.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
**Certificado nro. xxxxx**

Elaborado en Laprida 43 - Avellaneda - Bs.As - Argentina  
**Director Técnico: Farm. Lorena Durante**  
**Laboratorios Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital**

**DURANTE**  
Lorena  
Natalia

Digitally signed  
by DURANTE  
Lorena Natalia  
Date: 2022.11.17  
15:50:25 -03'00'

**JUAREZ**  
Miriam  
Patricia

Digitally signed  
by JUA  
Miriam  
Date: 2  
15:50:5



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

	<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
	<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

**LENVATINIB ASPEN**  
**LENVATINIB- 4 Y 10 MG - CÁPSULAS DURAS**  
**Envase conteniendo 30 cápsulas**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Lenvatinib Aspen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de comenzar a tomar Lenvatinib Aspen
3. Cómo tomar Lenvatinib Aspen
4. Posibles efectos adversos
5. Contenido del envase
6. Conservación de Lenvatinib Aspen

**1. ¿Qué es Lenvatinib Aspen y para qué se utiliza?**

Lenvatinib Aspen es un medicamento que 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

	<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
	<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

ayudar a cortar el riego sanguíneo que necesitan las células cancerosas.

## **2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar a tomar Lenvatinib Aspen?**

### **No tome Lenvatinib Aspen:**

- si es alérgico al lenvatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si está amamantando (ver la sección que aparece más abajo sobre Anticoncepción, embarazo y lactancia).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Lenvatinib Aspen si:

- tiene la tensión arterial alta;
- es una mujer en edad fértil (ver la sección que aparece más abajo sobre Anticoncepción, embarazo y lactancia);
- 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 asiática;
- pesa menos de 60 kg;

Antes de empezar a tomar Lenvatinib Aspen, su médico puede realizarle unos análisis de sangre, por ejemplo para controlarle la tensión arterial y la función hepática o renal y para comprobar si tiene niveles bajos de sal y niveles altos de la hormona estimulante de la tiroides en sangre. Su médico le comentará los resultados de estos análisis y decidirá si puede recibir Lenvatinib Aspen. Es posible que tenga que recibir tratamiento adicional con otros medicamentos, reducir la dosis de Lenvatinib Aspen o tener especial cuidado por un mayor riesgo de efectos adversos.

En caso de duda, consulte a su médico antes de tomar Lenvatinib Aspen.

### **Niños y adolescentes**

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

### **Uso de Lenvatinib Aspen con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos a base de plantas y medicamentos obtenidos sin receta médica.

### **Anticoncepción, embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o

	<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
	<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento

En caso de poder quedar embarazada, utilice métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras esté tomando este medicamento y durante al menos un mes tras finalizar el tratamiento.

Al no saber si Lenvatinib Aspen puede reducir el efecto de la píldora anticonceptiva oral, en caso de que este fuera su método anticonceptivo habitual debe asegurarse de que también utiliza un método de barrera como preservativos si mantiene relaciones sexuales durante el tratamiento con Lenvatinib Aspen.

No tome Lenvatinib Aspen si está pensando en quedarse embarazada durante el tratamiento, ya que puede dañar gravemente a su bebé.

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

No dé el pecho mientras esté tomando Lenvatinib Aspen, ya que el medicamento pasa a la leche materna y puede dañar gravemente a su bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Lenvatinib Aspen 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 tomar Lenvatinib Aspen?**

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 Lenvatinib Aspen es normalmente 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.
- Tráguese 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 capsula.

	<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
	<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

**Durante cuánto tiempo debe tomar Lenvatinib**

Generalmente seguirá tomando este medicamento mientras continúe obteniendo beneficios clínicos.

**Si olvidó tomar Lenvatinib Aspen**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico.

**Si toma más Lenvatinib Aspen del que debe**

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

*Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”:* (011) 4962-6666/2247

*Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”:* (011) 4654-6648/4658-7777.

**4. Posibles efectos adversos**

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

**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



	<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
	<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

- 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:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- 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.
- Dolor de las articulaciones o muscular.
- Sensación de mareo.
- Pérdida de cabello.
- Sangrado (con más frecuencia sangrados nasales, aunque también otros sangrados 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 de 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.
- Niveles bajos de plaquetas en la sangre que pueden dar lugar a moratones y

<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

dificultad para la cicatrización de las heridas.

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. Contenido del envase**

Cada envase contiene 30 cápsulas de 4 y 10 mg (3 blísteres con 10 cápsulas cada uno).

### **LENVATINIB ASPEN LENVATINIB- 4 Y 10 MG - CÁPSULAS DURAS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### **COMPOSICIÓN**

#### **FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada cápsula dura de Lenvatinib Aspen - Lenvatinib 4 mg contiene:

Lenvatinib (como Lenvatinib Mesilato 4,9 mg)	4,0	mg
<i>Excipientes</i>		
Carbonato de calcio	7,5	mg
Manitol	6,0	mg
Celulosa microcristalina	37,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0	mg
Talco	1,5	mg

Cada cápsula dura de Lenvatinib Aspen - Lenvatinib 10 mg contiene:

Lenvatinib (como Lenvatinib Mesilato 12,3 mg)	10,0	mg
---	------	----

	<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
	<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

<i>Excipientes</i>		
Carbonato de calcio	7,5	mg
Manitol	6,0	mg
Celulosa microcristalina	31,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0	mg
Talco	1,5	mg

**6. Conservación de Lenvatinib Aspen**

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

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su estuche original.

*“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”*

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.**

**NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N: .....

	<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB-4 Y 10 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
	<b>PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE</b>

Laboratorios Aspen S.A Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 - Avellaneda - Bs.As - Argentina

**JUAREZ**  
**Miriam**  
**Patricia**

Digitally signed  
by JUAREZ  
Miriam Patricia  
Date: 2022.11.17  
15:47:36 -03'00'

**DURANTE**  
**Lorena**  
**Natalia**

Digitally signed  
by DURANTE  
Lorena Natalia  
Date: 2022.11.17  
15:47:54 -03'00'



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LENVATINIB ASPEN  
LENVATINIB- 4 Y 10 MG - CÁPSULAS DURAS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada cápsula dura de Lenvatinib Aspen - Lenvatinib 4 mg contiene:

Lenvatinib (como Mesilato)	4,0	mg
<i>Excipientes</i>		
Carbonato de calcio	7,5	mg
Manitol	6,0	mg
Celulosa microcristalina	37,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0	mg
Talco	1,5	mg

Cada cápsula dura de Lenvatinib Aspen - Lenvatinib 10 mg contiene:

Lenvatinib (como Mesilato)	10,0	mg
<i>Excipientes</i>		
Carbonato de calcio	7,5	mg
Manitol	6,0	mg
Celulosa microcristalina	31,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0	mg
Talco	1,5	mg



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Código ATC:** L01XE29

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa.

## **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Lenvatinib Aspen 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).

Lenvatinib Aspen está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable que no han recibido tratamiento sistémico previo

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Lenvatinib Aspen 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 Aspen 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 $\alpha$ , 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.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de lenvatinib en adultos sanos y adultos con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y tumores sólidos.

