



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1445-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 7 de Febrero de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000369-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000369-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. 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 LENVATIB 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 LABORATORIO VARIFARMA S.A.

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\_VERSION04.PDF / 0 - 16/01/2019 17:03:15, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 16/01/2019 17:03:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 16/01/2019 17:03:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 16/01/2019 17:03:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 16/01/2019 17:03:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 16/01/2019 17:03:15.

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 LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 16/01/2019 17:03:15 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. Inscribese 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° 1-0047-2000-000369-17-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.02.07 16:58:36 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.02.07 16:58:44 -0300

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

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

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

-Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo nuevamente.

-Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

-Este medicamento se le ha recetado a usted. No lo pase a otras personas. Puede dañarlos, incluso si los síntomas de enfermedad son iguales a los suyos.

-Si tiene efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Vea la sección 4.

#### **Qué es lo que contiene este prospecto:**

1. Qué es LENVATIB y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar LENVATIB
3. Cómo tomar LENVATIB
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar LENVATIB
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es LENVATIB y para qué se utiliza**

LENVATIB posee el principio activo Lenvatinib.

LENVATIB es un medicamento recetado que se usa para tratar ciertos tipos de cáncer.

Se utiliza para tratar el cáncer de tiroides progresivo o avanzado en adultos cuando el tratamiento con yodo radiactivo no ha ayudado a detener la enfermedad.

LENVATIB bloquea la acción de las proteínas llamadas receptores tirosina quinasa (RTKs), que están involucrados en el desarrollo de los vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes a las células y las ayudan a crecer. Estas proteínas pueden estar presentes en grandes cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, LENVATIB puede reducir la velocidad a la que se multiplican las células cancerosas y el tumor crece ayudando a cortar el suministro de sangre que el cáncer necesita.

#### **2. Qué necesita saber antes de tomar LENVATIB**

No tome LENVATIB:

- Si usted es alérgico al lenvatinib o a cualquier otro de los componentes de este medicamento (Ver sección 6)
- Si está amamantando (Ver sección Anticoncepción, embarazo y lactancia)

Antes de tomar LENVATIB, informe a su médico si usted:

- Presenta presión arterial alta
- Es una mujer en condiciones de quedar embarazada (Ver sección Anticoncepción, embarazo y lactancia)
- Presenta un historial de problemas cardíacos o accidentes cardiovasculares
- Presenta trastornos hepáticos o renales
- Ha sido sometido a alguna cirugía o radioterapia recientemente
- Es mayor de 75 años
- Pertenece a un grupo étnico que no sea blanco o asiático
- Pesa menos de 60 kg
- Presenta un historial de pasajes anormales (conocido como fistula) entre diferentes órganos del cuerpo o desde un órgano hacia la piel

Antes de comenzar a tomar LENVATIB su médico puede realizarle análisis sanguíneos, por ejemplo, para controlar la presión sanguínea y la función hepática y renal así como para controlar si usted presenta bajos niveles en sangre de sal y elevados niveles de hormona estimulante de la tiroides. Su médico le informará sobre los resultados obtenidos en los análisis y evaluará si usted puede tomar LENVATIB. Usted puede necesitar un tratamiento adicional con otro medicamento, tomar una dosis menor de LENVATIB, o tomar recaudos extra frente a un riesgo elevado de efectos adversos.

Si usted no está seguro consulte con su médico antes de tomar LENVATIB.

#### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de LENVATIB en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de LENVATIB en pacientes menores de 18 años de edad.

#### **Otros medicamentos y LENVATIB**

Informe a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Esto incluye preparado o medicamentos a base de hierbas sin recetas médicas.

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

Si usted está embarazada o amamantando o se encuentra en condiciones de quedar embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico para asesorarse antes de ingerir este medicamento.

Si usted pudiese llegar a quedar embarazada, use métodos anticonceptivos eficaces mientras esté bajo tratamiento con este medicamento y durante al menos hasta un mes más una vez concluido el mismo. Dado que se desconoce si LENVATIB puede reducir el efecto de los anticonceptivos orales, si éste es su método anticonceptivo habitual, usted debería utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional como ser el capuchón uterino o preservativo si mantiene relaciones sexuales durante el tratamiento con LENVATIB.

No tome LENVATIB si usted planea quedar embarazada durante el tratamiento. Esto puede dañar gravemente a su bebe.

Si usted queda embarazada mientras está bajo tratamiento con LENVATIB, comuníquese con su médico inmediatamente. Su médico le ayudará a decidir si debe continuar con el tratamiento.

No amamante si usted se encuentra bajo tratamiento con LENVATIB. Esto se debe a que el medicamento pasa a la leche materna y puede dañar gravemente al lactante.

### **Conducción y uso de máquinas**

LENVATIB puede presentar efectos adversos que afecten la capacidad para conducir o para manejar máquinas. Evite conducir o utilizar máquinas si usted se siente mareado o cansado.

