

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lenvatinib Accord 4 mg gélules
Lenvatinib Accord 10 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lenvatinib Accord 4 mg gélules

Chaque gélule contient une quantité de bésilate de lenvatinib équivalente à 4 mg de lenvatinib.

Lenvatinib Accord 10 mg gélules

Chaque gélule contient une quantité de bésilate de lenvatinib équivalente à 10 mg de lenvatinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Lenvatinib Accord 4 mg gélules

Gélule (d'environ 14,3 mm), ayant un corps caramel opaque et une coiffe caramel opaque, portant les mentions « L7VB » et « 4 ».

Lenvatinib Accord 10 mg gélules

Gélule (d'environ 14,3 mm), ayant un corps jaune intense opaque et une coiffe caramel opaque, portant les mentions « L7VB » et « 10 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome thyroïdien différencié (CTD)

Lenvatinib Accord en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Lenvatinib Accord en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1).

Cancer de l'endomètre (CE)

Lenvatinib Accord, en association au pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant

ou suite à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Lenvatinib Accord doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Une prise en charge médicale optimale (c'est-à-dire, un traitement ou une thérapie) des nausées, des vomissements et de la diarrhée doit être instaurée avant toute interruption du traitement par le lenvatinib ou réduction de la dose ; la toxicité gastro-intestinale doit être traitée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte ou d'une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Posologie

En cas d'oubli d'une dose et si celle-ci ne peut pas être prise dans les 12 heures, cette dose doit être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Carcinome thyroïdien différencié (CTD)

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 24 mg (deux gélules de 10 mg et une gélule de 4 mg) une fois par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités.

Adaptations posologiques et arrêt du traitement pour le CTD

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption, une adaptation de la dose ou l'arrêt du traitement par le lenvatinib (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables légers à modérés (par exemple de grade 1 ou 2) ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement par le lenvatinib, sauf s'ils sont intolérables pour le patient malgré une prise en charge optimale.

En cas d'effets indésirables sévères (par exemple de grade 3) ou intolérables, le traitement par le lenvatinib doit être interrompu jusqu'à la régression de l'effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.

En cas de toxicités considérées comme étant liées au lenvatinib (voir tableau 4), après la résolution ou la régression d'un effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial, le traitement doit ensuite être repris à une dose de lenvatinib réduite, comme recommandé dans le tableau 1.

Tableau 1 Modifications de la dose quotidienne de lenvatinib recommandée chez les patients atteints de CTD^a		
Palier de dose	Dose quotidienne	Nombre de gélules
Dose quotidienne recommandée	24 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg + une gélule de 4 mg
Première réduction de dose	20 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg
Deuxième réduction de dose	14 mg par voie orale une fois par jour	Une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg
Troisième réduction de dose	10 mg par voie orale une fois par jour ^a	Une gélule de 10 mg
^a . Les données concernant les doses inférieures à 10 mg étant limitées, les réductions de dose supplémentaires doivent être envisagées au cas par cas.		

Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables engageant le pronostic vital (par exemple de

grade 4), à l'exception des anomalies des paramètres biologiques jugées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui dans ce cas, doivent être gérées comme des effets indésirables sévères (par exemple de grade 3).

Carcinome hépatocellulaire

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 8 mg (deux gélules de 4 mg) une fois par jour pour les patients dont le poids est < 60 kg et de 12 mg (trois gélules de 4 mg) une fois par jour pour les patients dont le poids est ≥ 60 kg. Les adaptations posologiques dépendent des toxicités observées et non des variations du poids au cours du traitement. Si nécessaire, la dose quotidienne doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités.

Adaptations posologiques et arrêt du traitement pour le CHC

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption, une adaptation de la dose ou l'arrêt du traitement par le lenvatinib. Les effets indésirables légers à modérés (par exemple de grade 1 ou 2) ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement par le lenvatinib, sauf s'ils sont intolérables pour le patient malgré une prise en charge optimale. Pour les toxicités liées au lenvatinib, voir tableau 4. Les détails relatifs à la surveillance, à l'adaptation posologique et à l'arrêt du traitement figurent dans le tableau 2.

Tableau 2 Modifications de la dose quotidienne recommandée de lenvatinib chez les patients atteints de CHC			
Dose initiale		Poids ≥ 60 kg 12 mg (trois gélules de 4 mg par voie orale une fois par jour)	Poids < 60 kg 8 mg (deux gélules de 4 mg par voie orale une fois par jour)
Toxicités persistantes et intolérables de grade 2 ou 3^a			
Effet indésirable	Modification	Dose adaptée^b (poids ≥ 60 kg)	Dose adaptée^b (poids < 60 kg)
Première occurrence ^c	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial ^d	8 mg (deux gélules de 4 mg) par voie orale une fois par jour	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale une fois par jour
Deuxième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial ^d	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale une fois par jour	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale tous les deux jours
Troisième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial ^d	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale tous les deux jours	Arrêter
Toxicités engageant le pronostic vital (grade 4) : Arrêter^e			
<p>a. Traiter la nausée, les vomissements ou la diarrhée avant d'interrompre ou de réduire la dose.</p> <p>b. Réduire la dose progressivement en fonction de la dose précédente (12 mg, 8 mg, 4 mg ou 4 mg tous les deux jours).</p> <p>c. Toxicité hématologique or protéinurie : aucune adaptation de la dose nécessaire pour la première occurrence.</p> <p>d. Pour la toxicité hématologique, l'administration peut reprendre dès la résolution au grade 2 ; pour la protéinurie, reprendre l'administration dès la résolution à moins de 2 g/24 heures.</p> <p>e. À l'exception des anomalies biologiques considérées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui peuvent être gérées comme des effets de grade 3.</p>			

Les grades sont basés sur les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).

Cancer de l'endomètre (CE)

La dose recommandée de Lenvatinib Accord est de 20 mg par voie orale une fois par jour, en association avec le pembrolizumab, soit 200 mg toutes les 3 semaines, soit 400 mg toutes les 6 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie (voir rubrique 5.1).

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du pembrolizumab pour des informations posologiques supplémentaires.

Adaptations posologiques et arrêt du traitement pour le CE

Pour les toxicités liées au lenvatinib, voir tableau 4. Lorsque Lenvatinib Accord est administré en association avec le pembrolizumab, interrompre ou arrêter le traitement, ou réduire la dose de Lenvatinib Accord le cas échéant (voir tableau 3).

Il convient de suspendre ou d'arrêter le traitement par le pembrolizumab conformément aux instructions figurant dans le RCP du pembrolizumab. Aucune réduction de dose n'est recommandée pour le pembrolizumab.

Tableau 3 Modifications de la dose quotidienne recommandée de lenvatinib chez les patients atteints de CE^a		
Dose initiale en association avec le pembrolizumab		20 mg par voie orale une fois par jour (deux gélules de 10 mg)
Toxicités persistantes et intolérables de grade 2 ou 3		
Effet indésirable	Modification	Dose adaptée
Première occurrence	Arrêter jusqu'à résolution/régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial	14 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg)
Deuxième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution/régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial	10 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg)
Troisième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution/régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial	8 mg par voie orale une fois par jour (deux gélules de 4 mg)
Toxicités engageant le pronostic vital (grade 4) : Arrêter le traitement^b		
a. Les données sont limitées pour les doses inférieures à 8 mg.		
b. Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables engageant le pronostic vital (par exemple de grade 4), à l'exception des anomalies des paramètres biologiques jugées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui dans ce cas, doivent être gérées comme des effets indésirables sévères (par exemple de grade 3).		

Tableau 4 Effets indésirables nécessitant une modification de la dose de lenvatinib			
Effet indésirable	Sévérité	Action	Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib

Hypertension artérielle	Grade 3 (malgré un traitement antihypertenseur optimal)	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0, 1 ou 2. Voir les recommandations détaillées dans le tableau 5 à la Rubrique 4.4.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Protéinurie	≥ 2 g/24 heures	Interrompre le traitement.	Résolution à moins de 2 g/24 heures.
Syndrome néphrotique	-----	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Altération de la fonction rénale ou insuffisance rénale	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4*	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Altération de la fonction cardiaque	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)	Tout grade	Interrompre le traitement.	Envisager la reprise du traitement à dose réduite en cas de résolution au grade 0 ou 1.
Hépatotoxicité	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4*	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements thromboemboliques artériels	Tout grade	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements hémorragiques	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Perforation gastro-intestinale ou fistule	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Fistule non gastro-intestinale	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Allongement de l'intervalle QT	> 500 ms	Interrompre le traitement.	Résolution à < 480 ms ou à la valeur initiale.
Diarrhée	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4 (malgré un traitement médical)	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
* Les anomalies biologiques de grade 4 jugées comme n'engageant pas le pronostic vital peuvent être gérées comme des effets indésirables sévères (par exemple de grade 3).			

Populations particulières

CTD

Les patients âgés de 75 ans et plus, les patients asiatiques, les patients présentant des comorbidités (telles qu'une hypertension artérielle et une insuffisance hépatique ou rénale) ou les patients dont le poids est inférieur à 60 kg semblent présenter une moindre tolérance au lenvatinib (voir rubrique 4.8). Le traitement doit être instauré à la dose recommandée de 24 mg chez tous les patients à l'exception de ceux qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir ci-dessous). La posologie initiale doit ensuite être adaptée en fonction de la tolérance individuelle.

CHC

Les patients âgés de 75 ans et plus de race blanche ou de sexe féminin ou ceux présentant initialement une insuffisance hépatique plus sévère (score de Child-Pugh de 6 au lieu de 5) semblent avoir une tolérance réduite au lenvatinib.

Les patients atteints de CHC autres que ceux présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ou d'une insuffisance rénale sévère doivent débiter le traitement à la dose initiale recommandée de 8 mg (deux gélules de 4 mg) pour un poids < 60 kg et de 12 mg (trois gélules de 4 mg) pour un poids de ≥ 60 kg. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle.

Hypertension artérielle

La pression artérielle doit être bien équilibrée avant le traitement par le lenvatinib et doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance hépatique

CTD

Sur la base de la fonction hépatique, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Voir également rubrique 4.8.

CHC

Dans la population de patients inclus dans l'étude portant sur le CHC, aucune adaptation posologique n'a été nécessaire sur la base de la fonction hépatique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Les données disponibles sont très limitées et ne suffisent pas pour permettre une recommandation posologique pour les patients atteints de CHC et présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le lenvatinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

CE

Les données relatives à l'association de lenvatinib et de pembrolizumab chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sont limitées. Aucune adaptation de la dose initiale de l'association n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose initiale recommandée de lenvatinib est de 10 mg une fois par jour. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab pour l'utilisation chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle.

Insuffisance rénale

CTD

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.8).