### ***Absorción***



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

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 %. Lenvatinib presentó una buena biodisponibilidad oral en perros (70,4 %) y en monos (78,4 %).

#### **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 µg/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 µg/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.

Se ha reportado que la mediana del volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) 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 ( $V_{deq}$ ) análogo normalmente también fue uniforme y osciló entre 43,2 l y 121 l.

#### **Biotransformación**

*In vitro*, la 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 (*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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.

Se ha reportado que en 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



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

fueron la oxidación por la aldehído oxidasa, la desmetilación mediante la CYP3A4, la conjugación de glutatión con la eliminación del grupo O-arilo (fracción clorofenilo), 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 cisteinilglicina con la posterior dimerización). Estas vías metabólicas *in vivo* se alinean con los datos de los estudios *in vitro* realizados con biomateriales humanos.

#### **Estudios de transportadores *in vitro***

Lenvatinib mostró actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la BCRP y la P-gp. De igual modo, no se observó ninguna inducción de la expresión del ARNm de la P-gp.

Lenvatinib mostró un efecto inhibitor mínimo o nulo sobre el OATP1B3. En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de la aldehído oxidasa.

#### **Eliminación**

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la  $C_{m\acute{a}x}$ . 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 marcado 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 ( $C_{m\acute{a}x}$  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). El índice de acumulación en sujetos con CHC con insuficiencia hepática leve y moderada fue similar al notificado para otros tumores sólidos.

#### **Poblaciones especiales**

##### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia hepática leve y 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). Se evaluó una dosis de 5 mg en 6 pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Ocho pacientes sanos con datos demográficos





**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

compatibles formaron el grupo de control y recibieron una dosis de 10 mg. La exposición a lenvatinib, según los valores del AUC<sub>0-t</sub> y los datos del AUC<sub>0-inf</sub> fue del 119 %, 107 % y 180 % de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

Se determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los sujetos con insuficiencia hepática era similar a la de los respectivos sujetos sanos emparejados, y no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración.

No hay datos suficientes para los pacientes con CHC con Child-Pugh B (insuficiencia hepática moderada, 3 pacientes tratados con lenvima en el ensayo pivotal) y no hay datos disponibles en pacientes con CHC Child-Pugh C (insuficiencia hepática grave). Lenvatinib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición puede aumentar en estas poblaciones de pacientes.

La mediana de la semivida fue comparable en los pacientes con insuficiencia leve, moderada y grave, así como en aquellos con una función hepática normal, y osciló entre las 26 y las 31 horas. El porcentaje de la dosis de lenvatinib eliminado en la orina fue bajo en todas las cohortes (<2,16 % en todas las cohortes de tratamiento).

La exposición a lenvatinib, según los valores del AUC<sub>0-t</sub> y los datos del AUC<sub>0-inf</sub> fue del 119 %, 107 % y 180 % de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los sujetos con insuficiencia hepática. (Ver Posología y modo de administración)

*Insuficiencia renal*

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en 6 pacientes con insuficiencia renal leve, 6 pacientes con insuficiencia renal moderada y 6 pacientes con insuficiencia renal grave, y se comparó con la de 8 pacientes sanos con datos demográficos compatibles. No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal.

La exposición a lenvatinib, según los datos del AUC<sub>0-inf</sub> fue del 101 %, 90 % y 122 % de la normalidad en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se determinó que la unión a las proteínas plasmáticas en el plasma de los sujetos con insuficiencia renal era similar a la de los respectivos sujetos sanos emparejados, y no se observó ninguna dependencia con respecto a la concentración. (Ver Posología y modo de administración)

*Edad, sexo, peso, raza*

Según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes que recibieron hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, la edad, el sexo, el peso y la raza (japonés frente a otra, raza blanca



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

frente a otra) no tuvieron efectos significativos en la eliminación. (Ver Posología y modo de administración).

#### *Población pediátrica*

No se han reportado estudios en pacientes pediátricos.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

#### **Genotoxicidad**

Lenvatinib no fue genotóxico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

#### **Toxicidad para la reproducción y el desarrollo**

No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se observaron cambios testiculares (hipocelularidad del epitelio seminífero) y cambios ováricos (atresia folicular) en los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales a exposiciones de 11 a 15 veces (rata) o de 0,6 a 7 veces (monos) la exposición clínica prevista (según el AUC) a la dosis máxima tolerada en humanos. Estos hallazgos fueron reversibles al final del periodo de recuperación de 4 semanas.

La administración de lenvatinib durante la organogénesis produjo mortalidad embrionaria y teratogenicidad en ratas (malformaciones esqueléticas y externas fetales) a exposiciones inferiores a la exposición clínica (según el AUC) a la dosis máxima tolerada en humanos, y en conejos (malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales) a exposiciones inferiores a la exposición clínica en base a la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) a la dosis máxima tolerada en humanos. Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial teratogénico, relacionado posiblemente con la actividad farmacológica de lenvatinib como agente



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

antiangiogénico.

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

#### ***Estudios de toxicidad en animales jóvenes***

La mortalidad fue la toxicidad limitante de la dosis en las ratas jóvenes a las que se inició la administración de lenvatinib el día postnatal 7 o 21. Esta toxicidad se observó a exposiciones que fueron 125 o 12 veces respectivamente inferiores en comparación con la exposición a la que se observó la mortalidad en las ratas adultas, lo que apunta a una mayor sensibilidad a la toxicidad a edades menores. Por lo tanto, la mortalidad puede atribuirse a las complicaciones relacionadas con las lesiones duodenales primarias con una posible contribución de las toxicidades adicionales en los órganos diana inmaduros.

La toxicidad de lenvatinib fue más marcada en las ratas jóvenes (dosis iniciada el día postnatal 7) frente a aquellas que iniciaron la dosis el día postnatal 21 y la mortalidad y algunas toxicidades se observaron antes en las ratas jóvenes a 10 mg/kg que en las ratas adultas que recibieron la misma dosis. Se observaron también retraso del crecimiento, retraso secundario del desarrollo físico y lesiones atribuibles a los efectos farmacológicos (incisivos, fémur [crecimiento de la placa epifisaria], riñones, glándulas suprarrenales y duodeno) en las ratas jóvenes.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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.

#### **Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)**

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria se modificará según necesidad de acuerdo al plan de control de la dosis/toxicidad.

#### **Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)**

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria se modificará según necesidad de acuerdo al plan de control de la dosis/toxicidad.

#### ***Ajuste y suspensión de dosis para CDT***

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con 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



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

En cuanto a las toxicidades asociadas a lenvatinib (ver Tabla 3), tras la remisión/mejoría de una reacción adversa a grado 0-1 o valor inicial, se reanuda el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 1.

<b>Nivel de dosis</b>	<b>Dosis diaria</b>	<b>Número de cápsulas</b>
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 dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción 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 dosis	10 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg

<sup>a</sup>: Se deben considerar reducciones de dosis adicionales en función de cada paciente, puesto que se dispone de datos limitados para dosis inferiores a 10 mg.

Se debe suspender 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).

#### Carcinoma hepatocelular

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de  $\geq 60$  kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de  $\geq 60$ kg. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento. La dosis diaria se debe modificar, cuando sea necesario, de acuerdo al plan de control de la toxicidad/dosis.