### **3. Cómo tomar LENVATIB**

Siempre tome LENVATIB exactamente como su médico se lo ha indicado. Consulte a su médico si no está seguro.

#### **Cantidad a tomar**

La dosis recomendada de LENVATIB es generalmente de 24 mg por día (2 cápsulas de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg)

Si usted presenta trastornos hepáticos o renales graves, la dosis recomendada es de 14 mg diarios (1 cápsula de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg).

Su médico puede reducir su dosis si usted presenta efectos adversos.

#### **Como tomar el medicamento**

Usted puede tomar las cápsulas con o sin comida.

Trague las cápsulas enteras con agua.

Tome las cápsulas diariamente a aproximadamente la misma hora.

#### **Tiempo de toma de LENVATIB**

Por lo general usted va a continuar con la ingesta de este medicamento en tanto y en cuanto usted observe mejorías.

#### **Si toma una cantidad mayor de LENVATIB de la que debiera**

Si usted toma una dosis de LENVATIB mayor a la debida comuníquese de inmediato con su médico. Lleve el envase del producto con usted.

#### **Si usted se olvida de tomar LENVATIB**

No tome una dosis doble (dos dosis juntas al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.

Lo que usted deba hacer si olvidó tomar su dosis va a depender del tiempo que falta para la toma de su próxima dosis.

Si faltan 12 horas o más para su próxima dosis: tome la dosis olvidada ni bien se acuerde. Luego tome la próxima dosis en el horario correspondiente.

Si faltan menos de 12 horas para su próxima dosis: saltee la dosis olvidada. Luego tome la próxima dosis en el horario correspondiente.

### **4. Posibles efectos adversos**

Cómo todo medicamento, éste medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los tengan. LENVATIB puede causar efectos adversos graves.

**Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, usted puede requerir asistencia médica de urgencia:**

Puede sentir un costado de su cuerpo entumecido o débil, fuertes dolores de cabeza, convulsiones, confusión, dificultad para hablar, cambios en la visión y mareos: estos pueden ser

síntomas de un accidente cerebrovascular, sangrado cerebral, o algún efecto en su cerebro por un aumento severo en la presión sanguínea.

Puede sufrir dolor o presión en el pecho, dolores en brazos, espalda, cuello o mandíbula, con dificultades para respirar, un ritmo cardíaco acelerado o irregular, tos, presentar un color azulado en labios o dedos de las manos, cansancio severo: estos pueden ser síntomas de una insuficiencia cardíaca o un coágulo sanguíneo en pulmón.

Puede sufrir un fuerte dolor en el vientre (abdomen), este puede deberse a un orificio en la pared de su intestino o una fístula (un orificio en su intestino que se une con un pasaje en forma de tubo a otra parte de su cuerpo o a la piel).

Puede presentar deposiciones de color negro como alquitrán o con sangre o expectorar con sangre: estos pueden ser síntomas de un sangrado interno.

Puede presentar diarrea, sentirse y estar descompuesto: estos son efectos adversos muy comunes que pueden ser graves si causan una deshidratación que puede derivar en fallas renales. Su médico puede recetarle algún medicamento para reducir estos efectos adversos.

Comuníquese en forma inmediata con su médico si observa alguno de los efectos adversos descritos precedentemente.

**Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy comunes (puede afectar a 1 de cada 10 pacientes)**

- Presión sanguínea elevada o baja
- Pérdida de apetito o de peso
- Estar y sentirse descompuesto, constipación, diarrea, dolor abdominal, indigestión
- Mucho cansancio y debilidad
- Voz ronca
- Hinchazón de piernas
- Erupción
- Boca seca, áspera o inflamada, sensación de gusto raro.
- Dolor articular o muscular
- Sensación de mareo
- Pérdida de cabello
- Sangrado (con mayor frecuencia un sangrado de nariz, pero asimismo otro tipo de sangrado como ser sangre en la orina, hematomas, sangrado de encías o pared intestinal)
- Dificultad para dormir
- Cambios en los valores de proteínas en análisis de orina (elevados) e infecciones urinarios (aumento en la frecuencia de orinar y dolor al hacerlo)
- Dolor de cabeza y de espalda
- Enrojecimiento, molestia e inflamación de la piel en manos y pies (síndrome de mano-pie)
- Cambios en los niveles de potasio en análisis de sangre (bajos) y en los niveles de calcio (bajos)
- Bajo número de plaquetas en sangre que puede derivar en hematomas y dificultad para cicatrizar heridas.