CHC

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire sur la base de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles ne permettent pas une recommandation posologique pour les patients atteints de CHC et présentant une insuffisance rénale sévère.

CE

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 10 mg de lenvatinib une fois par jour chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab pour l'utilisation chez les patientes présentant une insuffisance rénale. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Aucune étude n'a été menée chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patientes n'est pas recommandée.

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'âge. Les données concernant l'utilisation chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants âgés de 2 ans à < 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être formulée.

Le lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison de problèmes de sécurité identifiés dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Origine ethnique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir rubrique 5.2). Les données concernant l'utilisation chez les patients d'origine ethnique autres que caucasienne ou asiatique sont limitées (voir rubrique 4.8).

Mode d'administration

Voie orale. Les gélules doivent être prises à peu près à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule.

Les gélules de lenvatinib peuvent être avalées entières avec de l'eau ou administrées sous forme de suspension préparée en dispersant la ou les gélule(s) entière(s) dans de l'eau, du jus de pomme ou du lait. La suspension peut être administrée par voie orale ou par sonde d'alimentation. Si elle est administrée par sonde d'alimentation, la suspension doit alors être préparée avec de l'eau (voir

rubrique 6.6 pour la préparation et l'administration de la suspension).

Si elle n'est pas utilisée au moment de la préparation, la suspension de lenvatinib peut être conservée pendant 24 heures maximum, auquel cas elle doit l'être dans un contenant hermétique et réfrigérée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Une fois retirée du réfrigérateur, la suspension doit être agitée pendant environ 30 secondes avant utilisation. Si elle n'est pas administrée dans les 24 heures, la suspension doit être jetée.

Pour une utilisation en association avec le pembrolizumab, se référer au RCP du pembrolizumab.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension artérielle

Une hypertension, survenant généralement en début de traitement, a été rapportée chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). La pression artérielle (PA) doit être bien équilibrée avant l'instauration du traitement et les patients présentant une hypertension connue doivent recevoir une dose stable de traitement antihypertenseur pendant au moins une semaine avant le début du traitement par le lenvatinib. Des complications graves d'une hypertension mal contrôlée, comme une dissection aortique, ont été rapportées. Une détection précoce et une prise en charge efficace de l'hypertension sont importantes pour limiter la nécessité de réductions de la dose de lenvatinib et d'interruptions du traitement. Le traitement antihypertenseur doit être instauré dès qu'une hypertension est confirmée. La pression artérielle doit être contrôlée une semaine après l'instauration du traitement par le lenvatinib, puis toutes les deux semaines au cours des deux premiers mois et une fois par mois ensuite. Le choix du traitement antihypertenseur doit être adapté au patient et suivre la pratique médicale habituelle. En cas d'élévation de la pression artérielle chez les patients qui étaient antérieurement normotendus, une monothérapie par l'une des classes d'antihypertenseurs doit être débutée. Chez les patients prétraités, le traitement antihypertenseur en cours devra être adapté (augmentation de la posologie, ou ajout d'un ou plusieurs agents d'une classe d'antihypertenseurs différente). Si nécessaire, l'hypertension doit être gérée comme recommandé dans le tableau 5.

Valeur de la pression artérielle (PA)	Action recommandée
PA systolique ≥ 140 mmHg et < 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 90 mmHg et < 100 mmHg	Poursuivre le traitement par le lenvatinib et instaurer un traitement antihypertenseur adapté chez les patients naïfs de traitement, OU Poursuivre le traitement par le lenvatinib et, chez les patients prétraités, augmenter la dose du traitement antihypertenseur en cours ou instaurer un traitement antihypertenseur supplémentaire.
PA systolique ≥ 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 100 mmHg malgré un traitement antihypertenseur optimal	1. Suspendre le traitement par le lenvatinib. 2. Dès que la PA systolique ≤ 150 mmHg, et la PA diastolique ≤ 95 mmHg sous un traitement antihypertenseur stable depuis au moins 48 heures, reprendre le traitement par le lenvatinib à dose réduite (voir rubrique 4.2).

Hypertension menaçant le pronostic vital (hypertension maligne, déficit neurologique ou crise hypertensive)	Prise en charge urgente et adaptée. Arrêter le traitement par le lenvatinib et instaurer un traitement médical approprié.
---	---

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration du lenvatinib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Protéinurie

Une protéinurie, survenant généralement en début de traitement, a été rapportée chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). Le taux de protéines urinaires doit être contrôlé régulièrement. En cas de protéinurie $\geq 2+$ sur bandelette urinaire, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). Des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés chez des patients traités par lenvatinib. Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté en cas de syndrome néphrotique.

Hépatotoxicité

Dans le CTD, les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le lenvatinib étaient des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de la bilirubinémie. Des cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite aiguë ($< 1\%$; voir rubrique 4.8) ont été rapportés chez des patients atteints de CTD traités par le lenvatinib. Les cas d'insuffisance hépatique ont été généralement observés chez des patients présentant une maladie hépatique métastatique en progression.

Chez les patients atteints de CHC traités par lenvatinib dans le cadre de l'étude REFLECT, des effets indésirables hépatiques, notamment une encéphalopathie hépatique et une insuffisance hépatique, (dont certains ont été fatals) ont été rapportés à une fréquence supérieure (voir rubrique 4.8) par rapport aux patients traités par sorafénib. Les patients avec une atteinte de la fonction hépatique plus sévère et/ou une masse tumorale hépatique plus importante avant le début du traitement avaient un risque accru de développer une encéphalopathie et une insuffisance hépatique. Les cas d'encéphalopathie hépatique ont également été plus fréquents chez les patients âgés de 75 ans et plus. Environ la moitié des cas d'insuffisance hépatique et un tiers des cas d'encéphalopathie hépatique ont été observés chez des patients dont le CHC était en progression.

Les données recueillies chez les patients atteints de CHC présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) sont très limitées, et il n'existe actuellement aucune donnée disponible chez les patients atteints de CHC présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Le lenvatinib étant principalement éliminé par le métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère est attendue.

Dans le CE, les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par le lenvatinib et le pembrolizumab étaient des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (AST). Des cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite ($< 1\%$; voir rubrique 4.8) ont été rapportés chez des patientes atteintes de CE traitées par le lenvatinib et le pembrolizumab.

Une étroite surveillance de la sécurité des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée est recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2). Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois de traitement et une fois par mois ensuite. Les patients atteints de CHC doivent être surveillés pour déceler une éventuelle aggravation de la fonction hépatique, notamment une encéphalopathie hépatique. En cas d'hépatotoxicité, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou

l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale et atteinte rénale

Des cas d'insuffisance rénale et d'atteinte rénale ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). Le principal facteur de risque identifié était une déshydratation et/ou une hypovolémie dues à une toxicité gastro-intestinale. La toxicité gastro-intestinale doit être gérée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte ou d'une insuffisance rénale. Une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

La dose initiale de lenvatinib doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Diarrhée

Des cas de diarrhée, survenant généralement en début de traitement, ont été rapportés fréquemment chez les patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). Un traitement médical de la diarrhée doit être instauré rapidement afin de prévenir une déshydratation. Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté en cas de persistance d'une diarrhée de grade 4 malgré le traitement médical.

Altération de la fonction cardiaque

Des cas d'insuffisance cardiaque (< 1 %) et de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter des signes ou symptômes cliniques de décompensation cardiaque, car une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) / Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR, appelé également SLPR) ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (< 1 % ; voir rubrique 4.8). Le SEPR est une affection neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération de l'état mental, une cécité et par d'autres troubles visuels ou neurologiques. Le patient peut présenter une hypertension légère à sévère. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par IRM (imagerie par résonance magnétique). Des mesures appropriées doivent être prises pour équilibrer la pression artérielle (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant des signes ou symptômes de SEPR, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Événements thromboemboliques artériels

Des événements thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et infarctus du myocarde) ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). Le lenvatinib n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'événement thromboembolique artériel au cours des six mois précédents et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. La décision thérapeutique doit être fondée sur une évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque. Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté après un événement thrombotique artériel.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant le traitement par le lenvatinib et la poursuivre un mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). On ignore actuellement si le lenvatinib augmente le risque d'événements

thromboemboliques lorsqu'il est administré en association avec les contraceptifs oraux.

Événements hémorragiques

Des saignements tumoraux graves, dont des événements hémorragiques d'issue fatale, sont survenus dans les études cliniques et ont été rapportés depuis la commercialisation, dans le cadre de la pharmacovigilance (voir rubrique 4.8). Dans le cadre de la pharmacovigilance, des hémorragies carotidiennes graves et d'issue fatale ont été observées plus fréquemment chez les patients présentant un cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) que chez ceux présentant un cancer différencié de la thyroïde (CDT) ou d'autres types de tumeurs. Le degré d'invasion / d'infiltration tumorale des vaisseaux sanguins majeurs (par exemple, les artères carotides) doit être pris en compte en raison du risque potentiel d'hémorragies sévères associées à la réduction/nécrose tumorale faisant suite au traitement par le lenvatinib. Certains cas de saignements sont survenus à la suite de la réduction tumorale et de la formation de fistules, par exemple, de fistules œso-trachéales. Des cas d'hémorragies intracrâniennes d'issue fatale ont été rapportés chez certains patients présentant ou non des métastases cérébrales. Des saignements dans des sites autres que le cerveau (par exemple, trachée, poumon, saignements intra-abdominaux) ont également été observés. Un cas fatal d'hémorragie tumorale hépatique chez un patient atteint de CHC a été rapporté.

Le dépistage, puis le traitement des varices œsophagiennes chez les patients souffrant de cirrhose hépatique doivent être menés conformément aux recommandations en vigueur avant de débiter le traitement par lenvatinib.

En cas de saignements, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2, tableau 4).

Perforation gastro-intestinale et formation de fistule

Des perforations ou fistules gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, les perforations et fistules gastro-intestinales sont survenues chez des patients présentant des facteurs de risque tels qu'une chirurgie ou une radiothérapie antérieure. En cas de perforation ou fistule gastro-intestinale, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Fistule non gastro-intestinale

Les patients traités par le lenvatinib peuvent présenter un risque accru de développer une fistule. Des cas de formation ou d'agrandissement de fistules touchant des régions du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été observés dans les études cliniques et depuis la commercialisation (par exemple, des fistules œso-trachéales, œsophagiennes, cutanées, des fistules de l'appareil génital féminin). Des cas de pneumothorax ont été rapportés, avec et sans fistule bronchopleurale évidente. Dans certains cas, la fistule et le pneumothorax se sont produits en même temps qu'une régression ou une nécrose de la tumeur. Des antécédents de chirurgie et de radiothérapie peuvent être des facteurs de risque y contribuant. La présence de métastases pulmonaires peut également augmenter le risque de survenue de pneumothorax. Le traitement par le lenvatinib ne doit pas être instauré chez les patients présentant une fistule afin d'éviter une aggravation et il doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un envahissement œsophagien ou trachéo-bronchique et une fistule de grade 4 (voir rubrique 4.2) ; il existe des informations limitées sur l'effet d'une interruption du traitement ou d'une réduction de dose dans la prise en charge d'autres événements, mais une aggravation a été observée dans certains cas et des précautions doivent être prises. Comme d'autres agents de la même classe, le lenvatinib peut avoir des effets négatifs sur le processus de cicatrisation.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté avec une incidence plus élevée chez les patients traités par le lenvatinib que chez les patients recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Les paramètres ECG doivent être surveillés chez tous les patients initialement, puis à intervalles réguliers au cours du

traitement, en portant une attention particulière aux patients présentant un syndrome du QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies et chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les antiarythmiques de classes Ia et III. Le traitement par le lenvatinib doit être interrompu en cas d'allongement de l'intervalle QT > 500 ms. Il doit être repris à dose réduite après résolution de l'allongement de l'intervalle QTc à < 480 ms ou à la valeur initiale.

