



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

Disposición

Número: DI-2018-2087-APN-ANMAT#MSYDS

**CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 28 de Noviembre de 2018**

Referencia: 1-0047-2000-000388-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000388-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 LENVATER® 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2018 11:25:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2018 11:25:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 16/08/2018 11:25:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 28/09/2018 08:17:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/08/2018 11:25:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 16/08/2018 11:25:04.

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

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 - 16/08/2018 11:25:04 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000388-17-1

Digitally signed by CHALE Carlos Alberto
Date: 2016.11.20 16:57:16 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 -
GSE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GSE, o=AR,
ou=COMISION DE REPRESENTACION, cn=SECRETARIA DE
COORDINACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUY
397617264
Date: 2016.11.20 16:57:21 -0500



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

LENVATER®
LENVATINIB 4 mg y 10 mg
Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de LENVATER® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO**.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es LENVATER® y para qué se utiliza?

LENVATER® es un medicamento que contiene el principio activo Lenvatinib. **LENVATER®** se utiliza para tratar el Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT), un tipo de cáncer de tiroides avanzado que ya no se puede tratar con yodo radioactivo.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar LENVATER®?

No utilice LENVATER®:

- Si es alérgico a Lenvatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7)

Advertencias y precauciones

Consúltelo a su médico antes de empezar a tomar **LENVATER®** si:

- Tiene tensión arterial alta.
- Tiene problemas cardíacos.
- Tiene antecedentes de coágulos sanguíneos en las arterias, incluidos accidente cerebrovascular, paro cardíaco o cambios en la visión.
- Tiene o ha tenido problemas hepáticos o renales.
- Tiene antecedentes de perforación en el estómago o intestino, o una conexión anormal entre dos partes del tracto gastrointestinal (fístula).
- Tiene dolores de cabeza, convulsiones o problemas en la visión.
- Tiene problemas de sangrado.

Uso de LENVATER® en niños

Se desconoce si **LENVATER®** es seguro y eficaz en niños.

Uso de LENVATER® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos a base de hierbas, medicamentos de venta libre y vitaminas.



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. **LENVATER®** puede causar daño a su bebé en gestación.

- En caso de poder quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con **LENVATER®** y hasta 2 semanas después de la última dosis de este medicamento. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos que puede utilizar durante este tiempo.
- No tome **LENVATER®** si está pensando en quedar embarazada durante el tratamiento, ya que puede dañar gravemente a su bebé.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con **LENVATER®**, consulte a su médico inmediatamente.
- No amamante durante el tratamiento con **LENVATER®**, ya que se desconoce si **LENVATER®** pasa a la leche materna. Si está amamantando, su médico le indicará si debe interrumpir la lactancia o el tratamiento con **LENVATER®**.

3. ¿Cómo utilizar LENVATER®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico le indicará la cantidad que debe tomar de **LENVATER®** y cuándo hacerlo.

Su médico puede modificar la dosis durante el tratamiento, suspender el tratamiento por algún tiempo o interrumpir por completo el tratamiento con **LENVATER®** en caso de que experimente algún efecto secundario.

¿Cómo tomar LENVATER®?

Tome **LENVATER®** una vez al día a la misma hora, con o sin alimentos.

Si no puede tragar las cápsulas enteras de **LENVATER®** con agua:

- Coloque una cucharada con agua o jugo de manzana en un vaso pequeño.
- Coloque las cápsulas de **LENVATER®** en el vaso sin romperlas ni triturarlas.
- Deje las cápsulas en el líquido por 10 minutos.
- Mezcle el contenido del vaso por 3 minutos.
- Beba la mezcla. Después de beberla, enjuague el vaso con una pequeña cantidad de agua o jugo de manzana adicional y trague el líquido.

Si toma más LENVATER® del que debe

Si ha tomado más **LENVATER®** del que debe, contacte a su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano.

Si olvidó tomar LENVATER®

Si olvida tomar una dosis de **LENVATER®**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si debe tomar la próxima dosis dentro de las siguientes 12 horas, omita la dosis olvidada y tome la próxima dosis en el horario habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de LENVATER®?



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Al igual que todos los medicamentos, **LENVATER®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

LENVATER® puede provocar los siguientes efectos adversos:

- **Tensión arterial alta (hipertensión):** La tensión arterial alta es un efecto adverso frecuente de **LENVATER®** y puede ser grave. Su tensión arterial debe ser controlada antes de comenzar a tomar **LENVATER®**, y de manera regular durante el tratamiento. Si presenta problemas con la tensión arterial, su médico le puede recetar algún medicamento para tratarla, reducir la dosis o suspender el tratamiento con **LENVATER®**.
- **Problemas cardíacos:** Consúltelo a su médico de inmediato en caso de tener algún síntoma de problemas cardíacos, como falta de aire o hinchazón de los pies y tobillos.
- **Problemas con coágulos sanguíneos en sus vasos sanguíneos (arterias):** Busque asistencia médica de inmediato, en caso de tener alguno de los siguientes síntomas:
 - Presión o dolor intenso en el pecho.
 - Dolor en brazos, espalda, cuello o mandíbula.
 - Falta de aire.
 - Debilidad o entumecimiento de un lado del cuerpo.
 - Dificultad para hablar.
 - Dolor de cabeza intenso y repentino.
 - Cambios repentinos en la visión.
- **Problemas hepáticos:** **LENVATER®** puede causar problemas hepáticos que pueden derivar en insuficiencia hepática y muerte. Su médico monitoreará la función de su hígado antes y durante el tratamiento con **LENVATER®**. Informe inmediatamente a su médico en caso de tener alguno de los siguientes síntomas:
 - Coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia).
 - Orina de color oscura.
 - Heces de color claro.
- **Aumento de proteínas en la orina (proteinuria):** La proteinuria es un efecto adverso frecuente de **LENVATER®** y puede ser grave. Su médico controlará si tiene proteínas en orina antes y durante el tratamiento con **LENVATER®**. Si presenta proteína en la orina, su médico puede reducir la dosis o suspender el tratamiento con **LENVATER®**.
- **Diarrea:** La diarrea es un efecto adverso frecuente de **LENVATER®** y puede ser grave. En caso de tener diarrea, consulte a su médico acerca de los medicamentos que puede tomar para tratarla. Es importante que beba más agua de lo habitual mientras dure la diarrea. Si no puede beber demasiado líquido y no puede controlar la diarrea, comuníquese con su médico o acuda a la sala de emergencias.
- **Problemas renales:** Han ocurrido casos de insuficiencia renal con el tratamiento de **LENVATER®**. Su médico le realizará análisis de sangre de forma regular para controlar sus riñones.
- **Perforación del estómago o intestinos o conexión anormal entre dos partes del tracto gastrointestinal (fístula):** En caso de experimentar dolor estomacal (abdominal) intenso, busque asistencia médica de inmediato.
- **Cambios en la actividad eléctrica de su corazón (prolongación del intervalo QT):** La prolongación del intervalo QT puede provocar latidos cardíacos irregulares que pueden ser potencialmente mortales. Su médico le realizará análisis de sangre durante el tratamiento con **LENVATER®** para controlar los niveles de potasio.