#### *Ajustes de dosis y suspensión para CHC*

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. En general, las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan la interrupción de lenvatinib, salvo que el paciente no las tolere a pesar de la administración de un tratamiento óptimo. La tabla 2 proporciona detalles para la supervisión, ajuste de dosis o suspensión.



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Tabla 2 Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CHC**

<b>Dosis inicial</b>		<b>≥60 kg PC</b> 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	<b>&lt;60 kg PC</b> 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
<b>Toxicidades persistentes e intolerables de grado 2 o grado 3<sup>a</sup></b>			
<b>Reacción adversa</b>	<b>Modificación</b>	<b>Dosis ajustadas<sup>b</sup></b> (≥60 kg PC)	<b>Dosis ajustadas<sup>b</sup></b> (<60 kg PC)
Primera aparición <sup>c</sup>	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 o valor inicial <sup>d</sup>	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Segunda aparición (misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 o valor inicial <sup>d</sup>	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) días alternos por vía oral
Tercera aparición (misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 o valor inicial <sup>d</sup>	4 mg (una cápsula de 4 mg) días alternos por vía oral	Suspender
<b>Toxicidades potencialmente mortales (grado 4): Suspender<sup>e</sup></b>			
<p>a. Iniciar tratamiento médico para náuseas, vómitos o diarrea antes de la interrupción o reducción de dosis.</p> <p>b. Reducir dosis sucesivamente según el nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg días alternos).</p> <p>c. Toxicidad hematológica o proteinuria; no es necesario ajuste de dosis en la primera aparición.</p> <p>d. Para la toxicidad hematológica, se puede reiniciar la administración cuando remita a grado 2; proteinuria, cuando remita a menos de 2 g/24 horas.</p> <p>e. Excluidas anomalías de laboratorio no potencialmente mortales, que se deben tratar como grado 3.</p>			

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



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Tabla 3 Reacciones adversas que precisan la modificación de la dosis de lenvatinib en pacientes con CDT o CHC**

Reacción adversa	Gravedad	Acción	Reducir la dosis y reanudar lenvatinib
Hipertensión	Grado 3 (a pesar del tratamiento antihipertensor óptimo)	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o 2. Ver instrucciones detalladas en la Tabla 4 de la sección 4.4
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Proteinuria	≥2 g/24 horas	Interrumpir	Remite a menos de 2 g/24 horas
Síndrome nefrótico	-----	Suspender	No reanudar
Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial

Reacción adversa	Gravedad	Acción	Reducir la dosis y reanudar lenvatinib
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
SEPR/SLPR	Cualquier grado	Interrumpir	Contemplar reanudar a una dosis reducida si remite a grado 0-1
Hepatotoxicidad	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Tromboembolias arteriales	Cualquier grado	Suspender	No reanudar
Hemorragia	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Perforación o fistula GI	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fistula no GI	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del intervalo QT	>500 ms	Interrumpir	Remite a <480 ms o valor inicial
Diarrea	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4 (a pesar del tratamiento médico)	Suspender	No reanudar

\* Las anomalías de laboratorio de grado 4 que no se consideren potencialmente mortales pueden tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3)

Poblaciones especiales



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

#### *Población de edad avanzada*

##### CDT

Los pacientes  $\geq 75$  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.

##### CHC

Los pacientes  $\geq 75$  años, de raza blanca o sexo femenino o con peor insuficiencia hepática inicial (con una puntuación de Child Pugh A de 6 frente a una puntuación de 5) parecen haber reducido su tolerabilidad a lenvatinib.

Los pacientes con CHC que no tengan insuficiencia hepática moderada o grave ni alteración renal grave deberían iniciar el tratamiento a una dosis inicial recomendada de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) para un peso corporal

#### *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*

##### CDT

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.

##### CHC

En las poblaciones de pacientes que participaron en el estudio de CHC no se requirieron ajustes de dosis según la función hepática en aquellos pacientes que tenían insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Los datos disponibles tan limitados no permiten una recomendación de dosis para los pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). En estos pacientes se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general. No se ha estudiado lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se recomienda utilizarlo en estos pacientes.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

##### CDT



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

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.

#### **CHC**

No se requieren ajustes de dosis según la función renal de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos disponibles no permiten una recomendación de dosis para pacientes con CHC insuficiencia renal grave.

#### ***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  $\geq 75$  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.

#### ***Raza***

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de raza. Se dispone de datos limitados sobre su uso en pacientes que no sean de raza blanca o asiática.

### **FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Lenvatinib Aspen se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar todos los días a la misma hora aproximadamente, con o sin alimentos (*Ver Propiedades farmacocinéticas*). Las cápsulas se deben tragar enteras con agua.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia (*Ver Fertilidad, embarazo y lactancia*).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### ***Hipertensión arterial***

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (*Ver Reacciones adversas*). La tensión arterial (TA) debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento





**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

antihipertensor 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 TA 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. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión arterial debe realizarse conforme a las recomendaciones de la Tabla 3.

**Tabla 3 Control recomendado de la hipertensión arterial**

<b>Nivel de tensión arterial (TA)</b>	<b>Acción recomendada</b>
TA sistólica $\geq 140$ mmHg hasta $< 160$ mmHg o TA diastólica $\geq 90$ 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



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<p>TA sistólica <math>\geq 160</math> mmHg o          TA diastólica <math>\geq 100</math> mmHg          pese a la administración de un          tratamiento antihipertensivo óptimo</p>	<p>Suspender la administración de lenvatinib          Cuando la TA sistólica sea <math>\leq 150</math> mmHg, la TA          diastólica <math>\leq 95</math> 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 (<i>Ver Posología y          forma de administración</i>)</p>
<p>Consecuencias potencialmente          mortales (hipertensión maligna, daño          neurológico o crisis hipertensiva)</p>	<p>Se requiere una actuación inmediata.          Suspender el tratamiento con lenvatinib e          iniciar un tratamiento médico adecuado.</p>

**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 (*Ver Fertilidad, embarazo y lactancia*).

**Proteinuria**

Se han notificado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (*Ver Reacciones adversas*). 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 (*Ver Posología y forma de administración*). Se debe suspender 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 (*Ver Reacciones adversas*). 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 (*Ver Posología y forma de administración*).

Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib debe ajustarse (*Ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

**Disfunción cardíaca**

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca ( $< 1\%$ ) y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib (*Ver Reacciones adversas*). Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier síntoma o signo clínico de



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (*Ver Posología y forma de administración*).

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

Se han notificado casos de SEPR, también conocido como SLPR, en pacientes tratados con lenvatinib (<1 %; *Ver Reacciones adversas*). 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 (*Ver Advertencias y precauciones*, Hipertensión arterial). En los pacientes con signos o síntomas de SEPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (*Ver Posología y forma de administración*).

**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 %; *Ver Reacciones adversas*) 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 (*Ver Posología y forma de administración*).