Les déséquilibres électrolytiques tels que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie majorent le risque d'allongement de l'intervalle QT ; par conséquent, les anomalies de l'ionogramme doivent être surveillées et corrigées chez tous les patients avant le début du traitement. Les électrolytes (magnésium, potassium et calcium) doivent être contrôlés régulièrement pendant le traitement. La calcémie doit être contrôlée au moins une fois par mois et une supplémentation en calcium doit être administrée si nécessaire pendant le traitement par le lenvatinib. Le traitement par le lenvatinib doit être interrompu ou la dose adaptée comme nécessaire en fonction de la sévérité, de la présence de modifications de l'ECG et de la persistance de l'hypocalcémie.

Diminution du freinage de la thyroïdostimuline / Dysfonctionnement thyroïdien

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). La fonction thyroïdienne doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par le lenvatinib et régulièrement pendant le traitement. L'hypothyroïdie doit être traitée conformément à la pratique médicale habituelle afin de maintenir l'euthyroïdie.

Le lenvatinib diminue le freinage thyroïdostimuline exogène (voir rubrique 4.8). Le taux de thyroïdostimuline (TSH) doit être contrôlé régulièrement et le traitement par hormone thyroïdienne doit être adapté pour atteindre un taux de TSH approprié, en fonction de l'objectif thérapeutique du patient.

Complications de cicatrisation de la plaie

Aucune étude spécifique sur l'effet du lenvatinib sur la cicatrisation d'une plaie n'a été réalisée. Un retard de cicatrisation de la plaie a été rapporté chez des patients recevant du lenvatinib. L'interruption temporaire du lenvatinib doit être envisagée chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure. L'expérience clinique est limitée concernant le moment auquel reprendre le traitement par le lenvatinib après une intervention chirurgicale majeure. Par conséquent, la décision de reprendre le traitement par le lenvatinib après une intervention chirurgicale majeure doit se baser sur le jugement clinique d'une cicatrisation adéquate.

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des cas d'ONM ont été rapportés chez des patients traités par lenvatinib. Certains cas ont été rapportés chez des patients qui avaient reçu un traitement antérieur ou concomitant par un inhibiteur de la résorption osseuse et/ou un autre inhibiteur de l'angiogenèse, par exemple le bévacicumab, ou un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), inhibiteur de mTOR. Il est donc nécessaire de faire preuve de prudence lorsque le lenvatinib est prescrit de manière simultanée ou séquentielle avec un traitement inhibiteur de la résorption osseuse et/ou d'autres inhibiteurs de l'angiogenèse.

Les interventions dentaires invasives sont un facteur de risque identifié. Avant d'initier un traitement par lenvatinib, il convient d'envisager un examen dentaire et les soins dentaires préventifs adéquats. Chez les patients qui ont précédemment reçu ou qui reçoivent des bisphosphonates par voie intraveineuse, les interventions dentaires invasives doivent être évitées dans la mesure du possible (voir rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le lenvatinib peut provoquer un SLT, qui peut être fatal. Les facteurs de risque de SLT comprennent, sans s'y limiter, une masse tumorale importante, une insuffisance rénale et une déshydratation préexistantes. Ces patients doivent être surveillés de près et traités comme indiqué cliniquement. Une

hydratation prophylactique doit être envisagée.

Populations particulières

Les données chez les patients d'origine ethnique autre que caucasienne ou asiatique et chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Le lenvatinib doit être utilisé avec précaution chez ces patients en raison de la tolérance réduite au lenvatinib chez les patients asiatiques et chez les patients âgés (voir rubrique 4.8).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lenvatinib immédiatement après le sorafénib ou d'autres traitements anticancéreux et il peut exister un risque éventuel de toxicités additives en l'absence d'une période de sevrage adéquate entre les traitements. Dans les études cliniques, la durée minimale de la période de sevrage était de 4 semaines.

Les patients avec un ECOG PS ≥ 2 ont été exclus des études cliniques (sauf pour le carcinome thyroïdien).

Sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur le lenvatinib

Agents de chimiothérapie

L'administration concomitante de lenvatinib, de carboplatine et de paclitaxel n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de l'un de ces trois produits.

Effet du lenvatinib sur d'autres médicaments

Une étude clinique d'interactions médicamenteuses (IM) chez des patients atteints d'un cancer a montré que les concentrations plasmatiques de midazolam (un substrat du CYP3A et de la P gp) n'étaient pas modifiées en présence de lenvatinib. Aucune interaction médicamenteuse significative n'est donc attendue entre le lenvatinib et d'autres substrats du CYP3A4 / de la Pgp.

Contraceptifs oraux

On ne sait pas actuellement si le lenvatinib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux oraux doivent utiliser en plus une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse et utiliser une méthode hautement efficace de contraception au cours du traitement par lenvatinib et la poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement. On ignore actuellement si le lenvatinib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ; par conséquent, les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux oraux doivent utiliser en plus une méthode barrière.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lenvatinib chez la femme enceinte. Une activité

tératogène et embryotoxique du lenvatinib a été mise en évidence lors de son utilisation chez des rates et des lapines (voir rubrique 5.3).

Le lenvatinib ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue, et après une évaluation attentive des besoins de la mère et des risques encourus par le fœtus.

Allaitement

On ignore si le lenvatinib est excrété dans le lait maternel. Le lenvatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés / nourrissons ne peut être exclu et par conséquent, le lenvatinib est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets sur la fertilité humaine sont inconnus. Cependant, une toxicité testiculaire et ovarienne a été observée chez le rat, le chien et le singe (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lenvatinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant le lenvatinib peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue et sensations vertigineuses. Les patients présentant ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

CTD

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez ≥ 30 % des patients) sont : hypertension (68,6 %), diarrhée (62,8 %), diminution de l'appétit (51,5 %), perte de poids (49,1 %), fatigue (45,8 %), nausées (44,5 %), protéinurie (36,9 %), stomatite (35,8 %), vomissements (34,5 %), dysphonie (34,1 %), céphalées (34,1 %) et érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (32,7 %). L'hypertension et la protéinurie ont tendance à survenir en début de traitement par le lenvatinib (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été observés pendant les six premiers mois de traitement, à l'exception de la diarrhée, qui survenait pendant tout le traitement, et de la perte de poids, qui avait tendance à être cumulative.

Les effets indésirables sévères les plus importants étaient : insuffisance rénale et diminution de la fonction rénale (2,4 %), événements thromboemboliques artériels (3,9 %) (dont accident vasculaire cérébral (1,1 %), accident ischémique transitoire (0,7 %) et infarctus du myocarde (0,9 %)), insuffisance cardiaque (0,7 %), hémorragie tumorale intracrânienne (0,7 %), SEPR/SLPR (0,2 %), insuffisance hépatique (0,2 %).

Chez 452 patients présentant un CDT réfractaire à l'IRA, une réduction de la dose et l'arrêt du traitement ont été les mesures prises en raison d'un effet indésirable chez 63,1 % et 19,5 % des patients respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents (chez ≥ 5 % des patients) ayant entraîné des réductions de dose étaient : hypertension, protéinurie, diarrhée, fatigue, EPP, perte de poids et diminution de l'appétit. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par le lenvatinib étaient : protéinurie, asthénie, hypertension, accident vasculaire cérébral, diarrhée et embolie pulmonaire.

CHC

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez ≥ 30 % des patients) sont : hypertension (44,0 %), diarrhée (38,1 %), diminution de l'appétit (34,9 %), fatigue (30,6 %) et perte de poids (30,4 %).

Les effets indésirables sévères les plus importants ont été : insuffisance hépatique (2,8 %), encéphalopathie hépatique (4,6 %), hémorragie de varices œsophagiennes (1,4 %), hémorragie cérébrale (0,6 %), événements thromboemboliques artériels (2,0 %), notamment infarctus du myocarde (0,8 %), infarctus cérébral (0,4 %) et accident vasculaire cérébral (0,4 %), et insuffisance rénale / troubles rénaux (1,4 %). Une diminution de la numération des neutrophiles a été observée avec le lenvatinib à une incidence plus élevée chez les patients atteints de CHC (8,7 %) que chez les patients présentant un autre type de tumeur (1,4 %). Cette diminution n'a pas été associée à une infection, un sepsis ou une péritonite bactérienne.

Chez 496 patients atteints de CHC, la modification de la dose (interruption ou réduction) et l'arrêt du traitement ont été les mesures prises en réponse à un effet indésirable chez 62,3 % et 20,2 % des patients respectivement. Les effets indésirables qui ont le plus souvent conduit à des modifications de la dose (chez ≥ 5 % des patients) ont été : diminution de l'appétit, diarrhée, protéinurie, hypertension, fatigue, EPP et diminution de la numération plaquettaire. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné un arrêt du traitement par lenvatinib ont été l'encéphalopathie hépatique, la fatigue, l'augmentation de la bilirubinémie, la protéinurie et l'insuffisance hépatique.

CE

La sécurité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab a été évaluée chez 530 patientes atteintes de CE avancé traitées par lenvatinib 20 mg une fois par jour et pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 20 % des patientes) ont été : hypertension (63 %), diarrhée (57 %), hypothyroïdie (56 %), nausées (51 %), diminution de l'appétit (47 %), vomissements (39 %), fatigue (38 %), perte de poids (35 %), arthralgies (33 %), protéinurie (29 %), constipation (27 %), céphalées (27 %), infection urinaire (27 %), dysphonie (25 %), douleurs abdominales (23 %), asthénie (23 %), érythrodysesthésie palmo-plantaire (23 %), stomatite (23 %), anémie (22 %) et hypomagnésémie (20 %).

Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patientes) ont été : hypertension (37,2 %), perte de poids (9,1 %), diarrhée (8,1 %), augmentation de la lipase (7,7 %), diminution de l'appétit (6,4 %), asthénie (6 %), fatigue (6 %), hypokaliémie (5,7 %), anémie (5,3 %) et protéinurie (5,1 %).