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

magnesio y calcio en la sangre, y monitoreará la actividad eléctrica del corazón mediante un ECG.

- **Niveles bajo de calcio en sangre (hipocalcemia):** Su médico controlará sus niveles de calcio en sangre durante el tratamiento con **LENVATER®**.
- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):** Comuníquese con su médico de inmediato si presenta: dolor de cabeza intenso, convulsiones, debilidad, confusión, o ceguera o cambios en la visión.
- **Sangrado:** **LENVATER®** puede causar problemas graves de sangrado que pueden derivar en la muerte. Comuníquese con su médico si presenta signos o síntomas de sangrado durante el tratamiento con **LENVATER®**, incluyendo los siguientes:
 - sangrado de nariz intenso y persistente
 - tos con expectoración de sangre o coágulos sanguíneos
 - vómitos con sangre
 - nueva aparición de sangrado vaginal o sangrado intenso
 - materia fecal negra (como el alquitrán) o con sangre
- **Cambios en los niveles de hormonas tiroideas:** Cuando toma **LENVATER®**, puede experimentar cambios en los niveles de hormonas tiroideas. Durante el tratamiento con **LENVATER®**, su médico puede necesitar modificarle la dosis del medicamento que toma para la tiroides. Su médico controlará sus niveles de hormonas tiroideas todos los meses durante el tratamiento con **LENVATER®**.

En los pacientes tratados de Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT), los efectos adversos más frecuentes de **LENVATER® incluyen:**

- Cansancio
- Dolor en articulaciones y músculos
- Pérdida de peso
- Llagas en la boca
- Vómitos
- Dolor estomacal (abdominal)
- Disminución del apetito
- Náuseas
- Dolor de cabeza
- Erupción, enrojecimiento, picazón o descamación de la piel en manos y pies
- Ronquera

LENVATER® puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. En caso de tener alguna duda al respecto, consulte a su médico.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de **LENVATER®**.

Si tiene efectos adversos, consulte a su médico, incluido cualquier posible efecto adverso que no se haya mencionado en esta guía.

S. Sobredosificación con **LENVATER®**

No hay un antídoto específico para la sobredosis de Lenvatinib.

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

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



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de LENVATER®

Conserve **LENVATER®** a temperatura ambiente menor a 25°C.

7. Información adicional de LENVATER®

Composición de LENVATER®

- El principio activo es Lenvatinib (como mesilato) 4 mg o 10 mg.
- Los demás componentes son de **LENVATER® 4mg**: Celulosa microcristalina, Manitol, Carbonato de calcio, Talco, Carragenina, Cloruro de potasio, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua.
- Los demás componentes son de **LENVATER® 10mg**: Celulosa microcristalina, Manitol, Carbonato de calcio, Talco, Carragenina, Cloruro de potasio, Óxido de hierro rojo (C177491), Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua.

Presentación de LENVATER®

LENVATER®/ Lenvatinib 4 mg: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas duras.

LENVATER®/ Lenvatinib 10 mg: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas duras.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, Interno 273, email: infofv@tuteur.com.ar o 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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



firmado
Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

LENVATER®
LENVATINIB 4 mg y 10 mg
Cápsulas Duras

Ventà bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **LENVATER® 4 mg** contiene: Lenvatinib (como mesilato) 4 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Manitol, Carbonato de calcio, Talco, Carragenina, Cloruro de potasio, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua.

Cada cápsula dura de **LENVATER® 10 mg** contiene: Lenvatinib (como mesilato) 10 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Manitol, Carbonato de calcio, Talco, Carragenina, Cloruro de potasio, Óxido de hierro rojo (CI77491), Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE29

INDICACIONES

Cáncer diferenciado de tiroides

LENVATER® está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al yodo radioactivo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina quinasa (RTK) que inhibe la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4). También inhibe otros RTK involucrados en la angiogénesis patogénica, crecimiento tumoral y progresión del cáncer, incluidos los receptores del factor de crecimiento fibroblásticos (FGF), FGFR1, 2, 3 y 4; el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), PDGFR α , KIT y RET. La combinación de Lenvatinib y everolimus evidenció un aumento de la actividad antitumoral y antiangiogénica demostrada mediante la disminución en la proliferación celular endotelial humana, la formación tubular, la señalización de VEGF *in vitro* y el volumen del tumor en modelos de xenoinjertos en ratones de cáncer de células renales humanas mayores que cada fármaco administrado solo.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Una dosis única de 32 mg (1,3 veces la dosis diaria recomendada) de Lenvatinib no prolongó el intervalo QT/QTc según un estudio exhaustivo del intervalo QT realizado en sujetos sanos. Sin embargo, se observó una prolongación del intervalo QT en estudios clínicos (ver **ADVERTENCIAS**).

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer Diferenciado de Tiroides

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado (2:1), controlado con placebo en 392 pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario a yodo radioactivo y con evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos a la aleatorización, confirmado mediante revisión radiológica independiente. Refractario al yodo radioactivo fue definido como una o más lesiones medibles sin captación de yodo en la tomografía, como captación de yodo con progresión en los 12 meses de la terapia RAI o como presentar una actividad RAI acumulada > 600 mCi (22 GBq) con la última dosis administrada al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 24 mg de



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Lenvatinib una vez al día (n=261) o placebo (n=131) hasta progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica, la terapia previa dirigida a VEGF/ VEGFR y la edad. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente bajo ciego mediante los criterios RECIST 1.1. Se requirió una confirmación de la revisión independiente sobre la progresión de la enfermedad antes del retiro del paciente de la fase de aleatorización del estudio. Otras medidas de resultados de eficacia incluyeron la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y la Sobrevida Global (SG). Los pacientes del grupo de placebo podían recibir tratamiento con Lenvatinib tras la confirmación de la revisión independiente de progresión de la enfermedad.

