



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-10527554-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-10527554-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada LODATIR / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / LENVATINIB 4 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg) - 10 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg); aprobado por Certificado N° 58.603.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada LODATIR / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / LENVATINIB 4 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg) - 10 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-40092822-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-40093157-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.603, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-10527554-APN-DGA#ANMAT

F1b

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.04.24 19:55:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 19:55:54 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LODATIR®
LENVATINIB
4 mg y 10 mg
Cápsulas Duras – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Lenvatinib 4 mg, contiene:

Lenvatinib (<i>como lenvatinib mesilato 4,9000 mg</i>)	4,0000	mg
Celulosa microcristalina	31,1000	mg
Manitol	30,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa EF	3,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,0000	mg
Talco	2,0000	mg
Carbonato de calcio	26,0000	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,4920	mg
Dióxido de titanio	0,2000	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	37,3080	mg

Cada cápsula dura de Lenvatinib 10 mg, contiene:

Lenvatinib (<i>como lenvatinib mesilato 12,2500 mg</i>)	10,0000	mg
Celulosa microcristalina	23,7500	mg
Manitol	30,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa EF	3,0000	mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	3,0000	mg
Talco	2,0000	mg
Carbonato de calcio	26,0000	mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,1968	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	0,0571	mg
Dióxido de titanio	0,6877	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	37,0584	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Clasificación ATC: L01EX08

INDICACIONES

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

LODATIR 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.

LODATIR, en combinación con pembrolizumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

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

LODATIR está indicado en combinación con pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado no MSI-H (alta inestabilidad de microsatélites) o dMMR (deficiencia del sistema de reparación de apareamiento erróneo), que presentan progresión de la enfermedad luego de un tratamiento sistémico previo y que no son candidatos a la cirugía curativa o radioterapia.

Esta indicación se aprueba bajo aprobación acelerada en función de la tasa de respuesta tumoral y la durabilidad de la respuesta. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en estudios confirmatorios.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

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

Mecanismo de acción

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

Además, lenvatinib mostró actividad antiproliferativa selectiva, directa, en líneas hepatocelulares dependientes de la señalización del FGFR activada, que se atribuye a la inhibición de la señalización del FGFR provocada por lenvatinib.

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

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

Farmacocinética

Absorción:

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

Distribución:

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

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

En los pacientes, la mediana del volumen de distribución aparente (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, el CYP3A4 demostró ser la isoforma predominante (>80%) implicada en el metabolismo de lenvatinib mediado por el citocromo P450. No obstante, los datos *in vivo* indicaron que las vías no mediadas por el citocromo P450 representaron una porción significativa del metabolismo global de lenvatinib. Por consiguiente, *in vivo*, los inductores y los inhibidores de la CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición a lenvatinib.

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

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

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

Para los siguientes transportadores, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2, y BSEP, se excluyó una inhibición clínicamente relevante teniendo en cuenta un valor de corte de $IC_{50} > 50 \times C_{max, no\ ligada}$.

Lenvatinib mostró actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la proteína de resistencia del

cáncer de mama (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 y MATE2-K. Lenvatinib inhibe débilmente MATE1. En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de la enzima aldehído oxidasa.

Eliminación:

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

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

Linealidad / No linealidad:

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

Lenvatinib muestra una acumulación mínima en el estado estacionario. Por encima de este rango, la mediana del índice de acumulación osciló entre 0,96 (20 mg) y 1,54 (6,4 mg). El índice de acumulación en sujetos con CHC con insuficiencia hepática leve y moderada fue similar al notificado para otros tumores sólidos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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.

Con objeto de evitar la interrupción del tratamiento con lenvatinib o la reducción de la dosis, se debe administrar previamente algún tratamiento o terapia para evitar las náuseas, los vómitos y la diarrea.

La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Posología

Carcinoma diferenciado de tiroides:

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 debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis (ver ajuste de la dosis, más abajo).

Carcinoma de células renales:

- Tratamiento de primera línea de pacientes con CCR avanzado.

La dosis recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día en combinación con 200 mg de pembrolizumab administrados en infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable o hasta alcanzar los 2 años de tratamiento.

Después de completar 2 años de terapia combinada, lenvatinib puede administrarse como agente único hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

- CCR previamente tratado.