L'arrêt du lenvatinib et l'arrêt de l'association du lenvatinib avec le pembrolizumab en raison d'un effet indésirable sont survenus respectivement chez 30,6 % et 15,3 % des patientes.

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 1 % des patientes) conduisant à un arrêt du lenvatinib ont été : hypertension (1,9 %), diarrhée (1,3 %), asthénie (1,3 %), diminution de l'appétit (1,3 %), protéinurie (1,3 %) et perte de poids (1,1 %).

Une interruption du traitement par le lenvatinib en raison d'un effet indésirable est survenue chez 63,2 % des patientes. Une interruption du traitement par le lenvatinib et le pembrolizumab en raison d'un effet indésirable est survenue chez 34,3 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patientes) conduisant à une interruption du lenvatinib ont été : hypertension (12,6 %), diarrhée (11,5 %), protéinurie (7,2 %), vomissements (7 %), fatigue (5,7 %) et diminution de l'appétit (5,7 %).

Une réduction de dose du lenvatinib en raison d'effets indésirables est survenue chez 67,0 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patientes) conduisant à une réduction de dose de lenvatinib ont été : hypertension (16,2 %), diarrhée (12,5 %), érythrodysesthésie palmo-plantaire (9,1 %), fatigue (8,7 %), protéinurie (7,7 %) diminution de l'appétit (6,6 %), nausées (5,5 %), asthénie (5,1 %) et perte de poids (5,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité du lenvatinib en monothérapie est fondé sur les données recueillies chez 452 patients souffrant de CTD et 496 patients souffrant de CHC, ce qui a permis de caractériser uniquement les effets indésirables fréquents chez les patients souffrant de CTD et de CHC. Les effets indésirables présentés dans cette rubrique sont fondés sur les données de sécurité recueillies à la fois chez les patients souffrant de CTD et chez les patients souffrant de CHC (voir rubrique 5.1).

Le profil de sécurité du lenvatinib en association est fondé sur des données recueillies chez 530 patientes souffrant de CE traitées par le lenvatinib en association avec le pembrolizumab (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables observés dans les études cliniques dans le CTD, le CHC et CE et rapportés après la mise sur le marché du lenvatinib sont présentés dans le tableau 6. La catégorie de fréquence de l'effet indésirable représente l'estimation la plus prudente de la fréquence dans ces populations. Les effets indésirables connus du lenvatinib ou de chacun des traitements associés, peuvent survenir lorsque ces traitements sont combinés, même si ces effets n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques menées avec ces associations.

Pour toute information de sécurité complémentaire quand le lenvatinib est administré en association, se référer au RCP du traitement associé (pembrolizumab).

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 Effets indésirables rapportés chez des patients traités par le lenvatinib[§]		
Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)	Lenvatinib en monothérapie	Association avec le pembrolizumab
Infections et infestations		
Très fréquent	Infection urinaire	Infection urinaire
Peu fréquent	Abcès périnéal	Abcès périnéal
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Thrombopénie ^{a,‡} Lymphopénie ^{a,‡} Leucopénie ^{a,‡} Neutropénie ^{a,‡}	Thrombopénie ^{a,‡} Lymphopénie ^{a,‡} Leucopénie ^{a,‡} Neutropénie ^{a,‡} Anémie
Peu fréquent	Infarctus splénique	
Affections endocriniennes		
Très fréquent	Hypothyroïdie Augmentation de la THS sanguine ^{*,‡}	Hypothyroïdie Augmentation de la TSH sanguine* Hyperthyroïdie
Fréquent		Insuffisance surrénalienne
Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		

Très fréquent	Hypocalcémie ^{*,‡} Hypokaliémie [‡] Hypercholestérolémie ^{b,‡} Hypomagnésémie ^{b,‡} Perte de poids Diminution de l'appétit	Hypocalcémie ^{*,‡} Hypokaliémie [‡] Hypercholestérolémie ^{b,‡} Hypomagnésémie ^{b,‡} Perte de poids Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation	Déshydratation
Rare	Syndrome de lyse tumorale [†]	Syndrome de lyse tumorale [†]
Affections psychiatriques		
Très fréquent	Insomnie	
Fréquent		Insomnie
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Sensations vertigineuses Céphalées Dysgueusie	Sensations vertigineuses Céphalées Dysgueusie
Fréquent	Accident vasculaire cérébral [†]	
Peu fréquent	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Monoparésie Accident ischémique transitoire	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Accident vasculaire cérébral [†] Monoparésie Accident ischémique transitoire
Affections cardiaques		
Fréquent	Infarctus du myocarde ^{c,†} Insuffisance cardiaque Prolongement de l'intervalle QT Diminution de la fraction d'éjection	Prolongement de l'intervalle QT
Peu fréquent		Infarctus du myocarde ^{c,†} Insuffisance cardiaque Diminution de la fraction d'éjection
Affections vasculaires		
Très fréquent	Hémorragie ^{d,*,†} Hypertension ^{e,*} Hypotension	Hémorragie ^{d,*,†} Hypertension ^{e,*}
Fréquent		Hypotension
Fréquence indéterminée	Anévrismes et dissections artérielles	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Dysphonie	Dysphonie
Fréquent	Embolie pulmonaire [†]	Embolie pulmonaire [†]
Peu fréquent	Pneumothorax	Pneumothorax
Affections gastro-intestinales		

Très fréquent	Diarrhée Douleurs gastro-intestinales et abdominales ^f Vomissements Nausées Inflammation buccale ^g Douleur buccale ^h Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale Augmentation de la lipase [‡] Augmentation de l'amylase [‡]	Diarrhée Douleurs gastro-intestinales et abdominales ^f Vomissements Nausées Inflammation buccale ^g Douleur buccale ^h Constipation Sécheresse buccale Augmentation de la lipase Augmentation de l'amylase [‡]
Fréquent	Fistule anale Flatulences Perforation gastro-intestinale	Pancréatite ⁱ Flatulences Dyspepsie Colite Perforation gastro-intestinale
Peu fréquent	Pancréatite ⁱ Colite	Fistule anale
Affections hépatobiliaires		
Très fréquent	Augmentation de la bilirubinémie ^{j,*‡} Hypoalbuminémie ^{j,*‡} Augmentation de l'alanine aminotransférase ^{*‡} Augmentation de l'aspartate aminotransférase ^{*‡} Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine [‡] Augmentation de la gamma-glutamyltransférase [‡]	Augmentation de la bilirubinémie ^{j,*‡} Hypoalbuminémie ^{j,*‡} Augmentation de l'alanine aminotransférase ^{*‡} Augmentation de l'aspartate aminotransférase ^{*‡} Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine [‡]
Fréquent	Insuffisance hépatique ^{k,*‡} Encéphalopathie hépatique ^{l,*‡} Fonction hépatique anormale Cholécystite	Cholécystite Fonction hépatique anormale Augmentation de la gamma-glutamyltransférase
Peu fréquent	Atteinte hépatocellulaire / hépatite ^m	Insuffisance hépatique ^{k,*‡} Encéphalopathie hépatique ^{l,*‡} Atteinte hépatocellulaire/ hépatite ^m
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire Eruption cutanée Alopécie	Érythrodysesthésie palmo-plantaire Eruption cutanée
Fréquent	Hyperkératose	Alopécie
Peu fréquent		Hyperkératose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		

Très fréquent	Dorsalgie Arthralgies Myalgies Extrémités douloureuses Douleur musculo-squelettique	Dorsalgie Arthralgies Myalgies Extrémités douloureuses
Fréquent		Douleur musculo-squelettique
Peu fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire	
Affections du rein et des voies urinaires		
Très fréquent	Protéinurie* Augmentation de la créatininémie‡	Protéinurie* Augmentation de la créatininémie‡
Fréquent	Insuffisance rénale ^{n, *, †} Diminution de la fonction rénale* Augmentation de l'urée sanguine	Insuffisance rénale ^{n, *, †}
Peu fréquent	Syndrome néphrotique	Diminution de la fonction rénale* Augmentation de l'urée sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue Asthénie Œdème périphérique	Fatigue Asthénie Œdème périphérique
Fréquent	Malaise	Malaise
Peu fréquent	Retard de cicatrisation	Retard de cicatrisation
Fréquence indéterminée	Fistule non gastro-intestinale ^o	

§ : Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau 6 sont susceptibles de ne pas être attribuables uniquement au lenvatinib et peuvent inclure des contributions de la pathologie sous-jacente ou d'autres médicaments utilisés en association.

* : Voir la rubrique 4.8 Effets indésirables sélectionnés pour des informations supplémentaires.

† : Inclut les cas d'issue fatale.

‡ : Fréquence basée sur des données de laboratoire.

Les termes suivants ont été combinés :

a : Le terme « thrombopénie » inclut thrombopénie et diminution de la numération plaquettaire. Le terme « neutropénie » inclut neutropénie et diminution de la numération des neutrophiles. Le terme « leucopénie » inclut leucopénie et diminution de la numération des globules blancs. Le terme « lymphopénie » inclut lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.

b : Le terme « hypomagnésémie » inclut hypomagnésémie et magnésémie diminuée.

« hypercholestérolémie » inclut hypercholestérolémie et augmentation de la cholestérolémie.

c : Le terme « infarctus du myocarde » inclut infarctus du myocarde et infarctus du myocarde aigu.

d : Inclut tous les termes désignant des événements hémorragiques.

Les effets hémorragiques survenus chez au moins 5 sujets atteints de CTD ont été : épistaxis, hémoptysie, hématurie, contusion, hématochézie, gingivorragie, pétéchies, hémorragie pulmonaire, hémorragie rectale, présence de sang dans l'urine, hématome et hémorragie vaginale.

Les effets hémorragiques survenus chez au moins 5 sujets atteints de CHC ont été : épistaxis, hématurie, gingivorragie, hémoptysie, hémorragie de varices œsophagiennes, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale, hémorragie rectale et hémorragie gastro-intestinale haute.