**Comunes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- Pérdida de fluidos corporales (deshidratación)
- Palpitaciones

- Piel seca, engrosamiento y picazón de la piel
- Sensación de hinchazón o exceso de gases en el intestino
- Toroide hipoactiva (cansancio, aumento de peso, constipación, sensación de frío, piel seca)
- Trastornos cardíacos, coágulos sanguíneos en el pulmón (dificultad para respirar, dolor de pecho) o en otro órgano
- No sentirse bien
- Accidente cerebrovascular
- Fístula anal (un pequeño canal que se forma entre el ano y la piel circundante)
- Cambios en los resultados de análisis de sangre con relación al hígado, riñón, glóbulos blancos (bajos), niveles de magnesio y sodio en sangre (bajos), colesterol (alto) y hormona estimulante de la tiroides (alta)
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre con relación a la función renal y fallas renales

**Raros (puede afectar a 1 de cada 100 pacientes)**

- Infección dolorosa o irritación cerca del ano
- Un mini-accidente cerebrovascular
- Daño hepático
- Dolor fuerte en la parte superior izquierda del vientre (abdomen) que puede presentarse con fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos

**Desconocidos** (los siguientes efectos adversos han sido informados desde que comenzó a comercializarse lenvatinib, pero se desconoce la frecuencia con la que dichos efectos ocurran)

Otros tipos de fístulas (una conexión anormal entre diferentes órganos en el cuerpo o desde un órgano hacia la piel y una estructura subyacente como ser la garganta y la tráquea). Los síntomas dependerán del sitio en donde esté localizada la fístula.

Comuníquese con su médico si usted experimenta algún síntoma nuevo o inusual como ser tos al momento de tragar.

**Informe de efectos adversos**

Si tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico. Este incluye también cualquier efecto adverso que no figure en este prospecto. Usted también puede reportar efectos adversos directamente. Con este reporte usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“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”

**5. Cómo almacenar LENVATIB**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.



-No utilice LENVATIB después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase y el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Guarde este medicamento en su envase original.

-Las cápsulas que no va usar, no los ponga en aguas residuales o basura doméstica. Pregúntele a su médico como deshacerse del medicamento que no necesita. Esto lo ayudará a proteger el medio ambiente.

-Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Qué contiene LENVATIB

La sustancia activa es LENVATINIB. Cada cápsula contiene, según su presentación:

4 mg de Lenvatinib (Lenvatinib mesilato 4,90 mg)

10 mg de Lenvatinib (Lenvatinib Mesilato 12,25 mg)

Los demás componentes son: carbonato de calcio liviano, celulosa microcristalina pH 101, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol (polvo), talco USP.

La cápsula dura contiene: hipromelosa, carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio.

Presentación: envases conteniendo 30 cápsulas en blíster.

## MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK)

Directora Técnica: Silvina Gosis – F

Attestado Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322

  
anmat  
LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
CUIT 30682667709  
PRESIDENCIA

  
anmat



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

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

\*Equivale a 4 mg de Lenvatinib y 10 mg de Lenvatinib respectivamente.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE29

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 y 10 mg**  
**Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO****INDICACIONES****Carcinoma Diferenciado de Tiroides**

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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*****Propiedades farmacodinámicas***

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

**Eficacia clínica**



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

### *Cáncer diferenciado de tiroides refractario a yodo radioactivo*

El estudio SELECT fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio. "refractario al yodo radioactivo" se definió como una o más lesiones medibles bien sin absorción de yodo o con progresión pese al tratamiento con yodo radioactivo (RAI), o como presentar una actividad acumulada del RAI > 600 mCi o 22 GBq con la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica (Europa, Norteamérica y otra), antes del tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los pacientes podían haber recibido 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), y la edad ( $\leq 65$  años o  $> 65$  años). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la tasa global de respuesta y la supervivencia global. Los pacientes del grupo de placebo podían optar por recibir tratamiento con lenvatinib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad.

Los pacientes aptos con enfermedad medible según RECIST 1.1 fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 24 mg de lenvatinib una vez al día (n=261) o placebo (n=131). Al inicio del estudio, tanto los datos demográficos como las características de la enfermedad estaban muy equilibrados entre ambos grupos. De los 392 pacientes aleatorizados, un 76,3% no había recibido antes tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR, un 49,0% eran mujeres, un 49,7% eran europeos y la mediana de la edad era de 63 años. Desde un punto de vista histológico, un 66,1% tenía un diagnóstico confirmado de carcinoma papilar de tiroides y un 33,9% presentaba carcinoma folicular de tiroides con un 14,8% de células de Hürthle y un 3,8% de células claras. Las metástasis estaban presentes en un 99% de los pacientes: pulmonar en el 89,3%, de los ganglios linfáticos en el 51,5%, ósea en el 38,8%, hepática en el 18,1%, pleural en el 16,3% y cerebral en el 4,1%. La mayoría de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0, mientras que un 42,1% presentaba un estado de 1 y un 3,9% un estado superior a 1. La mediana de la actividad acumulada del RAI administrado antes de la inclusión en el estudio fue de 350 mCi (12,95 GBq).

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 y 10 mg**  
**Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SSP en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo ( $p < 0,0001$ ). El efecto positivo en la SSP se observó en todos los subgrupos de edad (por encima o por debajo de los 65 años), sexo, raza, subtipo histológico, región geográfica, así como en aquellos que recibieron 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR. Tras la confirmación de progresión de la enfermedad por parte de la revisión independiente, 109 (83,2%) pacientes aleatorizados a placebo fueron transferidos a recibir lenvatinib sin enmascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia.