De los 392 pacientes aleatorizados, 51% era de sexo masculino, la edad promedio era 63 años, 40% eran mayores de 65 años, 79% era de raza blanca, 54% presentaba actividad ECOG de 0 y 24% había recibido una terapia previa dirigida a VEGF/ VEGFR. Presentaron metástasis 99% de los pacientes: 89% en pulmones, 52% en ganglios linfáticos, 39% en huesos, 18% en hígado y 4% en cerebro. Los diagnósticos histológicos fueron cáncer papilar de tiroides (66%) y cáncer folicular de tiroides (34%); de aquellos con histología folicular, 44% presentó células de Hürthle y 11% presentó subtipos de células claras. En el grupo de Lenvatinib, el 67 % de los pacientes no demostró captación de yodo en cualquier tomografía con yodo radioactivo comparado al 77% en el grupo de placebo. Asimismo, 59% de los pacientes en el grupo de Lenvatinib y 61% de los pacientes en el grupo de placebo progresaron, según RECIST 1.1, dentro de los 12 meses de la terapia previa con ¹³¹I; el 19,2% de los pacientes en el grupo de Lenvatinib y 17,6% de los pacientes en el grupo placebo recibieron actividad acumulativa previa > 600 mCi o 22 GBq de ¹³¹I, con la última dosis administrada al menos 6 meses antes del ingreso en el estudio. La mediana de la actividad RAI acumulada administrado antes de la inclusión en el estudio fue 350 mCi (12,95 GBq).

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de SLP en pacientes tratados con Lenvatinib comparado con aquellos que recibían placebo (ver Tabla 1 y Figura 1). Tras la confirmación de progresión, 109 (83%) pacientes que habían sido asignados aleatoriamente a recibir placebo pasaron a recibir Lenvatinib de modo abierto.

Tabla 1: Resultados de eficacia para el Estudio 1

	Lenvatinib N= 261	Placebo N= 131
Sobrevida Libre de Progresión^a		
Cantidad (%) de eventos	107 (41)	113 (86)
Progresión de la enfermedad	93 (36)	109 (83)
Muerte	14 (5)	4 (3)
Mediana de SLP en meses (IC 95%)	18,3 (15,1- NE)	3,6 (2,2- 3,7)
Cociente de riesgo (IC 95%) ^b	0,21 (0,16- 0,28)	
Valor de p ^c	<0,001	
Tasa de Respuesta Objetiva^a		
Tasa de respuesta objetiva	65%	2%
(IC 95%)	(59- 71%)	(0- 4%)
Respuesta completa	2%	0%
Respuesta parcial	63%	2%
Valor de p ^d	<0,001	
Sobrevida global^a		
Cantidad de muertes (%)	71 (27)	47 (36)
Mediana de SG en meses (IC 95%)	NE (22,1- NE)	NE (20,3- NE)
Cociente de riesgo (IC 95%) ^b	0,73 (0,50- 1,07)	
Valor de p	0,10	

^a Revisión radiológica independiente.

^b Estimado con el modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado por región (Europa frente a América del Norte frente a otro), grupo etario (≤65 años frente a >65 años) y terapia previa dirigida a VEGF/ VEGFR (0 frente a 1).

^c Prueba de rango logarítmico estratificada por región (Europa frente a América del Norte frente a otro), grupo etario (≤65 años frente a >65 años), y terapia previa dirigida a VEGF/ VEGFR (0 frente a 1).



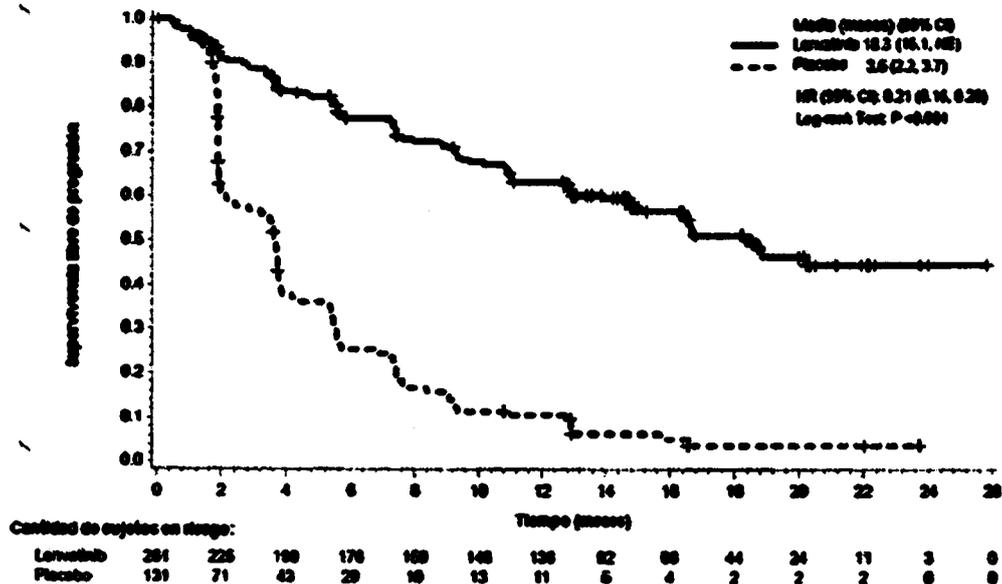
LENVATER®

Lenvatinib 4 mg y 10mg

Cápsulas Duras

- Prueba de chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.
- NE= No estimable

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión (Estudio 1)



FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración oral de Lenvatinib, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) fue de 1 a 4 horas. La administración con alimentos no afectó el grado de absorción; sin embargo, redujo la tasa de absorción y demoró la media del $T_{máx}$ de 2 a 4 horas.