L'effet hémorragique survenu chez au moins 5 sujets atteints de CE a été : hémorragie vaginale.

e : Le terme « hypertension » inclut : hypertension, crise aiguë d'hypertension, augmentation de la pression artérielle diastolique, hypertension orthostatique et augmentation de la pression artérielle.

f : Le terme « douleurs gastro-intestinales et abdominales » inclut : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible, gêne

épigastrique et douleur gastro- intestinale.

g : Le terme « inflammation buccale » inclut : stomatite aphteuse, ulcère aphteux, érosion gingivale, ulcération gingivale, bulles buccales, stomatite, glossite, ulcération buccale et mucite.

h : Le terme « douleur buccale » inclut : douleur buccale, glossodynie, douleur gingivale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée et gêne linguale.

i : Le terme « pancréatite » inclut : pancréatite et pancréatite aiguë.

j : Le terme « hyperbilirubinémie » inclut l'hyperbilirubinémie, l'augmentation de la bilirubinémie, la jaunisse et l'augmentation de la bilirubine conjuguée. L'hypoalbuminémie inclut l'hypoalbuminémie et la diminution de l'albumine sanguine.

k : Le terme « insuffisance hépatique » inclut : insuffisance hépatique, insuffisance hépatique aiguë et insuffisance hépatique chronique.

l : Le terme « encéphalopathie hépatique » inclut : encéphalopathie hépatique, coma hépatique, encéphalopathie métabolique et encéphalopathie.

m : Le terme « lésions hépatocellulaires et hépatites » inclut : atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, stéatose hépatique et atteinte du foie cholestatique.

n : Le terme « insuffisance rénale » inclut : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, lésion rénale aiguë et nécrose tubulaire rénale.

o : Le terme « fistule non gastro-intestinale » inclut les cas de fistule survenant en dehors de l'estomac et des intestins, tels que les fistules trachéales, œso-trachéales, œsophagiennes, les fistules de l'appareil génital féminin et les fistules cutanées.

Effets indésirables sélectionnés

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), des événements d'hypertension (incluant hypertension, crise hypertensive, augmentation de la pression artérielle diastolique et augmentation de la pression artérielle) ont été rapportés chez 72,8 % des patients traités par le lenvatinib et 16,0 % des patients recevant le placebo. Le délai médian d'apparition chez les patients traités par le lenvatinib était de 16 jours. Des effets indésirables de grade ≥ 3 (dont un de grade 4) sont survenus chez 44,4 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 3,8 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, ces événements ont régressé ou se sont résolus après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 13,0 % et 13,4 % des patients respectivement). Chez 1,1 % des patients, l'hypertension a entraîné l'arrêt définitif du traitement.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), une hypertension (incluant hypertension, augmentation de la pression artérielle, augmentation de la pression diastolique et hypertension orthostatique) a été rapportée chez 44,5 % des patients traités par lenvatinib et une hypertension de grade 3 est survenue chez 23,5 % des patients. Le délai médian d'apparition a été de 26 jours. Dans la majorité des cas, l'évolution a été la récupération ou la résolution après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (3,6 % et 3,4 % des patients respectivement). Chez un patient (0,2 %) l'hypertension a entraîné l'arrêt du traitement par lenvatinib.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), une hypertension a été rapportée chez 65 % des patientes dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab. Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 38,4 % des patientes du groupe lenvatinib plus pembrolizumab. Le délai médian d'apparition dans le groupe lenvatinib plus pembrolizumab était de 15 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 11,6 %, 17,7 % et 2,0 % des patientes respectivement.

Protéinurie (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), une protéinurie a été rapportée chez 33,7 % des patients traités par le lenvatinib et 3,1 % des patients recevant le placebo. Le délai médian d'apparition a été de 6,7 semaines. Des effets indésirables de grade 3 sont survenus chez 10,7 % des patients traités par le lenvatinib et chez aucun patient recevant le placebo. Dans la majorité des cas, l'évolution a été la récupération ou la résolution après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 16,9 % et 10,7 % des patients respectivement). La protéinurie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 0,8 % des patients.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), une protéinurie a été rapportée chez 26,3 % des patients traités par lenvatinib dont une protéinurie de grade 3 chez 5,9 % des patients. Le délai médian d'apparition a été de 6,1 semaines. Dans la majorité des cas, l'évolution a été la récupération ou la résolution après une interruption du traitement ou une réduction de la dose (chez 6,9 % et 2,5 % des patients respectivement). La protéinurie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 0,6 % des patients.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), une protéinurie a été rapportée chez 29,6 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une protéinurie de grade ≥ 3 chez 5,4 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 34,5 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 6,2 %, 7,9 % et 1,2 % des patientes respectivement.

Insuffisance rénale et atteinte rénale (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), 5,0 % des patients ont développé une insuffisance rénale et 1,9 % une atteinte rénale (3,1 % des patients ont présenté un événement d'insuffisance rénale ou d'atteinte rénale de grade ≥ 3). Dans le groupe recevant le placebo, 0,8 % des patients ont développé une insuffisance rénale ou une atteinte rénale (grade ≥ 3 dans 0,8 % des cas).

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), 7,1 % des patients traités par lenvatinib ont développé une insuffisance rénale / un trouble rénal. Des effets de grade 3 ou plus sont survenus chez 1,9 % des patients traités par lenvatinib.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), 18,2 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab ont développé une insuffisance rénale/un trouble rénal. Des effets de grade ≥ 3 sont survenus chez 4,2 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 86,0 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 3,0 %, 1,7 % et 1,2 % des patientes respectivement.

Altération de la fonction cardiaque (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), des cas de diminution de la fraction d'éjection / d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez 6,5 % des patients du groupe traité par le

lenvatinib (grade ≥ 3 dans 1,5 % des cas) et 2,3 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade ≥ 3).

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), une altération de la fonction cardiaque (incluant insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique et insuffisance cardiopulmonaire) a été rapportée chez 0,6 % des patients (0,4 % étaient de grade ≥ 3) dans le groupe traité par lenvatinib.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), une altération de la fonction cardiaque a été rapportée chez 1,0 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une altération de la fonction cardiaque de grade ≥ 3 chez 0,5 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 112,0 jours. La réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont chacun survenus chez 0,2 % des patientes.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) / Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), un événement de SEPR (grade 2) a été rapporté dans le groupe traité par le lenvatinib et il n'a pas été rapporté de cas dans le groupe recevant le placebo.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), un cas de SEPR (grade 2) a été rapporté dans le groupe traité par lenvatinib.

Parmi les 1 823 patients traités par le lenvatinib en monothérapie dans les études cliniques, 5 cas de SEPR (0,3 %) (dont 0,2 % de grade 3 ou 4) ont été observés, qui se sont tous résolus après l'interruption du traitement et/ou une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), un événement de SEPR (grade 1) a été rapporté dans le groupe traité par lenvatinib plus pembrolizumab, conduisant à l'interruption du lenvatinib.

Hépatotoxicité (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés ont été une hypoalbuminémie (lenvatinib 9,6 % *versus* placebo 1,5 %) et des élévations des enzymes hépatiques, incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase (lenvatinib 7,7 % *versus* placebo 0 %), de l'aspartate aminotransférase (lenvatinib 6,9 % *versus* placebo 1,5 %) et de la bilirubinémie (lenvatinib 1,9 % *versus* placebo 0 %). Le délai médian d'apparition des effets indésirables hépatiques chez les patients traités par le lenvatinib était de 12,1 semaines. Des effets indésirables hépatiques de grade ≥ 3 (dont un cas d'insuffisance hépatique de grade 5) sont survenus chez 5,4 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 0,8 % des patients recevant le placebo. Des effets indésirables hépatiques ont entraîné des interruptions du traitement et des réductions de dose chez respectivement 4,6 % et 2,7 % des patients et l'arrêt définitif du traitement chez 0,4 % des patients.

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, il a été observé 3 cas (0,3 %) d'insuffisance hépatique, tous d'issue fatale. Un cas est survenu chez un patient qui ne présentait pas de métastases hépatiques.

Il a également été rapporté un cas d'hépatite aiguë chez un patient qui ne présentait pas de métastases hépatiques.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), les effets indésirables hépatotoxiques les plus fréquemment rapportés ont été : augmentation de la bilirubinémie (14,9 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (13,7 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (11,1 %), hypoalbuminémie (9,2 %), encéphalopathie hépatique (8,0 %), augmentation de la gamma-glutamyltransférase (7,8 %) et augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (6,7 %). Le délai médian d'apparition des effets indésirables hépatotoxiques était de 6,4 semaines. Des effets hépatotoxiques de grade ≥ 3 sont survenus chez 26,1 % des patients traités par lenvatinib. Une insuffisance hépatique (fatale chez 12 patients) est survenue chez 3,6 % des patients (grade ≥ 3 dans tous les cas). Une encéphalopathie hépatique (fatale chez 4 patients) est survenue chez 8,4 % des patients (5,5 % de grade ≥ 3). Dix-sept (3,6 %) décès dus à des événements hépatotoxiques ont été rapportés dans le bras lenvatinib et 4 (0,8 %) décès dans le bras sorafénib. Les effets indésirables hépatotoxiques ont entraîné des interruptions du traitement et des réductions de dose chez 12,2 % et 7,4 % des patients traités par lenvatinib respectivement, ainsi qu'un arrêt définitif du traitement chez 5,5 % des patients.

Dans toutes les études cliniques dans lesquelles 1 327 patients ont reçu le lenvatinib en monothérapie dans des indications autres que le CHC, une insuffisance hépatique (fatale dans certains cas) a été rapportée chez 4 patients (0,3 %), une lésion hépatique chez 2 patients (0,2 %), une hépatite aiguë chez 2 patients (0,2 %) et une lésion hépatocellulaire chez 1 patient (0,1 %).

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), une hépatotoxicité a été rapportée chez 33,7 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hépatotoxicité de grade ≥ 3 chez 12,1 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 56,0 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 5,2 %, 3,0 % et 1,2 % des patientes respectivement.

Événements thromboemboliques artériels (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 5,4 % des patients traités par le lenvatinib et 2,3 % des patients recevant le placebo.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 2,3 % des patients traités par lenvatinib.

Parmi les 1 823 patients traités par le lenvatinib en monothérapie dans les études cliniques, il a été rapporté 10 cas (0,45 %) d'événements thromboemboliques artériels d'issue fatale (5 cas d'infarctus du myocarde et 5 cas d'accident vasculaire cérébral).

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), des thromboembolies artérielles ont été rapportées chez 3,7 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont des thromboembolies artérielles de grade ≥ 3 chez 2,2 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 59,0 jours. L'interruption et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 0,2 % et 2,0 % des patientes respectivement.

Événements hémorragiques (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), des événements hémorragiques ont été rapportés chez 34,9 % des patients traités par le lenvatinib (de grade ≥ 3 dans 1,9 % des cas) *versus* 18,3 % des patients recevant le placebo (de grade ≥ 3 dans 3,1 % des cas). Les effets indésirables survenus avec une incidence $\geq 0,75$ % par rapport au placebo étaient : épistaxis (11,9 %), hématurie (6,5 %), contusion (4,6 %), saignement gingival (2,3 %), hématochézie (2,3 %), hémorragie rectale (1,5 %), hématome (1,1 %), hémorragie hémorroïdale (1,1 %), hémorragie laryngée (1,1 %), pétéchies (1,1 %) et hémorragie tumorale intracrânienne (0,8 %). Dans cette étude, il a été rapporté un cas d'hémorragie intracrânienne d'issue fatale chez les 16 patients qui recevaient le lenvatinib et qui présentaient des métastases cérébrales lors de l'inclusion.