La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa [RC] más respuesta parcial [RP]) por parte de la revisión radiológica independiente fue significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) en el grupo tratado con lenvatinib (64,8%) que en el grupo tratado con placebo (1,5%). En el grupo tratado con lenvatinib, cuatro (1,5%) pacientes obtuvieron una RC y 165 pacientes (63,2%) tuvieron una RP, mientras que ningún paciente tratado con placebo presentó una RC y 2 (1,5%) pacientes presentaron una RP.

La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 2,8 meses. La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva fue de 2,0 (IC del 95%: 1,9, 3,5) meses; sin embargo, de los pacientes que experimentaron una respuesta completa o parcial a lenvatinib, se observó que el 70,4% desarrolló la respuesta en los 30 días posteriores a la administración de la dosis de 24 mg.

El análisis de la supervivencia global fue confuso por el hecho de que a los pacientes tratados con placebo con progresión de la enfermedad confirmada se les brindó la oportunidad de recibir tratamiento con lenvatinib sin enmascaramiento. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre los grupos de tratamiento en el momento del análisis principal de la eficacia (HR=0,73; IC del 95%: 0,50-1,07,  $p=0,1032$ ). Ni el grupo de lenvatinib ni el grupo transferido de placebo alcanzó la mediana de SG.

**Tabla 1 - Resultados de la eficacia**

	<b>Lenvatinib N=261</b>	<b>Placebo N=131</b>
<b>Supervivencia sin progresión (SSP)<sup>a</sup></b>		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41,0)	113 (86,3)



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 99%) <sup>b,c</sup>	0,21 (0,14, 0,31)	
Valor de p <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Pacientes que recibieron 0 tratamientos previos dirigidos al VEGF/VEGFR (%)</b>	195 (74,7)	104 (79,4)
Número de progresiones o muerte	76	88
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18,7 (16,4, NE)	3,6 (2,1, 5,3)
Cociente de tasas instantáneas (HR)(IC del 95%) <sup>b,c</sup>	0,20 (0,14, 0,27)	
<b>Pacientes que recibieron 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR (%)</b>	66 (25,3)	27 (20,6)
Número de progresiones o muertes	31	25
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	15,1 (8,8, NE)	3,6 (1,9, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR)(IC del 95%) <sup>b,c</sup>	0,22 (0,12, 0,41)	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>a</sup></b>		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC del 95%)	(59,0, 70,5)	(0,0, 3,6)
Valor de p <sup>b</sup>	<0,0001	
Número de respuestas completas	4	0
Número de respuestas parciales	165	2
Mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva, <sup>d</sup> meses (IC del 95%)	2,0 (1,9, 3,5)	5,6 (1,8, 9,4)
Duración de la respuesta, <sup>d</sup> meses, mediana (IC del 95%)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22,0, NE)	NE (20,3, NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) <sup>b,e</sup>	0,73 (0,50, 1,07)	
Valor p <sup>b,e</sup>	0,1032	

IC: intervalo de confianza; NE= no estimable; SG= supervivencia global; SSP= supervivencia sin progresión; RPSFT= modelo Rank Preserving Structural Failure Time; VEGF/VEGFR=factor de crecimiento del endotelio vascular/receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

a: Estudio radiológico independiente

b: Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤65 años frente a >65 años) y tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1).

c: Estimado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

d: Estimado con el modelo de Kaplan-Meier; el IC del 95% se calculó aplicando un método de Brookmeyer y Crowley generalizado en pacientes con una mejor respuesta global de la respuesta completa o parcial

### Prolongación del intervalo QT

Una única dosis de 32 mg de lenvatinib no prolongó el intervalo QT/QTc según los resultados de un exhaustivo estudio del intervalo QT realizado en voluntarios sanos; sin embargo, se ha notificado prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en los pacientes tratados con lenvatinib que en aquellos tratados con placebo (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

### **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 se absorbe rápidamente tras la administración oral. El  $t_{m\acute{a}x}$  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  $\mu\text{g/ml}$ , mesilato). Lenvatinib se unió 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 a eritrocitos osciló entre el 0,589 y el 0,608 (0,1–10  $\mu\text{g/ml}$ , mesilato).

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 y 10 mg**  
**Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

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 ( $V_{d_{eq}}$ ) 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.

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 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 cisteiniglicina



**PROYECTO DE PROSPECTO**

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*

Para los siguientes transportadores, 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 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  $C_{máx}$ . 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 mercado 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).



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

### 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 compatibles formaron el grupo de control y recibieron una dosis de 10 mg. 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  $AUC_{0-t}$  y los datos del  $AUC_{0-inf}$  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 sección Posología y Forma 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  $AUC_{0-inf}$  fue del 101%, 90% y 122% de la normalidad en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los sujetos con insuficiencia renal. (Ver sección Posología y Forma 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 frente a otra) no tuvieron efectos significativos en la eliminación (Ver sección Posología y Forma de Administración).