En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y dosis múltiples de Lenvatinib una vez al día, la concentración plasmática máxima de Lenvatinib ($C_{máx}$) y el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) aumentaron de forma proporcional en el rango de dosis de 3,2 a 32 mg con una mediana del índice de acumulación de 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).

Distribución

La unión *in vitro* de Lenvatinib a las proteínas plasmáticas humanas osciló entre 98 y 99% (0,3 a 30 $\mu\text{g/ml}$). *In vitro*, la relación de concentración sangre a plasma de Lenvatinib osciló entre 0,589 y 0,608 (0,1 a 10 $\mu\text{g/ml}$).

Según datos *in vitro*, Lenvatinib es un sustrato de P-gp y BCRP pero no del transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2 o la bomba de exportación de sales biliares (BSEP).

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la $C_{máx}$. La semivida de eliminación terminal de Lenvatinib fue aproximadamente 28 horas.

Biotransformación

El CYP3A es una de las principales enzimas metabólicas implicada en el metabolismo de Lenvatinib. Las principales vías metabólicas de Lenvatinib en humanos fueron identificadas como procesos enzimáticos (CYP3A y aldehído oxidasa) y no enzimáticos.

Eliminación

Diez días después de una única administración de Lenvatinib radiomarcado a 6 pacientes con tumores sólidos, aproximadamente el 64 % y el 25 % del marcado radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente.



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Lenvatinib después de una única dosis de 24 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina (CLcr) de 60 a 89 ml/min), moderada (CLcr de 30 a 59 ml/min) y grave (CLcr < 30 ml/min), y se comparó con pacientes sanos. No se estudiaron pacientes con enfermedad renal terminal. Después de una dosis única oral de 24 mg de Lenvatinib, el AUC_{0-24h} para los pacientes con insuficiencia renal fue similar en comparación con los sujetos sanos (ver **POSOLOGÍA, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Lenvatinib después de una única dosis de 10 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B). Se evaluó la farmacocinética de una única dosis de 5 mg de Lenvatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC_{0-24h} con ajuste de dosis de Lenvatinib para los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave fue de 119%, 107% y 180%, respectivamente (ver **POSOLOGÍA y PRECAUCIONES**).

Efectos de la edad, sexo y raza

Según un análisis de farmacocinética poblacional, el peso, edad, sexo y raza no tuvieron efectos significativos en el clearance aparente (Cl/F) de Lenvatinib.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT)

La dosis diaria recomendada de **LENVATER®** es 24 mg (dos cápsulas duras de 10 mg y una cápsula dura de 4 mg) tomados por vía oral una vez al día con o sin alimentos (ver **FARMACOCINÉTICA**). El tratamiento con **LENVATER®** continúa hasta progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

El paciente debe tomar **LENVATER®** a la misma hora todos los días. Si olvida una dosis y no puede tomar la misma dentro de las 12 horas siguientes, debe omitir esa dosis y tomar la siguiente a la hora habitual de administración.

Modificaciones de la dosis para CDT

Tabla 3: Reacciones adversas que requieren modificación de la dosis de **LENVATER® en CDT**

Reacción adversa	Grado de CTCAE	Acción	Reducción y reanudación de la dosis de LENVATER®
Hipertensión	Grado 3 ¹	Suspender	Se resuelve a Grado 0, 1 o 2
	Grado 4	Interrumpir	No reanudar
Disfunción cardíaca	Grado 3	Suspender	Se resuelve a Grado 0, 1 o al basal
	Grado 4	Interrumpir	No reanudar
Evento trombotico arterial	Todos los grados	Interrumpir	No reanudar
Hepatotoxicidad	Grado 3 o 4	Suspender o Interrumpir	Considerar reanudar a una dosis reducida si resuelve a Grado 0, 1 o al basal
Insuficiencia hepática	Grado 3 o 4	Interrumpir	No reanudar
Proteinuria	Superior o igual a 2 gr/24h	Suspender	Se resuelve a menos de 2 gr/24 horas
Síndrome nefrótico	-----	Interrumpir	No reanudar
Náuseas, vómitos y diarrea ²	Grado 3	Suspender	Se resuelve a Grado 0, 1 o al basal
Vómitos y diarrea ²	Grado 4	Interrumpir	No reanudar
Insuficiencia o disfunción renal	Grado 3 o 4	Suspender o interrumpir	Considerar reanudar a una dosis reducida si resuelve a Grado 0, 1 o al basal
Perforación gastrointestinal	Todos los grados	Interrumpir	No reanudar
Fístula	Grado 3 o 4	Interrumpir	No reanudar



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Prolongación del intervalo QTc	Superior a 500 ms	Suspender	Se resuelve a menos de 480 ms o al basal
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)	Todos los grados	Suspender o interrumpir	Considerar reanudar a una dosis reducida si resuelve a grado 0 a 1
Hemorragia	Grado 3	Suspender	Se resuelve a grado 0 a 1
	Grado 4	Interrumpir	No reanudar

¹ Grado 3 a pesar de tratamiento antihipertensivo óptimo.

² Iniciar tratamiento médico inmediato en el caso de náuseas, vómitos o diarrea. Interrumpir de manera permanente en el caso de vómitos y diarrea de grado 4 a pesar de tratamiento médico.

Se deben tratar otras reacciones adversas de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en Tabla 4 para CDT.

Recomendaciones para modificaciones de dosis en CDT

Tabla 4: Modificaciones de dosis de LENVATER® para reacciones adversas Grado 2 o 3 intolerables y persistentes o alteraciones de laboratorio de Grado 4 en CDT^a

Reacción adversa	Modificación	Ajuste de dosis ^b
Primer episodio	Interrumpir hasta resolución a Grado 0, 1 o valor inicial	20 mg (dos cápsulas duras de 10 mg) por vía oral una vez al día
Segundo episodio ^c	Interrumpir hasta resolución a Grado 0, 1 o valor inicial	14 mg (una cápsula dura de 10 mg más una cápsula dura de 4 mg) por vía oral una vez al día
Tercer episodio ^c	Interrumpir hasta resolución a Grado 0, 1 o valor inicial	10 mg (una cápsula dura de 10 mg) por vía oral una vez al día

^a Iniciar tratamiento médico en el caso de náuseas, vómitos o diarrea antes de la interrupción o reducción de la dosis de LENVATER®.