Le délai médian de la première apparition d'événements hémorragiques chez les patients traités par le lenvatinib était de 10,1 semaines. Il n'a pas été observé de différences entre les patients recevant le lenvatinib et le placebo dans l'incidence d'effets indésirables sévères (3,4 % *versus* 3,8 %), d'effets indésirables entraînant la sortie prématurée de l'étude (1,1 % *versus* 1,5 %) ou d'effets indésirables nécessitant une interruption du traitement (3,4 % *versus* 3,8 %) ou une réduction de la dose (0,4 % *versus* 0 %).

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), une hémorragie a été rapportée chez 24,6 % des patients et 5,0 % des cas ont été de grade ≥ 3 . Des effets de grade 3 sont survenus chez 3,4 % des patients, des effets de grade 4 chez 0,2 % des patients, et 7 patients (1,5 %) ont eu un effet de grade 5 (fatal), incluant l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie gastro-intestinale haute, l'hémorragie intestinale et l'hémorragie tumorale. Le délai médian de la première apparition était de 11,9 semaines. Un événement hémorragique a entraîné une interruption du traitement ou une réduction de la dose chez 3,2 % et 0,8 % des patients respectivement et un arrêt du traitement chez 1,7 % des patients.

Dans toutes les études cliniques dans lesquelles 1 327 patients ont reçu le lenvatinib en monothérapie dans des indications autres que le CHC, des hémorragies de grade ≥ 3 ont été rapportées chez 2 % des patients, 3 patients (0,2 %) ont présenté une hémorragie de grade 4, et 8 patients (0,46 %) un effet indésirable de grade 5 : hémorragie artérielle, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie intracrânienne, hémorragie tumorale intracrânienne, hématomène, méléna, hémoptysie et hémorragie tumorale.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), une hémorragie a été rapportée chez 24,4 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hémorragie de grade ≥ 3 chez 3,0 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 65,0 jours. L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 1,7 %, 1,2 % et 1,7 % des patientes respectivement.

Hypocalcémie (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), une hypocalcémie a été rapportée chez 12,6 % des patients traités par le lenvatinib et chez aucun patient du groupe placebo. Le délai médian de première apparition de l'hypocalcémie chez les patients traités par le lenvatinib était de 11,1 semaines. Des effets indésirables de sévérité de grade 3 ou 4 sont survenus chez 5,0 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 0 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, les effets indésirables se sont résolus après un traitement symptomatique, sans interruption du

traitement ou réduction de dose chez 1,5 % et 1,1 % des patients respectivement ; le traitement a été arrêté définitivement chez un patient présentant une hypocalcémie de grade 4.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), une hypocalcémie a été rapportée chez 1,1 % des patients, dont une hypocalcémie de grade 3 chez 0,4 % des patients. Le traitement par lenvatinib a été interrompu en raison d'une hypocalcémie chez un sujet (0,2 %), et il n'y a eu aucune diminution de la dose ni arrêt du traitement.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), une hypocalcémie a été rapportée chez 3,9 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hypocalcémie de grade ≥ 3 chez 1,0 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 148,0 jours. Aucune modification de la dose de lenvatinib n'a été rapportée.

Perforation gastro-intestinale et formation de fistule (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), des événements de perforation ou fistule gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,9 % des patients traités par le lenvatinib et 0,8 % des patients recevant le placebo.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), des événements de perforation ou fistule gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,9 % des patients traités par lenvatinib.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), des événements de formation de fistules ont été rapportés chez 2,5 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont des événements de formation de fistules de grade ≥ 3 chez 2,5 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 117,0 jours. L'arrêt du traitement par le lenvatinib est survenu chez 1,0 % des patientes. Des événements de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez 3,9 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont des événements de perforation gastro-intestinale de grade ≥ 3 chez 3,0 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 42 jours. L'interruption et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 0,5 % et 3,0 % des patientes respectivement.

Fistules non gastro-intestinales (voir rubrique 4.4)

Le traitement par le lenvatinib a été associé à des cas de fistules, dont certains d'issue fatale. Des cas de fistule impliquant des régions du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été observés dans différentes indications. Les réactions ont été rapportées à différents moments pendant le traitement, allant de deux semaines à plus d'un an après l'instauration du traitement par le lenvatinib, avec un délai médian d'apparition d'environ trois mois.

Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté chez 8,8 % des patients traités par le lenvatinib et 1,5 % des patients recevant le placebo. L'incidence d'allongement de l'intervalle QT > 500 ms était de 2 % chez les patients traités par le lenvatinib et il n'a pas été rapporté de cas dans le groupe recevant le placebo.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté chez 6,9 % des patients traités par lenvatinib. L'incidence de l'allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 500 ms était de 2,4 %.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez 3,9 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont un allongement de l'intervalle QT de grade ≥ 3 chez 0,5 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 115,5 jours. L'interruption du traitement et la réduction de la dose de lenvatinib sont survenues chez 0,2 % et 0,5 % des patientes respectivement.

Augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), 88 % des patients avaient un taux de TSH $\leq 0,5$ mU/l lors de l'inclusion. Chez les patients ayant un taux de TSH normal lors de l'inclusion, une élévation de la TSH au-dessus de 0,5 mU/l a été observée après le début du traitement chez 57 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 14 % des patients recevant le placebo.

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), 89,6 % des patients avaient un taux initial de TSH inférieur à la limite supérieure de la normale. Une élévation de la TSH au-dessus de la limite supérieure de la normale a été observée après le début du traitement chez 69,6 % des patients traités par lenvatinib.

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), une hypothyroïdie a été rapportée chez 68,2 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab dont une hypothyroïdie de grade ≥ 3 chez 1,2 % des patientes. Le délai médian d'apparition était de 62,0 jours. L'interruption du traitement et la réduction de la dose de lenvatinib sont survenues chez 2,2 % et 0,7 % des patientes respectivement.

Une augmentation de la TSH sanguine a été rapportée chez 12,8 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab, mais aucune augmentation de la TSH sanguine de grade ≥ 3 n'est survenue chez les patientes. L'interruption de la dose est survenue chez 0,2 % des patientes.

Diarrhée (voir rubrique 4.4)

CTD

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), des cas de diarrhée ont été rapportés chez 67,4 % des patients du groupe traité par le lenvatinib (grade ≥ 3 dans 9,2 % des cas) et 16,8 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade ≥ 3).

CHC

Dans l'étude de phase III REFLECT (voir rubrique 5.1), une diarrhée a été rapportée chez 38,7 % des patients traités par lenvatinib (grade ≥ 3 pour 4,2 %).

CE

Dans l'étude de phase III 309 (voir rubrique 5.1), des cas de diarrhée ont été rapportés chez 54,2 % des patientes traitées par le lenvatinib plus pembrolizumab (7,6 % des cas étaient de grade ≥ 3). L'interruption du traitement, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 10,6 %, 11,1 % et 1,2 % des patientes respectivement.

Population pédiatrique

Dans les études pédiatriques 207, 216, 230 et 231 (voir rubrique 5.1), le profil de sécurité global du lenvatinib en monothérapie ou en association soit avec l'ifosfamide et l'étoposide, soit avec l'évérolimus, était cohérent avec celui observé chez les adultes traités par le lenvatinib.

Chez les patients présentant un ostéosarcome récidivant / réfractaire, un pneumothorax a été rapporté à une fréquence supérieure à celle observée chez les adultes présentant un CTD, un CHC, un carcinome à cellules rénales (CCR) et un CE. Dans l'étude 207, un pneumothorax est survenu chez 6 patients (10,9 %) traités par le lenvatinib en monothérapie et chez 7 patients (16,7 %) traités par le lenvatinib en association avec l'ifosfamide et l'étoposide. Dans l'ensemble, 2 patients ont arrêté le traitement de l'étude en raison d'un pneumothorax. Dans l'étude 230, un pneumothorax a été rapporté chez un total de 14 patients (11 patients [28,2 %] traités par lenvatinib plus ifosfamide et étoposide, et 3 patients [7,7 %] traités par ifosfamide et étoposide). Dans l'étude 216, un pneumothorax a été rapporté chez 3 patients (4,7 %) atteints de sarcome d'Ewing, de rhabdomyosarcome (RMS) et de tumeur de Wilms ; ces 3 patients présentaient des métastases pulmonaires à l'inclusion. Dans l'étude 231, un pneumothorax a été rapporté chez 7 patients (5,5 %) atteints d'un sarcome à cellules fusiformes, d'un sarcome indifférencié, d'un RMS, d'une tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique, d'un sarcome synovial, d'un carcinome à cellules fusiformes et d'une tumeur fibromyxoïde ossifiante maligne ; ces 7 patients présentaient des métastases pulmonaires ou une tumeur primitive de la paroi thoracique ou de la cavité pleurale à l'inclusion. Pour les études 216, 230 et 231, aucun patient n'a arrêté le traitement de l'étude en raison d'un pneumothorax. La survenue d'un pneumothorax semblait être principalement associée à des métastases pulmonaires et une maladie sous-jacente.

Dans la cohorte de détermination de la dose du lenvatinib en monothérapie de l'étude 207, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 40 %) étaient : diminution de l'appétit, diarrhée, hypothyroïdie, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, hypertension et perte de poids ; dans la cohorte d'expansion du lenvatinib en monothérapie chez des patients présentant un ostéosarcome récidivant ou réfractaire, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 40 %) étaient : diminution de l'appétit, céphalées, vomissements, hypothyroïdie et protéinurie.

Dans la cohorte de détermination de la dose du lenvatinib en association de l'étude 207, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 50 %) étaient : vomissements, anémie, nausées, diarrhée, hypothyroïdie, douleurs abdominales, arthralgies, épistaxis, neutropénie, constipation, céphalées et extrémités douloureuses ; dans la cohorte d'expansion du lenvatinib en association, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 50 %) étaient : anémie, nausées, diminution de la numération des globules blancs, diarrhée, vomissements et diminution de la numération plaquettaire.

Dans la phase I de l'étude 216 (cohorte de détermination de la dose du lenvatinib en association), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 40 %) étaient : hypertension, hypothyroïdie, hypertriglycéridémie, douleurs abdominales et diarrhée ; et dans la phase II de l'étude 216 (cohorte d'expansion du lenvatinib en association), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 35 %) étaient : hypertriglycéridémie, protéinurie, diarrhée, diminution du nombre de lymphocytes, diminution de la numération des globules blancs, augmentation du cholestérol sanguin, fatigue et diminution de la numération plaquettaire.

Dans l'étude OLIE (étude 230), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 35 %) étaient : hypothyroïdie, anémie, nausées, diminution de la numération plaquettaire, protéinurie, vomissements, dorsalgie, neutropénie fébrile, hypertension, constipation, diarrhée, diminution de la numération des neutrophiles et fièvre.