#### *Población pediátrica*

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

No se han estudiado pacientes pediátricos.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

Posología

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.

Las cápsulas deben tomarse todos los días a la misma hora. Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente en el horario 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 (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ajuste de la dosis

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

En cuanto a las toxicidades asociadas a lenvatinib (ver tabla 2), tras la remisión/mejoría de una reacción adversa a grado 0-1 o valor inicial, se reanudará el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 3.

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).

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

**Tabla 2 -Reacciones adversas que requieren la modificación de la dosis de lenvatinib**

Reacción adversa	Gravedad	Medida	Reducir la dosis y reanudar lenvatinib
Hipertensión	Grado 3 (a pesar del tratamiento antihipertensor óptimo)	Interrumpir	Remite a grado 0, 1 o 2
	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 al valor inicial
	Grado 4*	Suspender	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o al

**PROYECTO DE PROSPECTO**

			valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
SEPR/SLPR	Cualquier grado	Interrumpir	Considerar 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 fístula GI	Grado 3	Interrumpir	Remite a grado 0-1 o valor inicial
	Grado 4	Suspender	No reanudar
Fístula no GI	Grado 4	Suspender	No reanudar
Prolongación del intervalo QT	>500 ms	Interrumpir	Remite a <480 ms o al 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)

**Tabla 3 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria de lenvatinib recomendada**

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



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

dosis	vía oral	
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral <sup>a</sup>	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 sobre las dosis inferiores a 10 mg.

Poblaciones especiales

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 (Ver sección Reacciones adversas). Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia renal o hepática grave (ver a continuación), deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg para que luego se pueda ajustar la dosis en función de la tolerabilidad individual de cada paciente.

*Pacientes con hipertensión arterial*

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe vigilarse periódicamente durante el tratamiento (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Consultar también la sección Reacciones adversas.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B 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. Consultar también la sección Reacciones adversas.

*Pacientes con insuficiencia renal*

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB**  
**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. Consultar también la sección de Reacciones adversas.

*Población de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivo de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes  $\geq 75$  años (Ver sección Reacciones adversas).

*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 sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años (Ver sección Propiedades Farmacodinámicas). No se dispone de datos.

*Raza*

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de raza (Ver sección Propiedades farmacocinéticas). Se dispone de datos limitados sobre su uso en pacientes que no sean de raza blanca o asiática (Ver sección Reacciones Adversas).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Fórmula.

Lactancia (Ver sección Fertilidad, Embarazo y lactancia).

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO****ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**Hipertensión arterial

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (Ver sección 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 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 4.

**Tabla 4 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 que todavía no se administre  o Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un



**PROYECTO DE PROSPECTO**

	tratamiento antihipertensivo adicional
TA sistólica $\geq 160$ mmHg o TA diastólica $\geq 100$ mmHg Pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suspender la administración de lenvatinib</li> <li>2. 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 (Ver sección Posología y forma de administración)</li> </ol>
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere una actuación inmediata. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento (Ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Actualmente se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos orales.

Proteinuria

Se han notificado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (Ver sección 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 sección 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 sección Reacciones adversas). El factor de riesgo principal identificado fué la deshidratación y/o hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el

**PROYECTO DE PROSPECTO**

riesgo de presentar disfunción renal o insuficiencia renal. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración)

Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib debe ajustarse (Ver sección 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 sección Reacciones adversas). 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 (Ver sección 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 sección 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 sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hipertensión arterial). En los pacientes con signos o síntomas de SEPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección 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 sección Reacciones adversas) en pacientes tratados con lenvatinib. Los casos de insuficiencia hepática fueron



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

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 sección Posología y forma de administración).

Si los pacientes presentan insuficiencia hepática grave, debe adjuntarse la dosis inicial de lenvatinib (Ver sección 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 sección Reacciones adversas). 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.

### 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 postcomercialización (Ver sección Reacciones adversas). En la vigilancia postcomercialización, 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

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

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 sección Posología y forma de administración).

Perforación gastrointestinal y formación de fístulas

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fístulas en pacientes tratados con lenvatinib (Ver sección 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 cirugías previas. En caso de una perforación gastrointestinal o fístula, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección 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 fístula 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 traquebronquial y con cualquier fístula de grado 4 (Ver sección Posología y forma de administración). Se dispone de información limitada relativa al uso de la interrupción o reducción de la dosis en el tratamiento de otros acontecimientos, aunque en algunos casos se observó un empeoramiento y se debe tener precaución. Al igual que otros agentes de la misma clase, lenvatinib puede afectar negativamente al proceso de curación de las heridas.