^b La reducción de dosis se hace en sucesión según el nivel de dosis anterior (24 mg, 20 mg o 14 mg por día).

^c Hace referencia a la misma reacción adversa o a una diferente que requiere modificación de dosis.

Insuficiencia hepática o renal grave en CDT

Para pacientes con CDT, la dosis recomendada de LENVATER® es 14 mg tomados por vía oral una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min calculado según la ecuación de Cockcroft-Gault) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Modo de administración

Las cápsulas duras de LENVATER® deben tragarse enteras con agua.

De forma alternativa, las cápsulas se pueden disolver en un pequeño vaso con líquido: medir una cucharada de agua o jugo de manzana, y colocar las cápsulas en el líquido sin romperlas ni triturarlas. Dejar las cápsulas en el líquido durante un mínimo de 10 minutos. Mezclar el contenido al menos por 3 minutos, y beberlo. Después de beber, agregar la misma cantidad (una cucharada) de agua o jugo de manzana al vaso, agitar el contenido suavemente unas pocas veces y tragar el líquido adicional.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Lenvatinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

ADVERTENCIAS

Hipertensión

En el Estudio 1 en CDT, se informó hipertensión en el 73% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el 16% de los pacientes en el grupo de placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La media de tiempo hasta la aparición o empeoramiento de la hipertensión fue 16 días para los pacientes tratados con Lenvatinib. La incidencia de hipertensión grado 3 fue del 44% frente al 4% para el grupo de placebo, y la de hipertensión grado 4 fue inferior al 1% en los pacientes tratados con Lenvatinib y nula en el grupo de placebo.



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Se debe controlar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento, a la semana, cada dos semanas durante los primeros 2 meses y, a partir de entonces, al menos una vez al mes mientras dure la terapia con Lenvatinib. Se debe suspender el tratamiento con Lenvatinib en el caso de hipertensión grado 3 a pesar del tratamiento antihipertensivo óptimo. Cuando la hipertensión esté controlada en grado 2 o menor, reanudar el tratamiento a una dosis reducida y suspender el tratamiento con Lenvatinib en el caso de hipertensión potencialmente mortal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Disfunción cardíaca

En el Estudio 1 en CDT, se informó disfunción cardíaca, definida como una disminución de la función ventricular izquierda o derecha, insuficiencia cardíaca o edema pulmonar, en el 7% de los pacientes tratados con Lenvatinib (el 2% grado 3 o mayor) y en el 2% (no grado 3 o mayor) de los pacientes en el grupo de placebo. La mayoría de estos casos en pacientes tratados con Lenvatinib (14 de 17 casos) se basaron en hallazgos de una menor fracción de eyección según evaluaciones ecocardiográficas. Seis de 261 (2%) pacientes tratados con Lenvatinib en el Estudio 1 tuvieron una reducción superior al 20% en la fracción de eyección según mediciones ecocardiográficas frente a ningún paciente en el grupo de placebo.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas de descompensación cardíaca. Se debe suspender el tratamiento con Lenvatinib en el caso de disfunción cardíaca grado 3 hasta que mejore a grado 0, 1 o a la basal, reanudar a una dosis reducida, o interrumpir el tratamiento según la gravedad y persistencia de la disfunción cardíaca. Discontinuar el tratamiento con Lenvatinib en el caso de disfunción cardíaca grado 4 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Eventos tromboembólicos arteriales

En el Estudio 1 en CDT, se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 5% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el 2% del grupo de placebo. La incidencia de eventos tromboembólicos arteriales grado 3 o mayor fue del 3% en los pacientes tratados con Lenvatinib y del 1% en los del grupo de placebo.

Se debe suspender el tratamiento con Lenvatinib después de un evento tromboembólico arterial. No ha sido establecida la seguridad de reanudar el tratamiento después de un evento tromboembólico arterial. El tratamiento con Lenvatinib no ha sido estudiado en pacientes que presentaron un evento tromboembólico arterial en los últimos 6 meses (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos realizados en 1160 pacientes que recibieron monoterapia con Lenvatinib, se reportaron insuficiencia hepática (incluidos eventos fatales) en 3 pacientes y hepatitis aguda en 1 paciente.

En el Estudio 1 en CDT, el 4% de los pacientes tratados con Lenvatinib experimentaron un aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y el 5% experimentó un aumento de aspartato aminotransferasa (AST) \geq grado 3. Ningún paciente en el grupo de placebo experimentó aumentos de ALT o AST \geq grado 3.

Se debe monitorear la función hepática antes de iniciar Lenvatinib, cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, a partir de entonces, al menos una vez al mes mientras dure el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Lenvatinib en el caso de desarrollo de insuficiencia hepática \geq grado 3 hasta que se resuelva a grado 0, 1 o al basal. Reanudar a una dosis reducida o interrumpir el tratamiento con Lenvatinib según la gravedad y persistencia de la hepatotoxicidad. Se debe interrumpir el tratamiento con Lenvatinib en el caso de insuficiencia hepática (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Proteinuria

En el Estudio 1 en CDT, se informó proteinuria en 34% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en 3% del grupo de placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La incidencia de proteinuria grado 3 en los pacientes tratados con Lenvatinib fue del 11 % frente a ninguno en el grupo de placebo.

Se debe monitorear la proteinuria antes del inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo. Si se detecta proteinuria en tira reactiva \geq 2+, se debe obtener una muestra de proteína en



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

orina de 24 horas. Se debe suspender el tratamiento con Lenvatinib en el caso de que se detecte ≥ 2 gramos de proteinuria/24 horas y reanudar a una dosis reducida cuando la proteinuria sea < 2 gr/24 horas. En el caso de síndrome nefrótico, se debe interrumpir el tratamiento con Lenvatinib (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Diarrea

La diarrea fue la causa más frecuente de interrupción/ reducción de la dosis y ha tenido recidivas a pesar de la reducción de la dosis. Un paciente debió interrumpir el tratamiento debido a diarrea (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se debe iniciar tratamiento médico inmediato en el caso de que se presente diarrea, y monitorear el estado de hidratación. El tratamiento con Lenvatinib se debe interrumpir en caso de diarrea grado 3 o 4. En caso de diarrea grado 3, se debe reanudar a una dosis reducida cuando esta resuelva a grado 1 o al estado inicial. El tratamiento con Lenvatinib se debe interrumpir de manera permanente en el caso de diarrea de grado 4 a pesar del tratamiento médico.