Si los pacientes presentan insuficiencia hepática grave, debe ajustarse la dosis inicial de lenvatinib (*Ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

**Tromboembolia arterial**

Se han notificado casos de tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib (*Ver Reacciones adversas*, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido una tromboembolia arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe suspender lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

### **Hemorragia**

Han ocurrido casos de hemorragia grave asociada a los tumores, incluidos acontecimientos hemorrágicos mortales, en los ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización (*Ver Reacciones adversas*). En la vigilancia poscomercialización, se observaron con más frecuencia hemorragias graves y mortales en la arteria carótida en los pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) u otros tipos de tumores. Se debe tener en cuenta el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con lenvatinib. Han ocurrido algunos casos de hemorragia secundaria a la reducción del tamaño del tumor y a la formación de fístulas, p. ej., fístulas traqueoesofágicas. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos del cerebro (p. ej., traqueales, intraabdominales, pulmonares).

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (*Ver Posología y forma de administración, Tabla 2*).

### **Perforación gastrointestinal y formación de fístulas**

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fístulas en pacientes tratados con lenvatinib (*Ver Reacciones adversas*). 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 (*Ver Posología y forma de administración*).

### **Fístula no gastrointestinal**

Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir tratamiento con lenvatinib. En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se observaron casos de formación o crecimiento de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos (p. ej., fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). La radioterapia y la cirugía previas pueden ser factores de riesgo contribuyentes. No se debe iniciar el tratamiento con lenvatinib en pacientes con fístulas a fin de evitar que empeoren, y se debe suspender el tratamiento con lenvatinib de manera definitiva en pacientes con afectación esofágica o traqueobronquial y con cualquier fístula de grado 4 (*Ver Posología y forma de administración*). Se dispone de información limitada relativa al uso de la interrupción o reducción de la dosis en el tratamiento de otros acontecimientos, aunque en algunos casos se observó un empeoramiento y se debe tener precaución. Al igual que otros agentes de la misma clase, lenvatinib puede afectar negativamente al proceso de curación de las heridas.



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

#### ***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 (*Ver Reacciones adversas*). 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. Se debe suspender el tratamiento con lenvatinib en caso de presentar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms. Se debe reanudar el tratamiento con lenvatinib a una dosis reducida cuando la prolongación del intervalo QTc haya remitido a <480 ms o al valor inicial.

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

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

Se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib (*Ver Reacciones adversas*, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Se debe vigilar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el mismo. El hipotiroidismo se debe tratar según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo.

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

#### ***Diarrea***

Se ha notificado con frecuencia casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente se produce en las primeras fases del tratamiento (*Ver Reacciones adversas*, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Se debe iniciar el tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea de grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico.



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

#### ***Poblaciones especiales***

Se dispone de datos limitados para los pacientes que no sean de raza blanca o asiática y para pacientes  $\geq 75$  años. Lenvatinib debe administrarse con precaución en dichos pacientes debido a la reducida tolerabilidad de lenvatinib en los pacientes asiáticos y de edad avanzada (*Ver Reacciones adversas, Otras poblaciones especiales*).

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 reportados fue de 4 semanas.

#### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

##### **Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib**

###### ***Quimioterapia***

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***

Un estudio clínico de interacción farmacológica (IF) en pacientes con cáncer reveló que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4 y P-gp) no se alteraron en presencia de lenvatinib. Por tanto, no se espera ninguna interacción farmacológica significativa entre lenvatinib y otros sustratos de CYP3A4/P-gp.

###### ***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 (*Ver Fertilidad, embarazo y lactancia*).

#### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

##### ***Mujeres en edad fértil***

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes tras finalizar el tratamiento. Actualmente se desconoce si lenvatinib puede



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

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 (*Ver Datos preclínicos sobre seguridad*).

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

#### **Lactancia**

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche materna. En las ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche (*Ver Datos preclínicos sobre seguridad*). No se puede descartar el riesgo en recién nacidos o lactantes y, por tanto, lenvatinib está contraindicado durante la lactancia (*Ver Contraindicaciones*).

#### **Fertilidad**

Se desconocen los efectos en los humanos. No obstante, se ha observado toxicidad testicular y ovárica en ratas, perros y monos (*Ver Datos preclínicos sobre seguridad*).

### **EFFECTOS 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**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de lenvatinib se basa en los datos de 452 pacientes con CDT y 496 pacientes con CHC; que permite únicamente la caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en los pacientes con CDT y CHC. Las reacciones adversas presentadas en esta sección se basan en los datos de seguridad tanto de los pacientes con CDT como de los pacientes con CHC.

#### CDT



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (presentes en  $\geq 30$  % de los pacientes) son hipertensión arterial (68,6 %), diarrea (62,8 %), disminución del apetito (51,5 %), pérdida de peso (49,1 %), fatiga (45,8 %), náuseas (44,5 %), proteinuria (36,9 %), estomatitis (35,8 %), vómitos (34,5 %), disfonía (34,1 %), cefalea (34,1 %) y síndrome de eritrodismetasia palmoplantar (SEPP) (32,7 %). La hipertensión arterial y la proteinuria tienden a ocurrir al principio del tratamiento con lenvatinib (ver las secciones 4.4 y 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas). 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 fueron la disfunción y la insuficiencia renal (2,4 %), las tromboembolias arteriales (3,9 %), la insuficiencia cardíaca (0,7 %), la hemorragia tumoral intracraneal (0,7 %), el SEPR/SLPR (0,2 %), la insuficiencia hepática (0,2 %) y las tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular [1,1 %], accidente isquémico transitorio [0,7 %] e infarto de miocardio [0,9 %]).

En 452 pacientes con CDT resistente al yodo radioactivo, se decidió reducir y suspender la dosis por una reacción adversa en el 63,1 % y el 19,5 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que con más frecuencia provocaron reducciones de la dosis (en  $\geq 5$  % de los pacientes) fueron: hipertensión arterial, proteinuria, diarrea, fatiga, SEPP, pérdida de peso y apetito disminuido. Las reacciones adversas que con más frecuencia provocaron la suspensión de lenvatinib fueron: proteinuria, astenia, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diarrea y embolia pulmonar.

### CHC

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (en  $\geq 30$  % de pacientes) son hipertensión arterial (44,0 %), diarrea (38,1 %), apetito disminuido (34,9 %), fatiga (30,6 %), y pérdida de peso (30,4 %).

Las reacciones adversas más graves fueron insuficiencia hepática (2,8 %), encefalopatía hepática (4,6 %), hemorragia de varices esofágicas (1,4 %), hemorragia cerebral (0,6 %), acontecimientos tromboembólicos arteriales (2,0 %) que incluyen infarto de miocardio (0,8 %), infarto cerebral (0,4 %) y accidente cerebrovascular (0,4 %) y acontecimientos de insuficiencia/deterioro renales (1,4 %). Hubo una mayor incidencia de disminución del recuento de neutrófilos en pacientes con CHC (8,7 % a los que se administra lenvatinib frente a otros tumores que no son CHC (1,4 %)), no asociada a infección, sepsis o peritonitis bacteriana.