Dans l'étude 231, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 15 %) étaient :

hypothyroïdie, hypertension, protéinurie, diminution de l'appétit, diarrhée et diminution de la numération plaquettaire.

Autres populations particulières

Patients âgés

CTD

Les patients âgés de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une hypertension, une protéinurie, une diminution de l'appétit et une déshydratation de grade 3 ou 4.

CHC

Les patients âgés de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une hypertension, une protéinurie, une diminution de l'appétit, une asthénie, une déshydratation, des sensations vertigineuses, un malaise, un œdème périphérique, un prurit et une encéphalopathie hépatique. L'encéphalopathie hépatique est survenue avec une incidence plus de deux fois supérieure chez les patients âgés de 75 ans et plus (17,2 %) par rapport à ceux de moins de 75 ans (7,1 %). L'encéphalopathie hépatique tendait à être associée à des caractéristiques de la pathologie (CHC) au début du traitement ou à des médicaments concomitants. Des événements thromboemboliques artériels sont également survenus avec une incidence accrue dans ce groupe d'âge.

CE

Les patientes âgées de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une infection urinaire et une hypertension de grade ≥ 3 (augmentation de ≥ 10 % par rapport aux patientes de moins de 65 ans).

Sexe

CTD

L'incidence d'hypertension (dont une hypertension de grade 3 ou 4), de protéinurie et d'EPP était plus élevée chez les femmes, tandis que l'incidence de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de perforation et fistule gastro-intestinales était supérieure chez les hommes.

CHC

L'incidence des cas d'hypertension, fatigue, allongement de l'intervalle QT à l'ECG et alopecie était plus élevée chez les femmes. L'incidence des cas de dysphonie était plus élevée chez les hommes (26,5 %) que chez les femmes (12,3 %), de même que la perte de poids et la diminution de la numération plaquettaire. Les cas d'insuffisance hépatique ont été observés uniquement chez les patients de sexe masculin.

Origine ethnique

CTD

L'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'EPP, de protéinurie, de stomatite, de thrombopénie et de myalgie était plus élevée (différence ≥ 10 %) chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens alors que l'incidence de diarrhée, de perte de poids, de nausées, de vomissements, de constipation, d'asthénie, de douleurs abdominales, d'extrémités douloureuses et de sécheresse buccale était plus élevée chez les patients caucasiens. Une proportion plus importante de patients asiatiques a fait l'objet d'une réduction de dose de lenvatinib par rapport aux patients caucasiens. Le délai médian jusqu'à la première réduction de dose et la dose quotidienne moyenne étaient moins élevés pour les patients asiatiques que pour les patients caucasiens.

CHC

L'incidence des cas de protéinurie, de diminution de la numération des neutrophiles, de la numération plaquettaire et de la numération des globules blancs, ainsi que d'EPP était plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens, alors que l'incidence de la fatigue, de l'encéphalopathie hépatique, de l'insuffisance rénale aiguë, de l'anxiété, de l'asthénie, de la nausée, de la thrombopénie et des vomissements était plus élevée chez les patients caucasiens.

CE

L'incidence des cas d'anémie, de malaises, de diminution de la numération des neutrophiles, de stomatite, de diminution de la numération plaquettaire, de protéinurie et d'EPP était plus élevée (différence de $\geq 10\%$) chez les patientes asiatiques que chez les patientes caucasiennes, alors que l'incidence des cas de mucite, douleur abdominale, diarrhée, infection urinaire, perte de poids, hypomagnésémie, sensations vertigineuses, asthénie et fatigue était plus élevée chez les patientes caucasiennes.

Hypertension avant le traitement

CTD

L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 d'hypertension, de protéinurie, de diarrhée et de déshydratation a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension lors de l'inclusion et les cas de déshydratation, d'hypotension, d'embolie pulmonaire, d'épanchement pleural malin, de fibrillation auriculaire et de troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements) ont été plus graves chez ces patients.

Insuffisance hépatique

CTD

Une incidence accrue d'hypertension et d'EPP et une incidence plus élevée d'événements de grade 3 ou 4 d'hypertension, d'asthénie, de fatigue et d'hypocalcémie a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique lors de l'inclusion par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale.

CHC

Les patients avec un score de Child-Pugh (CP) initial de 6 (environ 20 % des patients de l'étude REFLECT) ont eu une incidence accrue de diminution de l'appétit, fatigue, protéinurie, encéphalopathie hépatique et insuffisance rénale comparé aux patients avec un score CP initial de 5. Les cas d'hépatotoxicité et d'hémorragie sont également survenus avec une incidence accrue chez les patients ayant un score CP de 6 par rapport aux patients ayant un score CP de 5.

Insuffisance rénale

CTD

L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 d'hypertension, de protéinurie, de fatigue, de stomatite, d'œdème périphérique, de thrombopénie, de déshydratation, d'allongement de l'intervalle QT, d'hypothyroïdie, d'hyponatrémie, d'augmentation du taux sanguin de TSH et de pneumonie a été plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale lors de l'inclusion que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Une incidence plus élevée d'effets indésirables rénaux et une tendance à une incidence accrue d'effets indésirables hépatiques ont également été observées chez ces patients.

CHC

Les patients présentant une atteinte de la fonction rénale au début du traitement ont eu une incidence accrue de fatigue, hypothyroïdie, déshydratation, diarrhée, diminution de l'appétit, protéinurie et encéphalopathie hépatique. Ces patients avaient également une incidence accrue d'effets indésirables rénaux et d'événements thromboemboliques artériels.

Patients pesant moins de 60 kg

CTD

Une incidence plus élevée d'EPP, de protéinurie, d'hypocalcémie et d'hyponatrémie de grade 3 ou 4 et une tendance à une incidence plus élevée de diminution de l'appétit de grade 3 ou 4 ont été observées chez les patients de faible poids (< 60 kg).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les doses de lenvatinib les plus élevées étudiées en clinique étaient de 32 mg et 40 mg par jour. Des erreurs médicamenteuses entraînant l'administration accidentelle de doses uniques de 40 mg à 48 mg sont survenues dans les études cliniques. Les effets indésirables les plus fréquemment observés à ces doses étaient : hypertension, nausées, diarrhée, fatigue, stomatite, protéinurie, céphalées et aggravation de l'EPP. Des cas de surdosage de lenvatinib impliquant des administrations uniques de doses représentant 6 à 10 fois la dose quotidienne recommandée ont également été rapportés. Ces cas ont été associés à des effets indésirables concordant avec le profil de sécurité connu du lenvatinib (insuffisance rénale et cardiaque) ou n'ont pas entraîné d'effets indésirables.

Symptômes et conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour un surdosage par le lenvatinib. En cas de surdosage suspecté, le traitement par le lenvatinib doit être suspendu et un traitement symptomatique doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, code ATC : L01EX08

Le lenvatinib est un inhibiteur multikinase ayant présenté des propriétés essentiellement anti-angiogéniques *in vitro* et *in vivo* ; une inhibition directe de la croissance tumorale a également été observée dans des modèles *in vitro*.

Mécanisme d'action

Le lenvatinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) VEGFR1

(FLT1), VEGFR2 (KDR) et VEGFR3 (FLT4), en plus d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogéniques, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) FGFR1, 2, 3 et 4, le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) PDGFR α et les récepteurs KIT et RET.

En outre, le lenvatinib a eu une activité antiproliférative directe et sélective dans des lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire dépendant de la voie de signalisation du FGFR activé, ce qui est imputé à l'inhibition de la voie de signalisation du FGFR par le lenvatinib.

Dans des modèles murins syngéniques de tumeurs, le lenvatinib a réduit les macrophages associés à la tumeur, a augmenté les lymphocytes T cytotoxiques activés et a présenté une activité antitumorale plus importante en association avec un anticorps monoclonal anti-PD-1 qu'avec chacun des traitements en monothérapie.

Bien que le mécanisme d'action pour l'hypertension n'ait pas été étudié directement avec le lenvatinib, il est présumé qu'il est dû à l'inhibition du VEGFR2 dans les cellules endothéliales vasculaires. De même, bien qu'il n'ait pas été étudié directement, il est présumé que le mécanisme d'action pour la protéinurie est dû à la régulation négative du VEGFR1 et du VEGFR2 dans les podocytes du glomérule.

Le mécanisme d'action pour l'hypothyroïdie n'est pas totalement élucidé.

Efficacité clinique

Cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif

L'étude SELECT était une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 392 patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif ayant présenté des signes radiologiques de progression de la maladie selon une évaluation centrale indépendante au cours des 12 mois (créneau de +1 mois) précédant l'inclusion. La résistance à l'iode radioactif était définie comme une ou plusieurs lésions mesurables ne fixant pas l'iode radioactif ou progressant malgré le traitement par l'iode radioactif (IRA), ou ayant reçu une activité cumulée d'IRA > 600 mCi ou 22 GBq, la dernière dose ayant été administrée au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'étude. La randomisation était stratifiée en fonction de la région géographique (Europe, Amérique du Nord et autre), de l'administration antérieure d'un traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR (les patients pouvaient avoir reçu 0 ou 1 traitement anti-VEGF/VEGFR antérieur) et de l'âge (\leq 65 ans ou > 65 ans). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) déterminée par une évaluation radiologique en aveugle indépendante selon les Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) version 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale et la survie globale. Les patients du groupe placebo pouvaient choisir de recevoir le traitement par le lenvatinib au moment de la confirmation d'une progression de la maladie.

Les patients éligibles présentant une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ont été randomisés selon un rapport 2/1 pour recevoir le lenvatinib 24 mg une fois par jour (n = 261) ou le placebo (n = 131). Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Sur les 392 patients randomisés, 76,3 % étaient naïfs de traitements ciblés anti-VEGF/VEGFR, 49,0 % étaient des femmes, 49,7 % étaient européens et l'âge médian était de 63 ans. Sur le plan histologique, 66,1 % des patients avaient un diagnostic confirmé de cancer papillaire de la thyroïde et 33,9 % de cancer folliculaire avec 14,8 % de cellules de Hürthle et 3,8 % de cellules claires. Des métastases étaient présentes chez 99 % des patients : pulmonaires chez 89,3 %, ganglionnaires chez 51,5 %, osseuses chez 38,8 %, hépatiques chez 18,1 %, pleurales chez 16,3 % et cérébrales chez 4,1 %. La majorité des patients avait un score ECOG de 0 ; 42,1 % avaient un score de 1 et 3,9 % un score > 1. L'activité cumulée médiane d'iode radioactif administré avant l'inclusion dans l'étude était de 350 mCi (12,95 GBq).