Insuficiencia y deterioro renal

En el Estudio 1 en CDT, se informaron casos de insuficiencia renal en 14% de los pacientes tratados con Lenvatinib frente a 2% de los del grupo de placebo. La incidencia de insuficiencia o deterioro renal \geq grado 3 fue del 3% en los pacientes tratados con Lenvatinib y del 1% en el grupo de placebo. Un factor de riesgo para la insuficiencia renal grave en los pacientes tratados con Lenvatinib fue la deshidratación/ hipovolemia debida a vómitos y diarrea. Para los eventos grado 1, se debe iniciar un tratamiento activo para la diarrea y otros síntomas gastrointestinales.

Se debe suspender el tratamiento con Lenvatinib en el caso de deterioro/ insuficiencia renal grado 3 o 4 hasta que se resuelva a grado 0, 1 o inicial. Reiniciar con una dosis reducida o interrumpir el tratamiento con Lenvatinib depende de la gravedad y persistencia de la insuficiencia renal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Perforación gastrointestinal y formación de fístula

En el Estudio 1 en CDT, se informaron formación de fístula o perforación gastrointestinal en 2% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el 0,8% de los del grupo de placebo.

Se debe suspender el tratamiento con Lenvatinib en los pacientes que presenten perforación gastrointestinal o fístula potencialmente mortal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Prolongación del intervalo QT

En el Estudio 1 en CDT, se informó prolongación del intervalo QT/QTc en 9% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el 2% en el grupo de placebo. La incidencia de la prolongación del intervalo QT superior a 500 ms fue del 2% en los pacientes tratados con Lenvatinib frente a ninguno en el grupo de placebo.

Se deben monitorear y corregir las alteraciones de electrolitos, y realizar electrocardiogramas en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o en aquellos que toman fármacos que se prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de Clase Ia y III. El tratamiento con Lenvatinib se debe suspender en el caso de prolongación del intervalo QTc superior a 500 ms y reanudar a una dosis reducida cuando el intervalo QTc vuelva al valor inicial (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

Hipocalcemia

En el Estudio 1 en CDT, 9% de los pacientes tratados con Lenvatinib experimentaron hipocalcemia \geq grado 3 frente al 2% en el grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la hipocalcemia respondió al reemplazo y a la interrupción/ reducción de la dosis.

Se deben monitorear los niveles de calcio, al menos, una vez al mes y reponer según sea necesario durante el tratamiento con Lenvatinib. Interrumpir y ajustar la dosis de Lenvatinib en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de hipocalcemia (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

En estudios clínicos realizados en 1160 pacientes que recibieron monoterapia con Lenvatinib, se reportaron 4 eventos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Se debe confirmar el diagnóstico de SLPR con una resonancia magnética (RM), suspender el tratamiento en



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

el caso de SLPR hasta que se resuelva por completo. Tras la resolución, reanudar a una dosis reducida o interrumpir el tratamiento con Lenvatinib según la gravedad y persistencia de los síntomas neurológicos (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Eventos hemorrágicos

En estudios clínicos realizados en 1160 pacientes que recibieron monoterapia con Lenvatinib, se informó hemorragia \geq grado 3 en 2% de los pacientes.

En el Estudio 1 en CDT, los episodios de hemorragia se presentaron en 35% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en 18% del grupo de placebo. Sin embargo, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 fue similar entre los grupos en un 2% y un 3%, respectivamente. Hubo un caso de hemorragia intracraneal fatal entre los 16 pacientes que recibieron Lenvatinib que presentaban metástasis del SNC al inicio. El evento hemorrágico informado con mayor frecuencia fue epistaxis (11% grado 1 y 1% grado 2). La interrupción debido a eventos hemorrágicos se presentó en el 1% de los pacientes tratados con Lenvatinib.

Tanto en los ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización, se presentaron episodios de sangrado tumoral intenso, incluidos eventos hemorrágicos fatales en los pacientes tratados con Lenvatinib. En el control poscomercialización, se observaron con mayor frecuencia hemorragias de la arteria carótida grave y fatales en los pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) en comparación a otros tipos de tumor. No hay estudios clínicos que demuestren la seguridad y eficacia de Lenvatinib en los pacientes con CAT.

Se debe considerar el riesgo de hemorragia grave o fatal asociada con la invasión/ infiltración tumoral en los principales vasos sanguíneos (por ejemplo, arteria carótida). El tratamiento con Lenvatinib se debe suspender en caso de hemorragia grado 3 hasta que se resuelva a grado 0 a 1, reanudar a una dosis reducida o suspender según la gravedad y persistencia de la hemorragia, y discontinuar en los pacientes que experimentan hemorragia grado 4 (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

Lenvatinib altera la supresión tiroidea exógena. En el Estudio 1 en CDT, 88% de todos los pacientes presentaron una concentración de TSH \leq 0,5 mU/l. En aquellos pacientes con TSH normal al inicio, se observó un aumento posbasal de la concentración de TSH por encima de 0,5 mU/l en 57% de los pacientes tratados con Lenvatinib frente a 14% de los pacientes que recibieron placebo.

Se debe monitorear la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con Lenvatinib y, al menos, una vez al mes durante el mismo, y tratar el hipotiroidismo según la práctica médica estándar a fin de mantener el estado eutiroides.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

Efectos de otros medicamentos sobre Lenvatinib

No se recomienda ajuste de dosis de Lenvatinib cuando se administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A, glicoproteína P-gp y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP); y con inductores de CYP3A y P-gp.

Inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP: En un ensayo clínico específico, ketoconazol (400 mg durante 18 días) incrementó el AUC de Lenvatinib (administrado como una única dosis el día 5) en un 15% y la C_{max} en un 19%.

Inhibidores de P-gp: En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg como dosis única) incrementó el AUC de Lenvatinib (24 mg como dosis única) en un 31% y la C_{max} en un 33%.

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

Efecto de Lenvatinib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4 o CYP2C8: No se prevé ningún riesgo de interacción farmacológica significativa entre Lenvatinib y midazolam (sustrato de CYP3A4) o repaglinida (sustrato de CYP2C8).