En 496 pacientes con CHC, la modificación de dosis (interrupción o reducción) y la suspensión fueron las acciones tomadas ante la reacción adversa en el 62,3 % y el 20,2 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que normalmente llevan a las modificaciones de





**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

dosis (en  $\geq 5$  % de los pacientes) fueron apetito disminuido, diarrea, proteinuria, hipertensión, fatiga, EPP y recuento de plaquetas disminuido. Las reacciones adversas que normalmente llevan a la suspensión del tratamiento con lenvatinib fueron encefalopatía hepática, fatiga, aumento de bilirrubina en sangre, proteinuria e insuficiencia hepática.

Tabla de reacciones adversas

Se observaron reacciones adversas similares en ensayos clínicos en CDT y CHC. Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en CDT y CHC y notificadas durante el uso poscomercialización de lenvatinib se enumeran en la Tabla 4. La categoría de la frecuencia de las reacciones adversas representa la estimación de frecuencia más conservadora de las dos poblaciones individuales

Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en los pacientes de ensayos clínicos**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias		Absceso perineal	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia <sup>a</sup> Leucopenia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>a</sup>	Linfopenia <sup>a</sup>	Infarto esplénico	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	Aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre‡		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia ‡ Hipopotasemia Pérdida de peso Disminución del apetito	Deshidratación Hipomagnesemia <sup>b</sup> Hipercolesterolemia <sup>a,b</sup>		



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea  Disgeusia	Accidente cerebrovascular†	Síndrome de encefalopatía  Posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico Transitorio	
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio <sup>c,†</sup> Insuficiencia cardíaca Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección		
Trastornos vasculares	Hemorragia <sup>u,†,‡</sup> Hipertensión arterial <sup>e,‡</sup> Hipotensión arterial			Aneurisma y disecciones arteriales.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Embolia pulmonar†	Neumotórax	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal <sup>f</sup>  Vómitos Náuseas Inflamación bucal <sup>g</sup> Dolor bucal <sup>n</sup> Estreñimiento Dispepsia Sequedad de	Fístula anal Meteorismo Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Pancreatitis†	



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

	boca			
Trastornos hepatobiliares	Aumento de bilirrubina en sangre j, ‡ Hipoalbuminemiaj, ‡ Aumento de la alanina aminotransferasa‡ Aumento de la aspartato aminotransferasa	Insuficiencia hepática <sup>k,‡,†</sup> Encefalopatía Encefalopatía hepática <sup>k,‡,†</sup> Aumento de la fosfatasa alcalina sérica Función hepática anormal Aumento de la yglutamil-transferasa Colecistitis	Lesión hepatocelular/hepatitis <sup>i</sup>	
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			
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria‡	Casos de insuficiencia renal, † Disfunción renal Aumento de creatinina sérica Aumento de urea sérica	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Malestar	Alteración de la cicatrización*	Fístula no gastrointestinal



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

†: Incluye casos con un desenlace mortal.

‡: Ver Reacciones adversas

Se han combinado los siguientes términos:

- a: La trombocitopenia incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas disminuido. La neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. La leucopenia incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.
- 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: Incluye todos los términos de hemorragia. Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CDT fueron: epistaxis, 17 hemoptisis, hematuria, contusión, haematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma y hemorragia vaginal. Los términos de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos con CHC fueron: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia de varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia de boca, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal superior.
- 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, úlcera aftosa, erosión gingival, ulceración gingival, ampollas en la mucosa oral, estomatitis, glositis, ulceración de la boca e inflamación de la mucosa
- h: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia, dolor gingival, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo y molestia de lengua.
- i: La pancreatitis incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda
- j: La hiperbilirrubinemia incluye: hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, ictericia y aumento de bilirrubina conjugada. La hipoalbuminemia incluye hipoalbuminemia y disminución de albúmina en sangre.
- k: La insuficiencia hepática incluye: insuficiencia hepática, fallo hepático agudo e insuficiencia hepática crónica
- l: La encefalopatía hepática incluye: encefalopatía hepática, coma hepático, encefalopatía metabólica y encefalopatía.
- m: La lesión hepatocelular y la hepatitis incluyen: lesión hepática medicamentosa, esteatosis hepática y lesión hepática colestásica
- n: Los casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, lesión de riñón aguda y necrosis tubular renal
- o: La fístula no gastrointestinal incluye casos de fístulas que se dan fuera del estómago o los intestinos, como fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino).

### **Hipertensión arterial**

#### **CDT**

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó hipertensión arterial (incluidos hipertensión arterial, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica y aumento de la tensión arterial) en el 72,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y el 16,0 % de los pacientes del grupo tratado con placebo. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 16 días en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones de grado 3 o superior (incluida 1 reacción de grado 4) en el 44,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 3,8 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se solucionaron o restablecieron tras la interrupción o reducción de la dosis, lo que sucedió en un 13,0 % y 13,4 %



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

de los pacientes, respectivamente. La hipertensión arterial condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el 1,1 % de los pacientes.

#### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT se notificó hipertensión arterial (que incluye hipertensión arterial, aumento de presión arterial, aumento de presión arterial diastólica e hipertensión ortostática) en el 44,5 % de pacientes tratados con lenvatinib e hipertensión de grado 3 en el 23,5 %. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 26 días. La mayoría de los casos se solucionaron tras la interrupción o reducción de dosis, lo que ocurrió en un 3,6 % y 3,4 % de pacientes, respectivamente. La hipertensión arterial condujo a la suspensión definitiva del tratamiento con lenvatinib de un sujeto (0,2 %).

#### **Proteinuria**

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT se notificó proteinuria en el 33,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib y el 3,1 % de los pacientes del grupo tratado con placebo. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 6,7 semanas. Se notificaron reacciones de grado 3 en el 10,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se solucionaron o restablecieron tras la interrupción o reducción de la dosis, lo que sucedió en un 16,9 % y 10,7 % de los pacientes, respectivamente. La proteinuria condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el 0,8 % de los pacientes.

##### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT se notificó proteinuria en el 26,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib y tuvieron lugar reacciones de grado 3 en el 5,9 %. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 6,1 semanas. La mayoría de los casos se solucionaron tras la interrupción o reducción de dosis, lo que ocurrió en un 6,9 % y 2,5 % de pacientes, respectivamente. La proteinuria llevó a la suspensión permanente del tratamiento en el 0,6 % de pacientes.

#### **Disfunción e insuficiencia renal**

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, el 5,0 % de los pacientes presentó disfunción renal y el 1,9 % presentó insuficiencia renal (el 3,1 % de los pacientes presentó un acontecimiento de disfunción renal o insuficiencia renal de grado  $\geq 3$ ). En el grupo de placebo, el 0,8 % de los pacientes presentó disfunción renal o insuficiencia renal (el 0,8 % fue de grado  $\geq 3$ ).

##### HCH

En el ensayo de fase 3 REFLECT, el 7,1 % de los pacientes tratados con lenvatinib desarrollaron un acontecimiento de insuficiencia/deterioro renales. Las reacciones de grado 3 o



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

mayores tuvieron lugar en el 1,9 % de pacientes tratados con lenvatinib.

#### **Disfunción cardíaca**

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó disminución de la fracción de eyección/insuficiencia cardíaca en el 6,5 % de los pacientes (el 1,5 % fue de grado  $\geq 3$ ) en el grupo tratado con lenvatinib y el 2,3 % en el grupo de placebo (ningún caso fue de grado  $\geq 3$ ).

##### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó disfunción cardíaca (que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico e insuficiencia cardiorrespiratoria) en el 0,6 % de pacientes (0,4 % fueron de grado  $\geq 3$ ) en el grupo tratado con lenvatinib.

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

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se produjo un caso de SEPR (grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib y ningún caso en el grupo de placebo. 19 CHC En el ensayo de fase 3 REFLECT, había 1 acontecimiento de SEPR (grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib. De entre los 823 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib, se produjeron 5 casos (0,3 %) de SEPR (el 0,2 % fue de grado 3 o 4), remitiendo todos ellos tras el tratamiento y/o la interrupción de la dosis, o la suspensión definitiva.

#### **Hepatotoxicidad**

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia fueron la hipoalbuminemia (9,6 % con lenvatinib frente al 1,5 % con placebo) y el aumento de los niveles de las enzimas hepáticas, incluidos los aumentos de la alanina aminotransferasa (7,7 % con lenvatinib frente a 0 con placebo), la aspartato aminotransferasa (6,9 % con lenvatinib frente al 1,5 % con placebo) y la bilirrubina sérica (1,9 % con lenvatinib frente a 0 con placebo). La mediana de tiempo hasta el inicio de las reacciones hepáticas fue de 12,1 semanas en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones hepáticas de grado 3 o superior (incluido un caso de insuficiencia hepática de grado 5) en el 5,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 0,8 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones hepáticas condujeron a la interrupción y la reducción de la dosis en el 4,6 % y el 2,7 % de los pacientes, respectivamente, y a la suspensión definitiva en el 0,4 %.

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se notificaron 3 casos (0,3 %) de insuficiencia hepática, todos ellos con un desenlace mortal. Un caso se produjo en un paciente



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

sin metástasis hepática. Se notificó también un caso de hepatitis aguda en un paciente sin metástasis hepática.

#### **CHC**

En el ensayo de fase 3 REFLECT, las reacciones adversas de hepatotoxicidad notificadas de manera más frecuente fueron bilirrubina sangre (14,9 %), aumento de aspartato aminotransferasa (13,7 %), aumento de alanina aminotransferasa (11,1 %), hipoalbuminemia (9,2 %), encefalopatía hepática (8,0 %), aumento de gamma glutamiltransferasa (7,8 %) y aumento de fosfatasa alcalina en sangre (6,7 %). La mediana de tiempo hasta la aparición de las reacciones adversas de hepatotoxicidad fue de 6,4 semanas. Las reacciones de hepatotoxicidad  $\geq$  grado 3 tuvieron lugar en 26,1 % pacientes tratados con lenvatinib. La insuficiencia hepática (que incluyó acontecimientos mortales en 12 pacientes) tuvo lugar en el 3,6 % de los pacientes (todos  $\geq$  grado 3). La encefalopatía hepática (que incluyó acontecimientos mortales en 4 pacientes) tuvo lugar en el 8,4 % de los pacientes (5,5 %  $\geq$  grado 3). Hubo 17 (3,6 %) muertes a causa de los acontecimientos de hepatotoxicidad en el grupo de lenvatinib y 4 (0,8 %) muertes en el grupo de sorafenib. Las reacciones adversas de la hepatotoxicidad dieron lugar a interrupciones y reducciones de las dosis en el 12,2 % y 7,4 % de pacientes tratados con lenvatinib, respectivamente, y a la suspensión permanente del tratamiento en el 5,5 %. En ensayos clínicos en los que 1327 pacientes recibieron monoterapia con lenvatinib en indicaciones diferentes del CHC, se notificó insuficiencia hepática (que incluye los acontecimientos mortales) en 4 pacientes (0,3 %), daños hepáticos en 2 pacientes (0,2 %), hepatitis aguda en 2 pacientes (0,2 %), y lesión traumática hepatocelular en 1 paciente (0,1 %).

#### ***Tromboembolias arteriales***

##### **CDT**

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 5,4 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 2,3 % de los pacientes del grupo de placebo.

##### **CHC**

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 2,3 % de los pacientes tratados con lenvatinib. De entre los 1823 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib en ensayos clínicos, se produjeron 10 casos (0,45 %) de tromboembolia arterial (5 casos de infarto de miocardio y 5 casos de accidente cerebrovascular) con un desenlace mortal.

#### ***Hemorragia***

##### **CDT**

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó hemorragia en el 34,9 % (el 1,9 % fue de grado  $\geq 3$ ) de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 18,3 % (el 3,1 % fue de grado  $\geq 3$ ) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones cuya incidencia en el grupo tratado con lenvatinib fue como mínimo un 0,75 % mayor a la incidencia observada en el grupo de placebo



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

fueron: epistaxis (11,9 %), hematuria (6,5 %), contusión (4,6 %), sangrado gingival (2,3 %), hematoquecia (2,3 %), hemorragia rectal (1,5 %), hematoma (1,1 %), hemorragia hemorroidal (1,1 %), hemorragia laríngea (1,1 %), petequias (1,1 %) y hemorragia intracraneal de origen tumoral (0,8 %). En este ensayo, hubo un caso de hemorragia intracraneal mortal entre los 16 pacientes tratados con lenvatinib que tenían metástasis en el SNC al inicio.

La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 10,1 semanas en los pacientes tratados con lenvatinib. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con lenvatinib o placebo en la incidencia de las reacciones adversas graves (3,4 % frente al 3,8 %), las reacciones que condujeron a la suspensión anticipada del tratamiento (1,1 % frente al 1,5 %), o las reacciones que condujeron a la interrupción (3,4 % frente al 3,8 %) o a la reducción de la dosis (0,4 % frente a 0).

#### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó hemorragia en el 24,6 % de los pacientes y el 5,0 % fue de grado  $\geq 3$ . Se produjeron reacciones de grado 3 en el 3,4 %, reacciones de grado 4 en un 0,2 % y 7 pacientes (1,5 %) tuvieron una reacción de grado 5 que incluye hemorragia cerebral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia intestinal y hemorragia tumoral. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 11,9 semanas. Un acontecimiento hemorrágico condujo a la interrupción de la dosis o la reducción en un 3,2 % y 0,8 % pacientes, respectivamente, y a la suspensión del tratamiento en el 1,7 % de los pacientes.

De entre los 1327 pacientes que recibieron monoterapia con lenvatinib en ensayos clínicos para indicaciones distintas de CHC, se notificó hemorragia de grado 3 o mayor en el 2 % de los pacientes, 3 pacientes (0,2 %) presentaron una hemorragia de grado 4 y 8 pacientes (0,6 %) presentaron una reacción de grado 5, que incluyó hemorragia arterial, ictus hemorrágico, hemorragia intracraneal, hemorragia intracraneal de origen tumoral, hematemesis, melenas, hemoptisis y hemorragia tumoral.