Prolongación del intervalo QT

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 sección Reacciones adversas). Se deben vigilar los electrocardiogramas de todos los pacientes, prestando especial atención a aquellos con síndrome del QT largo



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

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 sección Reacciones adversas). 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 el tratamiento supresor exógeno del TSH (Ver sección Reacciones adversas). 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 sección Reacciones adversas). Se debe iniciar el tratamiento médico inmediato de la diarrea



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

para evitar la deshidratación. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea de grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico.

### Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

La incidencia de eventos de tipo EPI informados con lenvatinib fue baja: en el conjunto aleatorizado de CDT con lenvatinib 2 (0,8%) para la neumonitis y 1 (0,4%) para la infiltración pulmonar; no se han reportado casos con placebo. Las incidencias en el conjunto de CDT para lenvatinib y no CDT fueron similares. En la indicación CDT, los eventos fueron de grado 1 o 2; Se informó un evento de 1er grado 3 con lenvatinib en una indicación sin CDT.

### 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 sección Reacciones adversas).

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 período de reposo farmacológico adecuado entre los tratamientos. El período de reposo farmacológico mínimo en los ensayos clínicos fué de 4 semanas.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se observaron también concentraciones elevadas de transaminasas asociadas a signos de hepatotoxicidad en ratas, perros y macacos. Estos cambios toxicológicos fueron



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

reversibles al final de un período de recuperación de 4 semanas en todas las especies de animales analizadas.

### Genotoxicidad

Lenvatinib no fué 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 período 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

La mortalidad fué la toxicidad limitante de la dosis en las ratas jóvenes a las que se inició la administración de lenvatinib al 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.



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

La toxicidad de lenvatinib fué 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.

### **Interacción 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

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

##### *Anticonceptivos orales*

Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera (Ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia)

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil



**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

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. 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 fué embriotóxico y teratogénico cuando se administró a ratas y conejos (Ver sección 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 sección 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 sección Contraindicaciones).

**Fertilidad**

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

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

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB**  
**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 eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (32,7%). La hipertensión arterial y la proteinuria tienden a ocurrir al principio del tratamiento con lenvatinib (Ver sección Reacciones adversas). 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 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 disminución del apetito. Las reacciones adversas que con más frecuencia provocaron la suspensión de lenvatinib fueron: proteinuria, astenia, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diarrea y embolia pulmonar.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 se muestran las categorías de frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 y 10 mg  
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

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

**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en los pacientes de ensayos clínicos**

Sistema de clasificación de órganos (Terminología del MedDRA*)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias		Absceso perineal	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Linfopenia <sup>a</sup>	Infarto esplénico	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre <sup>‡</sup>		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia <sup>‡</sup> Hipopotasemia Pérdida de peso Disminución del apetito	Deshidratación Hipomagnesemia <sup>b</sup> Hipercolesterolemia <sup>b</sup>		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Disgeusia	Accidente cerebrovascular	Síndrome de encefalopatía posterior reversible Monoparesia Accidente isquémico transitorio	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio <sup>c,†</sup> Insuficiencia cardíaca		

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 y 10 mg**  
**Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

		Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección		
Trastornos vasculares	Hemorragia <sup>d, †, ‡</sup> Hipertensión arterial <sup>e, †</sup> Hipotensión arterial			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Embolia pulmonar <sup>†</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal y gastrointestinal <sup>f</sup> Vómitos Náuseas Inflamación bucal <sup>g</sup> Dolor bucal <sup>h</sup> Estreñimiento Dispepsia Sequedad de boca	Fístula anal Meteorismo Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la aspartato aminotransferasa <sup>†</sup> Hipoalbuminemia <sup>†</sup> Aumento de la alanina aminotransferada <sup>†</sup> Aumento de la fosfatasa alcalina sérica Función hepática anormal Aumento de la y-glutamyl-transferasa Aumento de la bilirrubina sérica <sup>†</sup>	Lesión hepatocelular/ hepatitis <sup>i</sup>	



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

		Colecistitis		
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 <sup>†</sup>	Casos de insuficiencia renal <sup>i,†</sup> Disfunción renal Aumento de creatinina sérica Aumento de urea sérica		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia Edema periférico	Malestar		Fístula no gastrointestinal <sup>k</sup>

\*: Versión 16.1 del diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (MEdDRA). Los términos preferidos han sido reasignados a la clase de órganos o sistema más relevantes para el órgano diana.

<sup>†</sup>: Incluye casos con un desenlace mortal.

<sup>‡</sup>: Ver sección Reacciones adversas, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para una explicación más detallada.

Se han combinado los siguientes términos:

<sup>a</sup>: La trombocitopenia incluye: trombocitopenia y disminución de la cifra de trombocitos. La linfopenia incluye: linfopenia y disminución de la cifra de linfocitos.

<sup>b</sup>: 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.

<sup>c</sup>: El infarto de miocardio incluye: infarto de miocardio e infarto de miocardio agudo.