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Estudios in vitro con sustratos de CYP o uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT): Lenvatinib inhibe CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, pero no es probable que un incremento de la exposición de Lenvatinib afecte la seguridad. Lenvatinib no inhibe CYP2A6 ni CYP2E1.

Lenvatinib induce CYP3A, pero no es probable que una disminución de la exposición de Lenvatinib afecte la seguridad. Lenvatinib no induce CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 ni CYP2C9. Lenvatinib inhibe directamente UGT1A1 y UGT1A4. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Lenvatinib muestra poca o ninguna inhibición sobre UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o aldehído oxidasa.

Lenvatinib no induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Estudios in vitro con sustratos del sistema de transporte de medicamentos: Lenvatinib inhibe OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 y BSEP. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Lenvatinib muestra poca o ninguna inhibición sobre OATP1B3.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

Según su mecanismo de acción y datos de estudios sobre reproducción realizados en animales, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

En estudios sobre reproducción realizados en animales, la administración oral de Lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a la recomendada en humanos produjo embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad en ratas y conejos (ver *Datos preclínicos*). No hay datos disponibles que informen el riesgo asociado con el medicamento.

Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de malformaciones congénitas graves y abortos para la población indicada.

Lactancia

Se desconoce si Lenvatinib se excreta en la leche materna. Sin embargo, Lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en concentraciones mayores que en el plasma materno (ver *Datos preclínicos*). Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas graves en los lactantes, se recomienda a las mujeres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Lenvatinib.

Fertilidad

Lenvatinib puede reducir el índice de fertilidad en las mujeres con capacidad reproductiva.

Lenvatinib puede dañar los tejidos reproductivos masculinos y, en consecuencia, reducir el índice de fertilidad durante un periodo desconocido.

Hombres y mujeres en edad fértil

Según su mecanismo de acción, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Lenvatinib y, al menos, 2 semanas después de la finalización del mismo.

Datos preclínicos

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Lenvatinib. Lenvatinib mesilato no fue mutagénico en el ensayo de Ames *in vitro*. Lenvatinib no fue clastogénico en el ensayo *in vitro* de timidina quinasa en linfoma de ratón ni en el ensayo *in vivo* en micronúcleos de ratón.

No se realizaron estudios específicos en animales para evaluar el efecto de Lenvatinib en la fertilidad; sin embargo, resultados de estudios generales de toxicología en ratas, monos y perros sugieren que Lenvatinib tiene potencial de alterar la fertilidad. Los perros machos exhibieron hipocelularidad testicular del epitelio seminífero y células epiteliales seminíferas descamadas en el epidídimo a exposiciones de Lenvatinib aproximadamente 0,02 a 0,09 veces la exposición clínica según el AUC a la dosis recomendada en humanos. Se observó atresia folicular ovárica en monos y ratas a exposiciones 0,2 a 0,8 veces y 10 a 44 veces la exposición clínica según el AUC a la dosis clínica de 24 mg, respectivamente. Además, se observó en monos una menor incidencia en la menstruación a exposiciones de Lenvatinib inferiores a las de los humanos a dosis clínica de 24 mg.

Toxicidad embriofetal



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Dado que los ensayos clínicos son realizados en condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos reflejan la exposición a Lenvatinib como agente único en 261 pacientes con CDT (Estudio 1). También los datos de seguridad obtenidos en 1160 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron Lenvatinib como agente único en distintos estudios clínicos caracterizan aún más los riesgos de reacciones adversas graves. La edad promedio fue 60 años (rango 21- 89 años), el rango de dosis fue 0,2 mg- 32 mg y la duración media de exposición fue 5,5 meses.

Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT)

Los datos de seguridad descritos a continuación derivan del Estudio 1 en el que se aleatorizaron (2:1) pacientes con CDT resistente a yodo radioactivo para recibir Lenvatinib (n=261) o placebo (n=131) (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). La mediana de la duración del tratamiento fue 16,1 meses para Lenvatinib y 3,9 meses para placebo. Entre los 261 pacientes que recibieron Lenvatinib en el Estudio 1, la edad promedio fue 64 años, 52% fue de sexo femenino, 80% era de raza blanca, 18% asiáticos y 2% de raza negra; el 4% se identificó como de origen hispano o latino.

En el Estudio 1, las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con Lenvatinib ($\geq 30\%$) fueron, en orden de frecuencia descendente: hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/ mialgia, aumento del apetito, pérdida de peso, náuseas, estomatitis, dolor de cabeza, vómitos, proteinuria, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dolor abdominal y disfonía. Las reacciones adversas graves más frecuentes (al menos el 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas derivaron en reducción de la dosis en el 68% de los pacientes que recibieron Lenvatinib y en el 5% de los que recibieron placebo; el 18% de los pacientes interrumpió el tratamiento con Lenvatinib y el 5% interrumpió el placebo debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos el 10%) que derivaron en reducción de la dosis de Lenvatinib fueron hipertensión (13%), proteinuria (11%), disminución del apetito (10%) y diarrea (10%). Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 1%) que derivaron en la interrupción del tratamiento con Lenvatinib fueron hipertensión (1%) y astenia (1%).

La Tabla 6 presenta el porcentaje de pacientes en el Estudio 1 que experimentaron reacciones adversas a una tasa más alta en los pacientes tratados con Lenvatinib que en los que recibieron placebo en la fase a doble ciego del estudio en CDT.