#### **Hipocalcemia**

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó hipocalcemia en el 12,6 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente a ningún caso en el grupo de placebo. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 11,1 semanas en los pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron reacciones con una intensidad de grado 3 o 4 en el 5,0 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reacciones se solucionaron tras la administración del tratamiento complementario sin necesidad de interrumpir o reducir la dosis, dos medidas que sí que se produjeron en el 1,5 % y el 1,1 % de los pacientes, respectivamente; 1 paciente con hipocalcemia de grado 4 suspendió el tratamiento de manera





## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

definitiva.

#### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó hipocalcemia en el 1,1 % de los pacientes, con reacciones de grado 3 en el 0,4 %. Se produjo la interrupción de la dosis de lenvatinib debido a la hipocalcemia en un sujeto (0,2 %) y no se dieron reducciones de dosis ni suspensiones.

#### **Perforación gastrointestinal y formación de fístulas**

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fístulas en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 0,8 % de los pacientes del grupo de placebo.

##### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal o fístula en el 1,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

#### **Fístulas no gastrointestinales**

El uso de lenvatinib se ha asociado a casos de fístulas, incluidas reacciones con un desenlace mortal. Se notificaron casos de fístulas en partes del organismo que no eran el estómago o los intestinos en diversas indicaciones. Se notificaron casos en diferentes momentos durante el tratamiento, desde dos semanas hasta más de 1 año después de iniciar el tratamiento con lenvatinib, con una mediana de latencia de unos 3 meses.

#### **Prolongación del intervalo QT**

##### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó prolongación del intervalo QT/QTc en el 8,8 % de los pacientes tratados con lenvatinib y en el 1,5 % de los pacientes del grupo de placebo. La incidencia de prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms fue del 2 % en los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con ningún caso en el grupo de placebo.

##### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó una prolongación del intervalo QT/QTc en el 6,9 % de los pacientes tratados con lenvatinib. La incidencia de prolongación del intervalo QTcF mayor de 500 ms fue del 2,4 %.

#### **Elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre / Disfunción tiroidea**



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

#### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, el 88 % de todos los pacientes presentaron una concentración inicial de TSH inferior o igual a 0,5 mU/l. En los pacientes con una TSH normal al inicio del ensayo, se observó un aumento postbasal de la concentración de TSH por encima de 0,5 mU/l en el 57 % de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 14 % de los pacientes tratados con placebo.

#### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT (ver sección 5.1), el 89,6 % de los pacientes presentaron una concentración inicial de TSH inferior al límite superior normal. Se observó elevación del TSH por encima del límite superior normalidad posbasal en el 69,6 % de los pacientes tratados con lenvatinib.

#### **Diarrea**

#### CDT

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT, se notificó diarrea en el 67,4 % de los pacientes en el grupo tratado con lenvatinib (el 9,2 % fue de grado  $\geq 3$ ) y en el 16,8 % de los pacientes del grupo de placebo (ningún caso fue de grado  $\geq 3$ ).

#### CHC

En el ensayo de fase 3 REFLECT, se notificó diarrea en el 38,7 % de los pacientes tratados con lenvatinib (el 4,2 % fue de grado  $\geq 3$ ).

#### **Población pediátrica**

No se dispone todavía de datos clínicos en esta población (*Ver Posología y forma de administración*).

#### **Otras poblaciones especiales**

#### ***Pacientes de edad avanzada***

#### CDT

Los pacientes  $\geq 75$  años presentaron una mayor probabilidad de experimentar hipertensión arterial de grado 3 o 4, proteinuria, apetito disminuido y deshidratación.

#### CHC

Los pacientes  $\geq 75$  años presentaron una mayor probabilidad de experimentar hipertensión, proteinuria, apetito disminuido, astenia, deshidratación, mareos, malestar, edema periférico, prurito y encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática presentaba una incidencia de más del doble en pacientes  $\geq 75$  años (17,2 %) que en los  $< 75$  años (7,1 %). La encefalopatía hepática tendía a asociarse con características adversas de la enfermedad inicial o con el uso de medicamentos concomitantes. También se produjeron acontecimientos tromboembólicos arteriales con una incidencia mayor en este grupo de edad.



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

#### **Sexo**

##### CDT

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 fístulas.

##### CHC

Las mujeres mostraron una mayor incidencia de hipertensión, fatiga, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y alopecia. Los hombres mostraron una mayor incidencia (26,5 %) de disfonía que las mujeres (12,3 %), disminución del peso y disminución del recuento de plaquetas. Se observaron acontecimientos de insuficiencia hepática solo en pacientes masculinos.

#### **Raza**

##### CDT

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

##### CHC

Los pacientes asiáticos presentaron una mayor incidencia, comparado con los pacientes de raza blanca, de proteinuria, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, recuento de leucocitos disminuido y síndrome EPP, mientras que los pacientes de raza blanca mostraron una mayor incidencia de fatiga, encefalopatía hepática, lesión renal aguda, ansiedad, astenia, náuseas, trombocitopenia y vómitos.

#### **Hipertensión arterial inicial**

##### CDT

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



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

#### ***Insuficiencia hepática***

##### CDT

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.

##### CHC

Los pacientes con una puntuación Child-Pugh (CP) inicial de 6 (aproximadamente el 20 % de los pacientes en el estudio REFLECT) mostraron una mayor incidencia de apetito disminuido, fatiga, proteinuria, encefalopatía hepática e insuficiencia hepática comparado con los pacientes con una puntuación CP inicial de 5. También se produjeron acontecimientos de hepatotoxicidad y de hemorragia a una incidencia mayor en los pacientes con puntuación CP de 6 frente a los pacientes con una puntuación CP de 5.

#### ***Insuficiencia renal***

##### CDT

Los pacientes con insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial de grado 3 o 4, proteinuria, fatiga, estomatitis, edema periférico, trombocitopenia, deshidratación, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, hipotiroidismo, hiponatremia, aumento de la hormona estimulante del 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.

##### CHC

Los pacientes con insuficiencia renal inicial mostraron una incidencia mayor de fatiga, hipotiroidismo, deshidratación, diarrea, apetito disminuido, proteinuria y encefalopatía hepática. Estos pacientes también presentaron una mayor incidencia de reacciones renales y de acontecimientos tromboembólicos arteriales.

#### ***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 o 4 y una tendencia a una incidencia mayor de disminución del apetito de grado 3 o 4.

#### **DATOS CLINICOS SOBRE SEGURIDAD**

En los estudios reportados de toxicidad a dosis repetidas (hasta 39 semanas), lenvatinib produjo cambios toxicológicos en varios órganos y tejidos asociados a los efectos



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

farmacológicos previstos de lenvatinib, incluidos glomerulopatía, hipocelularidad testicular, atresia folicular ovárica, cambios gastrointestinales, cambios óseos, cambios en las glándulas suprarrenales (ratas y perros) y lesiones arteriales (necrosis fibrinoide arterial, degeneración medial o hemorragia) en ratas, perros y macacos.

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

#### **Genotoxicidad**

Lenvatinib no fue genotóxico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

#### **Toxicidad para la reproducción y el desarrollo**

No se han realizado estudios específicos con lenvatinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en ensayos reportados, se observaron cambios testiculares (hipocelularidad del epitelio seminífero) y cambios ováricos (atresia folicular) en los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales a exposiciones de 11 a 15 veces (rata) o de 0,6 a 7 veces (monos) la exposición clínica prevista (según el AUC) a la dosis máxima tolerada en humanos. Estos hallazgos fueron reversibles al final del periodo de recuperación de 4 semanas.