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. Las dosis diarias de lenvatinib y, en caso necesario, de everolimus se deben modificar según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Carcinoma hepatocelular:

La dosis recomendada de lenvatinib se basa en el peso corporal real:

- 12 mg para pacientes con un peso mayor o igual a 60 kg.
- 8 mg para pacientes con un peso menor de 60 kg.

Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento. La dosis diaria se debe modificar, cuando sea necesario, de acuerdo al plan de control de la toxicidad/dosis.

Carcinoma endometrial:

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

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

Ajuste de la dosis

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión de la dosis de lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib o del tratamiento combinado hasta que se observe una mejoría de la reacción al grado 0-1 o al valor inicial.

Para las toxicidades que se piense que están asociadas a lenvatinib (ver Tabla 1), una vez que la reacción adversa remita o mejore al grado 0-1 o al valor basal, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en las Tablas 2, 3 y 4.

Para las toxicidades que se piense que están asociadas a everolimus, se debe interrumpir, reducir a una pauta cada dos días o suspender el tratamiento (ver prospecto de everolimus para más información sobre las reacciones adversas específicas).

Para las toxicidades que se piense que están asociadas tanto a lenvatinib como a everolimus, se debe reducir la dosis de lenvatinib (ver Tabla 3) antes de reducir la de everolimus.

Cuando se administra lenvatinib en combinación con pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma endometrial, se debe interrumpir uno o ambos medicamentos o reducir la dosis de lenvatinib según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para pembrolizumab. Se debe discontinuar o suspender el tratamiento pembrolizumab de acuerdo con las instrucciones en el prospecto de pembrolizumab.

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 se deben tratar como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Tabla 1: Reacciones adversas que requieren la modificación de la dosis de LODATIR en CDT, CCR o CHC.

Reacción adversa	Gravedad	Acción	Reducir dosis y reanudar lenvatinib
Hipertensión arterial	Grado 3 ¹	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o 2 (Ver instrucciones detalladas en la Tabla 5)
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o basal
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Tromboembolismo arterial	Cualquier grado	Suspender	No reanudar
Hepatotoxicidad	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o basal
	Grado 4 ³	Suspender	No reanudar
Proteinuria	≥ 2 g/24 hs	Interrumpir	Remite a < 2 g/24 hs
Síndrome nefrótico	-----	Suspender	No reanudar
Diarrea ²	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o basal
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o basal
	Grado 4 ³	Suspender	No reanudar
Perforación o fístula GI	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o basal
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fístula no GI	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del QT	> 500 ms	Interrumpir	Resuelve a < 480 ms o basal
SEPR/SLPR	Cualquier grado	Interrumpir	Considere reanudar a una dosis reducida si remite a grado 0 o 1
Hemorragia	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0 o 1
	Grado 4	Suspender	No reanudar

¹ grado 3 a pesar de una terapia antihipertensiva óptima.

² Inicie un tratamiento médico inmediato para detectar diarrea. Interrumpa permanentemente si la diarrea es de Grado 4 a pesar del tratamiento médico.

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

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

Tabla 2: Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada para el tratamiento del CDT.

Nivel de dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg

Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día	Una cápsula de 10 mg

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

Tabla 3: Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada para el tratamiento del CCR.

Nivel de dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	18 mg una vez al día	Una cápsula de 10 mg más dos cápsulas de 4 mg
Primera reducción de la dosis	14 mg una vez al día	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Segunda reducción de la dosis	10 mg una vez al día	Una cápsula de 10 mg
Tercera reducción de la dosis	8 mg una vez al día ^a	Dos cápsulas de 4 mg

a: Se deben considerar reducciones de dosis adicionales en función de cada paciente, puesto que se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 8 mg.

Tabla 4: Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada para el tratamiento del CHC.

Dosis inicial		≥ 60 kg PC 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	< 60 kg PC 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
Toxicidades persistentes e intolerables de grado 2 o grado 3^a			
Reacción adversa	Modificación	Dosis ajustadas ^b (≥ 60 kg PC)	Dosis ajustadas ^b (< 60 kg PC)
Primera aparición ^c	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 o valor inicial ^d	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 ^d	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 ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) días alternos por vía oral	Suspender
Toxicidades potencialmente mortales (grado 4): Suspender^e			

a. Iniciar tratamiento médico para náuseas, vómitos o diarrea antes de la interrupción o reducción de dosis.

b. Reducir dosis sucesivamente según el nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg días alternos).

c. Toxicidad hematológica o proteinuria; no es necesario ajuste de dosis en la primera aparición.