Tabla 6: Reacciones adversas que se presentaron en pacientes con una diferencia entre grupos superior o igual al 5% en todos los grados, y superior o igual al 2% en Grados 3 y 4

Reacción adversa	Lenvatinib 24 mg N= 261		Placebo N= 131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^a	73	44	16	4
Hipotensión	9	2	2	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	67	9	17	0
Náuseas	47	2	25	1
Estomatitis ^b	41	5	8	0
Vómitos	36	2	15	0
Dolor abdominal ^c	31	2	11	1
Constipación	29	0,4	15	1
Dolor bucal ^d	25	1	2	0
Boca seca	17	0,4	8	0
Dispepsia	13	0,4	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^e	67	11	35	4



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Edema periférico	21	0,4	8	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia/ mialgia ^a	62	5	28	3
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Pérdida de peso	51	13	15	1
Disminución del apetito	54	7	18	1
Deshidratación	9	2	2	1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	38	3	11	1
Disgeusia	18	0	3	0
Mareos	15	0,4	9	0
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	34	11	3	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodismetria palmoplantar	32	3	1	0
Erupción ^d	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	12	0	3	0
Infecciones e infestaciones				
Infecciones bucales y dentales ^b	10	1	1	0
Infección de las vías urinarias	11	1	5	0
Trastornos cardíacos				
QT prolongado en electrocardiograma	9	2	2	0

- a Incluye hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica y aumento de la tensión arterial.
- b Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, ulceración bucal e inflamación de mucosas.
- c Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal a la palpación, malestar epigástrico y dolor gastrointestinal.
- d Incluye dolor bucal, glosodinia y dolor orofaríngeo.
- e Incluye astenia, fatiga y malestar general.
- f Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia y mialgia.
- g Incluye erupción macular, erupción maculopapular, erupción generalizada y sarpullido.
- h Incluye gingivitis, infección bucal, parotiditis, pericoronitis, periodontitis, sialoadenitis, absceso dental e infección dental.

Una reacción adversa clínicamente importante que se presentó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Lenvatinib que en aquellos que recibieron placebo, pero con una incidencia inferior al 5%, fue embolia pulmonar (3%, incluidos reportes fatales frente al 2%, respectivamente).

Tabla 7: Alteraciones de laboratorio con una diferencia $\geq 2\%$ en eventos grado 3 o 4 y con una mayor incidencia en los pacientes tratados con Lenvatinib^a

Alteraciones de laboratorio	Lenvatinib 24 mg N= 258 ^b	Placebo N =131 ^b
	Grados 3- 4 (%)	Grados 3- 4 (%)
Bloquímica		
Aumento de creatinina	3	0
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	4	0
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	5	0
Hipocalcemia	9	2
Hipopotasemia	6	1
Aumento de la lipasa	4	1
Hemograma		



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg y 10mg
Cápsulas Duras

Disminución del recuento de plaquetas	2	0
---------------------------------------	---	---

- a Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio.
b Sujeto con, por lo menos, 1 valor de laboratorio posterior al inicial.

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

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Lenvatinib. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto; no siempre es posible calcular su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, aumento de amilasa

Trastornos hepato biliares: colecistitis

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis de Lenvatinib. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, no se espera que Lenvatinib sea dializable (ver *FARMACOCINÉTICA*). Las reacciones adversas en pacientes que recibieron una dosis única de Lenvatinib de 40 mg fueron similares a los eventos adversos informados en los estudios clínicos a la dosis recomendada para CTD.

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

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

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

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

PRESENTACIÓN

LENVATER®/ Lenvatinib 4 mg: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas duras.

LENVATER®/ Lenvatinib 10 mg: Envases conteniendo 30 y 60 cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o,

alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia





LENVATER®
Lenvatinib 4 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER LENVATER® 4 mg

TUTEUR
LENVATINIB 4 mg

Lote:
Vencimiento:



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LENVATER®
Lenvatinib 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER LENVATER® 10 mg

TUTEUR
LENVATINIB 10 mg

Lote:
Vencimiento:



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LENVATER®
Lenvatinib 4 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE LENVATER® 4 mg

LENVATER®
LENVATINIB 4 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 30 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **LENVATER®** contiene: Lenvatinib (como mesilato) 4 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 60 cápsulas duras.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LENVATER®
Lenvatinib 10mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE LENVATER® 10 mg

LENVATER®
LENVATINIB 10 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 30 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **LENVATER®** contiene: Lenvatinib (como mesilato) 10 mg.
Excipientes: c.s.

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o, alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 60 cápsulas duras.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

4 de diciembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 2087

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

CERTIFICADO N° 58855

TROQUELES

EXPERIENTE N° 1-0047-2000-000388-17-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
LENVATINIB 4 mg COMO LENVATINIB MESILATO 4,9 mg - CAPSULA DURA	654413
LENVATINIB 10 mg COMO LENVATINIB MESILATO 12,25 mg - CAPSULA DURA	654426



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
Página 1199A4), CABA

Sede Alaina
Alaina 665/671
(C1087AAJ), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 28 DE NOVIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 2087

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58855

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: TITEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LENVATER®

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

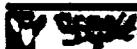
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Corrientes 2161
(C1044AD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alina
Alina 665/671
(C1087AAI), CABA

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





Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE29

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer diferenciado de tiroides LENVATER® está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al yodo radioactivo.

3. DATOS DEL LABORADOR/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 ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

Alimentos
Av. Corrientes 2161
(C1204AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aloma
Aloma 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 ECTANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: **LENVATER®**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)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 112,5 mg POLVO
 MANITOL 97,5 mg POLVO
 CARBONATO DE CALCIO 25 mg POLVO
 TALCO 2,75 mg POLVO
 CARRAGENINA 0,035 mg CÁPSULA
 CLORURO DE POTASIO 0,3586 mg CÁPSULA
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1,32 mg CÁPSULA
 DIOXIDO DE TITANIO 0,48 mg CÁPSULA
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 54,642 mg CÁPSULA
 AGUA 3 mg CÁPSULA

Origen y fuente de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: **SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO**Envase Primario: **BLISTER ALU/ALU**Contenido por envase primario: **BLISTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS**Accesorios: **No corresponde**Contenido por envase secundario: **ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10**Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

ENMAGE
 Av. Caberos 2161
 (C1281AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Aloma
 Aloma 665/671
 (C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

CÁPSULAS DURAS

ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS DURAS

Presentación: 60

Período de validez: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECOMENDADA

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: Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer diferenciado de tiroides LENVATER® está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al yodo radioactivo.

3. DATOS DEL LABORADOR/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 ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

ANMAT
Av. Corrientes 2161
(C1043AAO), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsi...
Alsi... 665/671
(C1087AAJ), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	---	----------------------------------	------------------------

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO BAZANE PHARMA S.A.	545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO BAZANE PHARMA S.A.	545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 0047-2000-000388-17-1

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

BIAME
Av. Corrientes 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alaina
Alaina 665/671
(C1067AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1064AAD), CABA

2018 - AÑO DEL CENTENARIO DE LA REFORMA UNIVERSITARIA



Secretaría de
Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

ENAME
Av. Caseros 2161
(C1204AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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