La administración de lenvatinib durante la organogénesis produjo mortalidad embrionaria y teratogenicidad en ratas (malformaciones esqueléticas y externas fetales) a exposiciones inferiores a la exposición clínica (según el AUC) a la dosis máxima tolerada en humanos, y en conejos (malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales) a exposiciones inferiores a la exposición clínica en base a la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) a la dosis máxima tolerada en humanos. Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial teratogénico, relacionado posiblemente con la actividad farmacológica de lenvatinib como agente antiangiogénico.

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

#### **Estudios de toxicidad en animales jóvenes**

Se han reportado estudios en donde la mortalidad fue la toxicidad limitante de la dosis, en ratas jóvenes a las que se inició la administración de lenvatinib el día postnatal 7 o 21. Esta toxicidad se observó a exposiciones que fueron 125 o 12 veces respectivamente inferiores en comparación con la exposición a la que se observó la mortalidad en las ratas adultas, lo que apunta a una mayor sensibilidad a la toxicidad a



## **LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

### **PROYECTO DE PROSPECTO**

edades menores. Por lo tanto, la mortalidad puede atribuirse a las complicaciones relacionadas con las lesiones duodenales primarias con una posible contribución de las toxicidades adicionales en los órganos diana inmaduros.

La toxicidad de lenvatinib fue más marcada en las ratas jóvenes (dosis iniciada el día postnatal 7) frente a aquellas que iniciaron la dosis el día postnatal 21 y la mortalidad y algunas toxicidades se observaron antes en las ratas jóvenes a 10 mg/kg que en las ratas adultas que recibieron la misma dosis. Se observaron también retraso del crecimiento, retraso secundario del desarrollo físico y lesiones atribuibles a los efectos farmacológicos (incisivos, fémur [crecimiento de la placa epifisaria], riñones, glándulas suprarrenales y duodeno) en las ratas jóvenes.

#### **SOBREDOSIS**

Las dosis más altas de lenvatinib clínicamente analizadas fueron de 32 mg y 40 mg al día. 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 concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*

*Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30 cápsulas duras de 4 y 10 mg (3 blísteres conteniendo 10 cápsulas cada uno)

#### **MODO DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su estuche original.



**LENVATINIB ASPEN– LENVATINIB– 4 y 10 mg – CÁPSULAS DURAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N: .....

Laboratorios Aspen S.A Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 - Avellaneda - Bs.As - Argentina

Fecha de Última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

**DURANTE**  
Lorena  
Natalia

Digitally signed by  
DURANTE Lorena  
Natalia  
Date: 2022.11.17  
15:48:30 -03'00'

**JUAREZ**  
Miriam  
Patricia

Digitally signed  
by JUAREZ  
Miriam Patricia  
Date: 2022.11.17  
15:48:49 -03'00'



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

<b>LENVATINIB ASPEN – LENVATINIB– 4 MG – CÁPSULAS DURAS</b>
<b>PROYECTO RÓTULO ENVASE SECUNDARIO</b>

**LENVATINIB ASPEN**  
**LENVATINIB-4 MG-CÁPSULAS DURAS**  
**Envase conteniendo 30 cápsulas**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada cápsula dura de Lenvatinib Aspen- Lenvatinib 4 mg contiene:

Lenvatinib (como Mesilato)	4,0	mg
<i>Excipientes</i>		
Carbonato de calcio	7,5	mg
Manitol	6,0	mg
Celulosa microcristalina	37,0	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,0	mg
Talco	1,5	mg

**Posología:** ver prospecto adjunto

**Lote:** xxxxxx

**Fecha de vencimiento:** xxxxx

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:** Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su estuche original.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
**Certificado nro. xxxxx**

Elaborado en Laprida 43 - Avellaneda - Bs.As - Argentina  
**Director Técnico: Farm. Lorena Durante**  
**Laboratorios Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital**

**JUAREZ**  
Miriam  
Patricia

Digitally signed  
by JUAREZ  
Miriam Patricia  
Date: 2022.11.17  
15:49:30 -03'00'

**DURANTE**  
E Lorena  
Natalia

Digitally signed  
by DURANTE  
Lorena Natalia  
Date: 2022.11.17  
15:



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



13 de junio de 2023

**DISPOSICIÓN N° 4119**

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

**CERTIFICADO N° 59884**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000336-17-3**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
LENVATINIB 10 mg COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg - CAPSULA DURA	673913
LENVATINIB 4 mg COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg - CAPSULA DURA	673900



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Buenos Aires, 13 DE JUNIO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 4119

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59884

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: LABORATORIOS ASPEN SA

Nº de Legajo de la empresa: 6903

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LENVATINIB ASPEN

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
LENVATINIB 10 mg COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg

<b>Excipiente (s)</b>
DIOXIDO DE TITANIO 0,6 mg CÁPSULA GELATINA 60,4 mg CÁPSULA CARBONATO DE CALCIO 7,5 mg POLVO MANITOL 6 mg POLVO CELULOSA MICROCRISTALINA 31 mg POLVO TALCO 1,5 mg POLVO HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg POLVO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 CAPSULAS DURAS CONTENIDAS EN 3 BLISTERS CON 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C EN SU ESTUCHE ORIGINAL

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

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

Código ATC: L01XE29

Acción terapéutica: Antineoplásico Inhibidor de la proteína cinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Lenvatinib Aspen 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). Lenvatinib Aspen está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado tras un tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular. Lenvatinib Aspen está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable que no hay recibido tratamiento sistémico previo.

### 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
DONATO ZURLO Y CIA S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO Y CIA S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	DI-2019-5982-apn-anmat#msyds	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO Y CIA S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	di-2019-5982-apn-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	di-2019-4751-apn-anmat#msyds	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LENVATINIB ASPEN

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)**

COLORANTE AMARANTO (CI 16185) 0,002 mg CÁPSULA  
 CARBONATO DE CALCIO 7,5 mg POLVO  
 MANITOL 6 mg POLVO  
 CELULOSA MICROCRISTALINA 37 mg POLVO  
 TALCO 1,5 mg POLVO  
 DIOXIDO DE TITANIO 1,081 mg CÁPSULA  
 GELATINA 59,803 mg CÁPSULA  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg POLVO  
 COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,114 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: CADA BLISTER CONTIENE 10 CAPSULAS DURAS

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

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 CAPSULAS DURAS CONTENIDAS EN 3 BLISTERS CON 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C EN SU ESTUCHE ORIGINAL

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 proteína cinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Lenvatinib Aspen 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). Lenvatinib Aspen está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado tras un tratamiento previo dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular. Lenvatinib Aspen está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable que no hay recibido tratamiento sistémico previo.

### **3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

#### **Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

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

**a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO Y CIA S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO Y CIA S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO Y CIA S.R.L. (PLANTA B)	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	di-2019-4751-apn-anmat#msyds	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000336-17-3

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



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





Ministerio de Salud  
Argentina



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

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