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

e. Excluidas anomalías de laboratorio no potencialmente mortales, que se deben tratar como grado 3.

Posología en poblaciones especiales

Los pacientes ≥ 75 años, de origen asiático, con enfermedades concomitantes (p ej., hipertensión arterial e insuficiencia renal o hepática) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib en el CDT.

Los pacientes ≥ 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 presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib en el CHC.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia renal o hepática grave (ver a continuación), deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada (ver dosificación según patología) para que luego se pueda ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

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

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad hepática en los pacientes con CDT e 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.

En los estudios en pacientes con 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.

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado en pacientes con CCR insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis inicial del tratamiento combinado 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 de lenvatinib es de 10 mg una vez al día en combinación con la dosis de everolimus recomendada para los pacientes con insuficiencia hepática grave en la ficha técnica de everolimus. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. El tratamiento combinado se debe utilizar en los pacientes con insuficiencia hepática grave únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo.

No se dispone de datos relativos al tratamiento combinado en pacientes con carcinoma endometrial e insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis inicial del tratamiento combinado 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 de lenvatinib es de 10 mg una vez al día. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente. El tratamiento combinado se debe utilizar en los pacientes con insuficiencia hepática grave únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con CDT e 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.

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

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con CCR e insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenvatinib con 5 mg de everolimus 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.

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad renal en los pacientes con carcinoma endometrial e insuficiencia renal leve o moderada.

En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenvatinib 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.

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

Población pediátrica: Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales (ver “Datos de seguridad preclínica”). 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.

Peso corporal inferior a 60 kg: No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de peso corporal. Se dispone de datos limitados en pacientes con CCR con un peso corporal inferior a 60 kg

Pacientes con un estado funcional alto según ECOG: No se ha evaluado el perfil riesgo/beneficio en pacientes con un estado funcional de 2 o mayor según ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group].

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Hipertensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento. La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que, si los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensivo durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han notificado complicaciones graves de hipertensión arterial no controlada, incluida la disección aórtica.

La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA (tensión arterial) elevada. La tensión arterial debe vigilarse tras una semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes.

La elección del tratamiento antihipertensivo debe personalizarse conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los sujetos previamente normotensos, se debe comenzar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe TA elevada.

En el caso de los pacientes que ya tomen medicación antihipertensiva, se puede aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo que tome, si procede, o se debe añadir uno o más antihipertensivos de una clase diferente del antihipertensivo que esté tomando.

Cuando sea necesario, el control de la hipertensión arterial debe realizarse conforme a las recomendaciones de la Tabla 5.

Tabla 5: Control recomendado de la hipertensión arterial

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica ≥ 140 mmHg hasta <160 mmHg o TA diastólica ≥ 90 mmHg hasta <100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre o Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento antihipertensivo adicional

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica ≥ 160 mmHg o TA diastólica ≥ 100 mmHg pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	1. Suspender la administración de lenvatinib 2. Cuando la TA sistólica sea ≤ 150 mmHg, la TA diastólica ≤ 95 mmHg y el paciente haya recibido una dosis estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere una actuación inmediata. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Proteinuria

Se han notificado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento. La proteinuria debe vigilarse periódicamente. Si se detecta proteinuria $\geq 2+$ en tira reactiva de orina, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Se debe suspender lenvatinib en caso de síndrome nefrótico.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes tras finalizar el tratamiento.

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

Disfunción e insuficiencia renal

Se han notificado casos de disfunción renal e insuficiencia renal en pacientes tratados con lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción renal o insuficiencia renal. Se debe tener cuidado en los pacientes que reciben medicamentos que actúan en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona debido a un posible mayor riesgo de insuficiencia renal aguda con el tratamiento combinado. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib se debe ajustar

Insuficiencia cardíaca

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

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

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

Hepatotoxicidad

En pacientes con CDT, las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en relación al uso de lenvatinib son: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina en sangre. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda (<1 %) en pacientes con CDT tratados con lenvatinib. En general, los casos de insuficiencia hepática fueron notificados en pacientes con enfermedades hepáticas metastásicas progresivas.