<sup>d</sup>: La hemorragia incluye: epistaxis, hemoptisis, hematuria, contusión, hematoquecia, sangrado gingival, petequias, hemorragia pulmonar, hemorragia rectal, sangre en la orina, hematoma, hemorragia vaginal, hemorragia conjuntival, hemorragia hemorroidal, hemorragia intracraneal de origen tumoral,



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

hemorragia laríngea, equimosis, propensión a hematomas, hemorragia postquirúrgica, púrpura, hemorragia en la piel, aneurisma roto, hemorragia arterial, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, gastroduodenitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia, ictus hemorrágico, melena, metrorragia, sangrado en el lecho ungueal, hemorragia pleural, hemorragia postmenopáusica, proctitis hemorrágica, hematoma renal, hemorragia esplénica, hemorragia lineal subungueal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia traqueal, hemorragia tumoral.

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

<sup>f</sup>: 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.

<sup>g</sup>: La inflamación bucal incluye: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal y mucositis.

<sup>h</sup>: El dolor bucal incluye: dolor bucal, glosodinia y dolor bucofaríngeo.

<sup>i</sup>: La lesión hepatocelular y la hepatitis incluyen: lesión hepática medicamentosa, esteatosis hepática y lesión hepática colestásica.

<sup>j</sup>: Los casos de insuficiencia renal incluyen: insuficiencia prerrenal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda y necrosis tubular renal.

<sup>k</sup>: La fístula no gastrointestinal incluye casos de fístulas que se producen fuera del estómago y de los intestinos, tales como fístulas traqueales, traqueo-esofágicas, esofágicas, cutáneas y fístulas en el aparato genital femenino.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Hipertensión arterial (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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 fué 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% de los pacientes, respectivamente. La hipertensión arterial condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el 1,1% de los pacientes.

#### *Proteinuria (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), se notificó proteinuria en el 33,7% de los pacientes tratados con lenvatinib y el 3,1% de

**PROYECTO DE PROSPECTO**

los pacientes del grupo tratado con placebo. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fué 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.

*Disfunción e insuficiencia renal (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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% fué de grado  $\geq 3$ ).

*Disfunción cardíaca (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

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

*Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), se produjo un caso de SEPR (grado 2) en el grupo tratado con lenvatinib y ningún caso en el grupo de placebo.

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se produjeron 4 casos (0,3%) de SEPR (el 0,3% fué de grado 3 o 4), remitiendo todos ellos tras el tratamiento y/o la interrupción de la dosis, o la suspensión definitiva.

*Hepatotoxicidad) (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 y 10 mg**  
**Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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 fué 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 sin metástasis hepática. Se notificó también un caso de hepatitis aguda en un paciente sin metástasis hepática.

*Tromboembolias arteriales (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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.

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se produjeron 5 casos (0,4%) de tromboembolia arterial (3 casos de infarto de miocardio y 2 casos de accidente cerebrovascular) con un desenlace mortal.

*Hemorragia (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), se notificó hemorragia en el 34,9% (el 1,9% fué de grado  $\geq 3$ ) de los pacientes tratados con lenvatinib frente al 18,3% (el 3,1% fué de grado  $\geq 3$ ) de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones cuya incidencia en el grupo tratado con lenvatinib fué como mínimo un 0,75% mayor a la incidencia observada en el grupo de placebo fueron: epistaxis (11,9%), hematuria (6,5%), contusión (4,6%), sangrado gingival (2,3%),



**PROYECTO DE PROSPECTO**

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 fué 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).

De entre los 1166 pacientes tratados con lenvatinib, se notificó hemorragia de grado 3 o mayor en el 2% de los pacientes, 3 pacientes (0,3%) presentaron una hemorragia de grado 4 y 5 pacientes (0,4%) presentaron una reacción de grado 5, que incluyo hemorragia arterial, ictus hemorrágica, hemorragia intracraneal de origen tumoral, hemoptisis y hemorragia tumoral.

*Hipocalcemia (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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 fué 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 definitiva.

*Perforación gastrointestinal y formación de fístulas (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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.



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

*Fístulas no gastrointestinales (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

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 (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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 fué del 2% en los pacientes tratados con lenvatinib en comparación con ningún caso en el grupo de placebo.

*Aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)/ Disfunción tiroidea*

En el ensayo pivotal de fase 3 SELECT (Ver sección Propiedades farmacodinámicas), 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.

*Diarrea (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)*

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

Población pediátrica



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

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

### Otras poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Sexo*

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

#### *Raza*

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.

#### *Hipertensión arterial inicial*

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, hipertensión arterial, embolia pulmonar, derrame pleural maligno, fibrilación atrial y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómitos).

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Insuficiencia renal*

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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.

*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.

**SOBREDOSIS**

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

Síntomas y tratamiento

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

**CONSERVACIÓN**

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

**PRESENTACIONES**

LENVATIB/LENVATINIB 4 y 10 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blíster

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Elaborado en:

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar  
Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

  
**anmat**  
GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322

  
**anmat**  
LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
CUIT 30682667709  
PRESIDENCIA

  
**anmat**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 mg**  
**Cápsulas duras**

**PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO**

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 mg**  
**Cápsulas duras**

Envases conteniendo 30 cápsulas duras.