En estudios con pacientes con CHC tratados con lenvatinib se notificaron reacciones adversas relacionadas con el hígado que incluyeron encefalopatía hepática e insuficiencia hepática (incluidas reacciones mortales) con una frecuencia superior frente a los pacientes tratados con sorafenib. Los pacientes con deterioro hepático peor y/o carga de tumor hepático mayor en el inicio tendrán mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hepática e insuficiencia hepática.

Además, la encefalopatía hepática se produjo de forma más frecuente en pacientes de 75 años o más.

Aproximadamente, la mitad de los acontecimientos de insuficiencia hepática y un tercio de los acontecimientos de encefalopatía hepática se notificaron en pacientes con evolución de la enfermedad.

Los datos en pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) son muy limitados y, en la actualidad, no existen datos disponibles en pacientes con CHC con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Como lenvatinib se elimina de forma principal por metabolismo hepático, se espera un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Las pruebas de la función hepática se deben controlar antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, a posteriori, una vez al mes mientras dure el tratamiento. En pacientes con CHC se debe supervisar el empeoramiento de la función hepática que incluye la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Tromboembolismo arterial

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

Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido un tromboembolismo arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe interrumpir el tratamiento con lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.

Hemorragia

Han ocurrido casos de hemorragia grave asociada a los tumores, incluidos acontecimientos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con lenvatinib. 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). Se ha notificado un caso de hemorragia hepática de origen tumoral en un paciente con HCH.

En pacientes con cirrosis hepática, la detección de varices esofágicas y su posterior tratamiento se deben realizar, según la atención médica habitual, antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib.

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

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

Fístula no gastrointestinal

Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir tratamiento con lenvatinib. Se han observado 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. Se dispone de información limitada relativa al uso de la interrupción o reducción de la dosis en el tratamiento de otros acontecimientos, aunque en algunos casos se observó un empeoramiento y se debe tener precaución.

Al igual que otros agentes de la misma clase, lenvatinib puede afectar negativamente al proceso de curación de las heridas.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en pacientes tratados con lenvatinib que en pacientes tratados con placebo. Se deben vigilar los electrocardiogramas de todos los pacientes, prestando especial atención a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. En caso de desarrollar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms, se debe interrumpir el tratamiento con lenvatinib. Una vez la prolongación del intervalo QTc remita a <480 ms o al valor inicial, se debe reanudar lenvatinib a una dosis reducida.

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 aportar calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe interrumpir la administración o ajustar la dosis de lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

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

Se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe controlar la función tiroidea antes de iniciar el

tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el mismo. El hipotiroidismo se debe tratar de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroideo.

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

Diarrea

Se ha notificado con frecuencia casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente se produce en las primeras fases del tratamiento. 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.

Complicaciones en la curación de heridas

No se han efectuado estudios formales sobre el efecto de lenvatinib sobre la alteración de las heridas. Se ha informado de alteración de la cicatrización de las heridas en pacientes que recibían lenvatinib. Se debe considerar su suspensión temporal en pacientes que se sometan a una cirugía mayor. La experiencia clínica respecto del tiempo para reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor es limitada. Por tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor se debe basar en el criterio clínico para una cicatrización de las heridas adecuada.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con lenvatinib. Se notificaron algunos casos en pacientes que habían recibido previamente, o que estaban recibiendo de forma concomitante tratamiento con terapia ósea antirreabsortiva u otros inhibidores de la angiogénesis, como bevacizumab, inhibidores de las tirosina-quinasa (ITC) o los inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). Por tanto, se debe prestar atención especial cuando se utilice lenvatinib de manera simultánea o secuencial con la terapia antirreabsortiva u otros inhibidores de la angiogénesis.

Los procedimientos dentales invasivos constituyen un factor de riesgo

identificado. Antes de comenzar el tratamiento con lenvatinib, se debe considerar la realización de un examen dental y de un reconocimiento odontológico adecuado y preventivo. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

PRECAUCIONES

Poblaciones especiales

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

No hay datos relativos al uso de lenvatinib inmediatamente después de administrar sorafenib u otros tratamientos anticancerosos y puede existir un posible riesgo de toxicidades aditivas a menos que haya un periodo de reposo farmacológico adecuado entre los tratamientos. El período de reposo farmacológico mínimo en los ensayos clínicos fue de 4 semanas.

No se ha establecido la seguridad y efectividad de lenvatinib en pacientes pediátricos.

Interacciones

- 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

Sustratos de CYP3A4: 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.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de lenvatinib en mujeres embarazadas.

Lenvatinib fue embriotóxico y teratogénico cuando se administró a ratas y conejos. Debido a los posibles efectos sobre el feto, las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y durante al menos 30 días después de la última dosis.

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Datos de seguridad preclínica

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 (mg/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.

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

En la Tabla 6 se muestran las tasas de incidencia de las reacciones adversas observadas en base a información de dominio público.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 6: Tasa de incidencia de las reacciones adversadas observadas según información publicada.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías urinarias
	Poco frecuentes	Absceso perineal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia ^a , linfopenia ^a leucopenia ^a , neutropenia ^a
	Poco frecuentes	Infarto esplénico
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre
	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia ^b , hipercolesterolemia ^b , pérdida de peso, disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos, cefalea, disgeusia
	Frecuentes	Accidente cerebrovascular
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible, monoparesia, accidente isquémico transitorio
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto de miocardio ^{c,†} insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, disminución de la fracción de eyección
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia ^{d,†} , hipertensión arterial ^e , hipotensión arterial
	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disfonía
	Frecuentes	Embolia pulmonar [†]
	Poco frecuentes	Neumotórax
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, dolor abdominal y gastrointestinal ^f , vómitos, náuseas, inflamación bucal ^g , dolor bucal ^h , constipación dispepsia, sequedad bucal
	Frecuentes	Fístula anal, meteorismo, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa
	Poco frecuentes	Pancreatitis ^{i,†}
	No conocida	Colitis
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre ^j , hipoalbuminemia ^j , aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa,
	Frecuentes	Insuficiencia hepática ^{k,†} , encefalopatía

		hepática ^{l, †} , aumento de la fosfatasa alcalina sérica, función hepática anormal, aumento de la γ - glutamil-transferasa, colecistitis
	Poco frecuentes	Lesión hepatocelular/hepatitis ^m
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, rash cutáneo, alopecia
	Frecuentes	Hiperqueratosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Lumbalgia artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculo-esquelético
	Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria
	Frecuentes	Casos de insuficiencia renal, ^{n, †} disfunción renal, aumento de creatinina sérica, aumento de urea sérica
	Poco frecuentes	Síndrome nefrótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico, fiebre
	Frecuentes	Malestar
	Poco frecuentes	Retraso en la cicatrización de heridas
	No conocida	Fístula no gastrointestinal ^o ,

†: Incluye casos con desenlace mortal.

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 como: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma, hemorragia vaginal, hemorragia de varices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia de boca y hemorragia gastrointestinal superior.

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

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes ≥ 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 ≥ 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.

Sexo:

Las mujeres mostraron una mayor incidencia de hipertensión arterial (incluida la hipertensión arterial de grado 3 o 4), proteinuria, SEPP, fatiga, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y alopecia. Los hombres presentaron una mayor incidencia de disminución de la fracción de eyección, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, disfonía, disminución del peso y disminución del recuento de plaquetas. Se observaron acontecimientos de insuficiencia hepática solo en pacientes masculinos.

Raza:

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

Los pacientes asiáticos Con CHC 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 SEPP, 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:

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

Diabetes inicial:

Los pacientes con CCR y diabetes inicial presentaron una mayor incidencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia e insuficiencia renal aguda de grado 3 o 4.

Insuficiencia hepática:

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

Los pacientes con CHC y una puntuación Child Pugh (CP) inicial de 6 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:

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

Los pacientes con CHC e 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.

Los pacientes con CCR e insuficiencia renal inicial presentaron una mayor incidencia de fatiga de grado 3.

Pacientes con un peso corporal < 60 kg:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Síntomas y tratamiento

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 y 30 cápsulas duras.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 58.603

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

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

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

Fecha de última revisión: ___/___/___



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-10527554 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.19 11:20:39 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.19 11:20:39 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-10527554-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-10527554-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada LODATIR / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / LENVATINIB 4 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg) - 10 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg); aprobado por Certificado N° 58.603.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ASOFARMA S.A.I. y C., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada LODATIR / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / LENVATINIB 4 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg) - 10 mg (COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-40092822-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-40093157-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.603, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-10527554-APN-DGA#ANMAT

F1b

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.04.24 19:55:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 19:55:54 -03:00