Lote

Vencimiento

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**



  
anmat  
GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322

  
anmat  
LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
CUIT 30682667709  
PRESIDENCIA

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**LENVATIB**  
**LENVATINIB 10 mg**  
**Cápsulas duras**

**PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO**

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 10 mg**  
**Cápsulas duras**

Envases conteniendo 30 cápsulas duras.

Lote

Vencimiento

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**



  
**anmat**  
GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322

  
**anmat**  
LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
CUIT 30682667709  
PRESIDENCIA

  
**anmat**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB  
LENVATINIB 4 mg  
Cápsulas duras****PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO****LENVATIB  
LENVATINIB 4 mg  
Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

<b>Cada cápsula contiene:</b>	<b>LENVATIB 4</b>
Lenvatinib mesilato	4,900 mg
Carbonato de Calcio Liviano	33,600 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	40,908 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,560 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,240 mg
hidroxipropilcelulosa de Baja Sustitución	5,600 mg
Manitol (Polvo)	15,232 mg
Talco USP	8,960 mg
Hipromelosa	34,882 mg
Carragenina	0,317 mg
Cloruro de potasio	0,141 mg
Dióxido de Titanio	0,760 mg





**LENVATIB**  
**LENVATINIB 4 mg**  
**Cápsulas duras**

**PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO**

**CONSERVACIÓN**

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

**PRESENTACIÓN**

LENVATIB/LENVATINIB 4 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blister

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Lote  
Vencimiento



**Elaborado en:**

LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
CUIT 30682667709  
PRESIDENCIA

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



GOSIS Silvina Ana  
CUIL 27179981322



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad





**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 10 mg**  
**Cápsulas duras**

**PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO**

**LENVATIB**  
**LENVATINIB 10 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

<b>Cada cápsula contiene:</b>	<b>LENVATIB 10</b>
Lenvatinib mesilato	12,250 mg
Carbonato de Calcio Liviano	84,000 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	102,270 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,400 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,600 mg
hidroxipropilcelulosa de Baja Sustitución	14,000 mg
Manitol (Polvo)	38,080 mg
Talco USP	22,400 mg
Hipromelosa	66,092 mg
Carragenina	0,601 mg
Cloruro de potasio	0,267 mg
Dióxido de Titanio	1,440 mg



**LENVATIB**  
**LENVATINIB 10 mg**  
**Cápsulas duras**

**PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO**

**CONSERVACIÓN**

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

**PRESENTACIÓN**

LENVATIB/LENVATINIB 10 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blister

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Lote  
Vencimiento

**Elaborado en:**

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**



**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**  
CUIT 30682667709  
PRESIDENCIA

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**GOSIS Silvina Ana**  
CUIL 27179981322



**VARIFARMA**  
Compromiso con la calidad



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

8 de febrero de 2019

**DISPOSICIÓN N° 1445**

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

**CERTIFICADO N° 58904****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000369-17-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
LENVATINIB 4 mg COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg - CAPSULA DURA	655255
LENVATINIB 10 mg COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg - CAPSULA DURA	655268



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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

Página 1 de 1



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 07 DE FEBRERO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 1445**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58904**

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: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LENVATIB

Nombre Genérico (IFA/s): LENVATINIB

Concentración: 4 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 4 mg COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CARBONATO DE CALCIO LIVIANO 33,6 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 40,908 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,56 mg POLVO
HIDROXIPROPILCELULOSA 2,24 mg POLVO
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 5,6 mg POLVO
MANITOL 15,232 mg POLVO
TALCO 8,96 mg POLVO
HIPROMELOSA 34,882 mg CÁPSULA
CARRAGENINA 0,317 mg CÁPSULA
CLORURO DE POTASIO 0,141 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,76 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: BLÍSTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS DURAS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C. EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE29

Acción terapéutica: Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma Diferenciado de Tiroides Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI).

### 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
LABORATORIO VARIFARMA S.A	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LENVATIB

Nombre Genérico (IFA/s): LENVATINIB

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

LENVATINIB 10 mg COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg

**Excipiente (s)**

HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 14 mg POLVO  
 MANITOL 38,08 mg POLVO  
 TALCO 22,4 mg POLVO  
 HIPROMELOSA 66,092 mg CÁPSULA  
 CARRAGENINA 0,601 mg CÁPSULA  
 CLORURO DE POTASIO 0,267 mg CÁPSULA  
 DIOXIDO DE TITANIO 1,44 mg CÁPSULA  
 CARBONATO DE CALCIO LIVIANO 84 mg POLVO  
 CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 102,27 mg POLVO  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,4 mg POLVO  
 HIDROXIPROPILCELULOSA 5,6 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: BLÍSTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS 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



Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C. EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

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: Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma Diferenciado de Tiroides Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI).

### 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
LABORATORIO VARIFARMA S.A	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000369-17-3



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

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