Il a été démontré un allongement statistiquement significatif de la SSP chez les patients traités par le

lenvatinib par rapport à ceux recevant le placebo ($p < 0,0001$) (voir figure 1). L'effet positif sur la SSP a été observé dans les sous-groupes stratifiés en fonction de l'âge (≥ 65 ans ou < 65 ans), du sexe, de l'origine ethnique, du sous-type histologique, de la région géographique et dans les sous-groupes qui avaient reçu 0 ou 1 traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur. Après la confirmation de la maladie selon une évaluation indépendante, 109 patients (83,2 %) randomisés dans le groupe placebo avaient permuté pour recevoir le lenvatinib en ouvert au moment de l'analyse d'efficacité principale.

Le taux de réponse objective (réponse complète [RC] + réponse partielle [RP]) selon l'évaluation radiologique indépendante a été significativement plus élevé ($p < 0,0001$) dans le groupe traité par le lenvatinib (64,8 %) que dans le groupe recevant le placebo (1,5 %). Quatre patients (1,5 %) traités par le lenvatinib avaient obtenu une RC et 165 patients (63,2 %) présentaient une RP, tandis qu'aucun patient du groupe placebo n'avait obtenu de RC et que 2 patients (1,5 %) présentaient une RP.

Le délai médian jusqu'à la première réduction de dose a été de 2,8 mois. Le délai médian jusqu'à la réponse objective a été de 2,0 mois (IC à 95 % : 1,9 ; 3,5 mois) ; cependant, chez 70,4 % des patients présentant une réponse complète ou partielle au lenvatinib, la réponse a été observée au cours des 30 premiers jours de traitement à la dose de 24 mg.

L'analyse de la survie globale a été biaisée par le fait que les patients du groupe placebo présentant une progression de la maladie confirmée avaient la possibilité de permuter pour recevoir le lenvatinib en ouvert. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les groupes de traitement au moment de l'analyse d'efficacité principale (HR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,50 ; 1,07, $p = 0,1032$). La survie globale (SG) médiane n'a pas été atteinte dans le groupe lenvatinib ou dans le groupe de crossover du placebo.

Tableau 7 Résultats d'efficacité chez les patients atteints de CTD

	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Survie sans progression (SSP)^a		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	18,3 (15,1 ; NE)	3,6 (2,2 ; 3,7)
Hazard Ratio (IC à 99 %) ^{b,c}	0,21 (0,14 ; 0,31)	
Valeur p^b	< 0,0001	
Patients n'ayant pas reçu de traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (%)		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	195 (74,7)	104 (79,4)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	18,7 (16,4 ; NE)	3,6 (2,1 ; 5,3)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ^{b,c}	0,20 (0,14 ; 0,27)	
Patients ayant reçu 1 traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (%)		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	66 (25,3)	27 (20,6)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	15,1 (8,8 ; NE)	3,6 (1,9 ; 3,7)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ^{b,c}	0,22 (0,12 ; 0,41)	
Taux de réponse objective^a		
Patients présentant une réponse objective, n (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC à 95 %)	(59,0 ; 70,5)	(0,0 ; 3,6)
Valeur p^b	< 0,0001	
Nombre de réponses complètes	4	0
Nombre de réponses partielles	165	2
Délai médian jusqu'à la réponse objective, ^d mois, (IC à 95 %)	2,0 (1,9 ; 3,5)	5,6 (1,8 ; 9,4)
Durée de la réponse, ^d mois, médiane (IC à 95 %)	NE (16,8 ; NE)	NE (NE ; NE)
Survie globale		
Décès, n (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	NE (22,0 ; NE)	NE (20,3 ; NE)

Hazard Ratio (IC à 95 %) ^{b,e}	0,73 (0,50 ; 1,07)
Valeur <i>p</i> ^{b,e}	0,1032

IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable ; SG, survie globale, SSP, survie sans progression, RPSFT, *rank preserving structural failure time model* (modèle prenant en compte le crossover) ; VEGF/VEGFR, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire/récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

a : Évaluation radiologique indépendante.

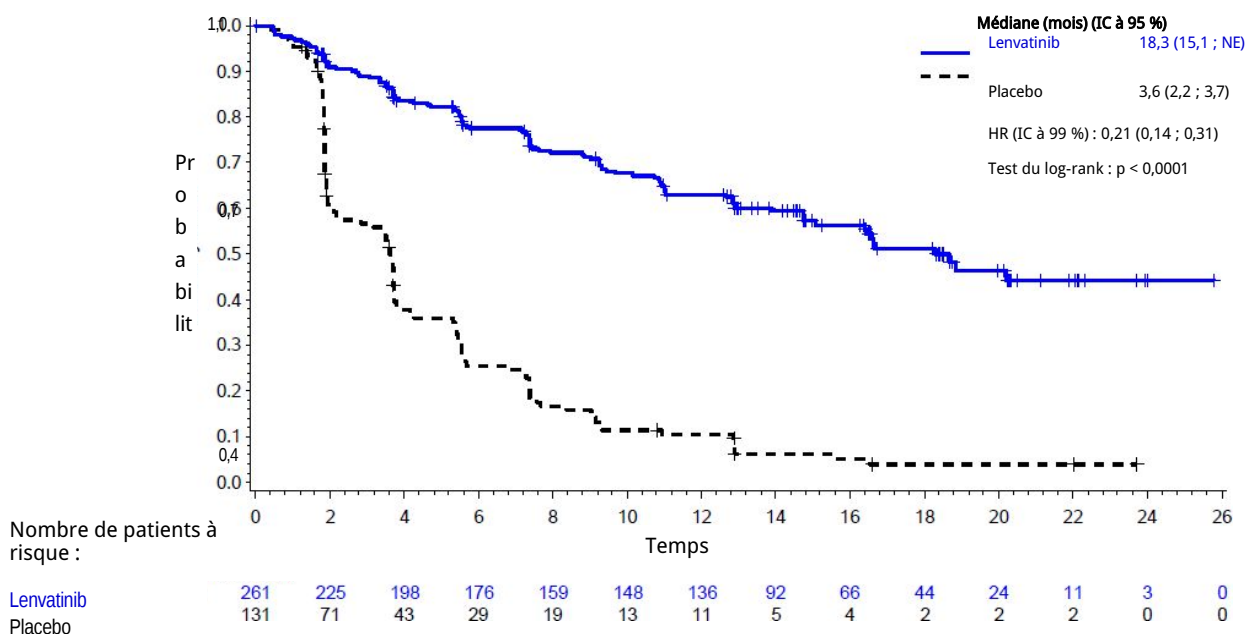
b : Stratification en fonction de la région (Europe *versus* Amérique du Nord *versus* autre), de la tranche d'âge (≤ 65 ans *versus* > 65 ans) et du traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (0 *versus* 1).

c : Estimé selon le modèle pour risques proportionnels de Cox.

d : Estimé selon la méthode de Kaplan-Meier ; l'IC à 95 % a été construit à l'aide d'une méthode de Brookmeyer et Crowley généralisée pour les patients présentant une meilleure réponse globale de réponse complète ou réponse partielle.

e : Sans ajustement pour l'effet du crossover.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression — CTD



IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable.

Carcinome hépatocellulaire

L'efficacité clinique et la sécurité du lenvatinib ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III internationale multicentrique, en ouvert et randomisée (REFLECT), menée chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) non résecable.

Au total, 954 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le lenvatinib (12 mg [poids initial ≥ 60 kg] ou 8 mg [poids initial < 60 kg]) par voie orale une fois par jour ou le sorafénib 400 mg par voie orale deux fois par jour.

Les patients étaient éligibles pour participer à l'étude s'ils présentaient un score de Child-Pugh de classe A pour la fonction hépatique et un score ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) de 0 ou 1. Ont été exclus les patients ayant subi une thérapie anticancéreuse systémique antérieure pour un CHC avancé/non résecable ou tout traitement anti-VEGF. Les lésions

cibles précédemment traitées par radiothérapie ou thérapie locorégionale devaient indiquer une progression de la maladie objectivée à la radiographie. Les patients présentant à l'imagerie une occupation du foie $\geq 50\%$, une nette invasion du canal biliaire ou de la branche principale de la veine porte (Vp4) ont également été exclus.

- Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient comparables dans les groupes lenvatinib et sorafénib et sont présentées ci-après pour les 954 patients randomisés :
- Âge médian : 62 ans
- Hommes : 84 %
- Blancs : 29 %, Asiatiques : 69 %, Noirs ou Afro-Américains : 1,4 %
- Poids : < 60 kg – 31 %, 60-80 kg – 50 %, > 80 kg – 19 %
- ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) de 0 : 63 %, ECOG PS de 1 : 37 %
- Child-Pugh A : 99 %, Child-Pugh B : 1 %
- Étiologie : hépatite B (50 %), hépatite C (23 %), alcool (6 %)
- Absence d'invasion portale macroscopique : 79 %
- Absence d'invasion portale macroscopique, propagation tumorale extra-hépatique ou les deux : 30 %
- Cirrhose sous-jacente (examen d'imagerie indépendant) : 75 %
- BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stade B : 20 %, BCLC stade C : 80 %
- Traitements antérieurs : hépatectomie (28 %), radiothérapie (11 %), traitements locorégionaux dont (chimio)embolisation transartérielle (52 %), ablation par radiofréquence (21 %) et injection percutanée d'éthanol (4 %)

Le critère d'efficacité principal était la survie globale (SG). Le lenvatinib a été non inférieur pour la SG au sorafénib, avec un HR = 0,92 [IC à 95 % de (0,79 ; 1,06)] et une SG médiane de 13,6 mois vs 12,3 mois (voir tableau 8 et figure 2). Les résultats des critères d'évaluation de substitution (SSP et TRG) sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 Résultats d'efficacité de l'étude REFLECT dans le CHC

Critère d'efficacité	Risque relatif ^{a, b} (IC à 95 %)	Valeur P ^d	Médiane (IC à 95 %) ^e	
			Lenvatinib (N = 478)	Sorafénib (N = 476)
SG	0,92 (0,79 ; 1,06)	S. o.	13,6 (12,1 ; 14,9)	12,3 (10,4 ; 13,9)
SSP ^g (mRECIST)	0,64 (0,55 ; 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6 ; 7,5)	3,6 (3,6 ; 3,7)
			Pourcentages (IC à 95 %)	
TRG ^{c, f, g} (mRECIST)	S. o.	< 0,00001	41 % (36 % ; 45 %)	12 % (9 % ; 15 %)

Date limite pour la collecte des données : 13 novembre 2016.

a : Le Hazard Ratio (HR) est calculé pour le lenvatinib vs. sorafénib, en fonction d'un modèle de Cox incluant le groupe de traitement comme facteur.

b : Stratifié par région (région 1 : Asie-Pacifique ; région 2 : Occident), invasion portale macroscopique ou propagation extra-hépatique ou les deux (oui, non), ECOG PS (0, 1) et poids (< 60 kg, \geq 60 kg).

c : Les résultats sont basés sur des réponses confirmées et non confirmées.

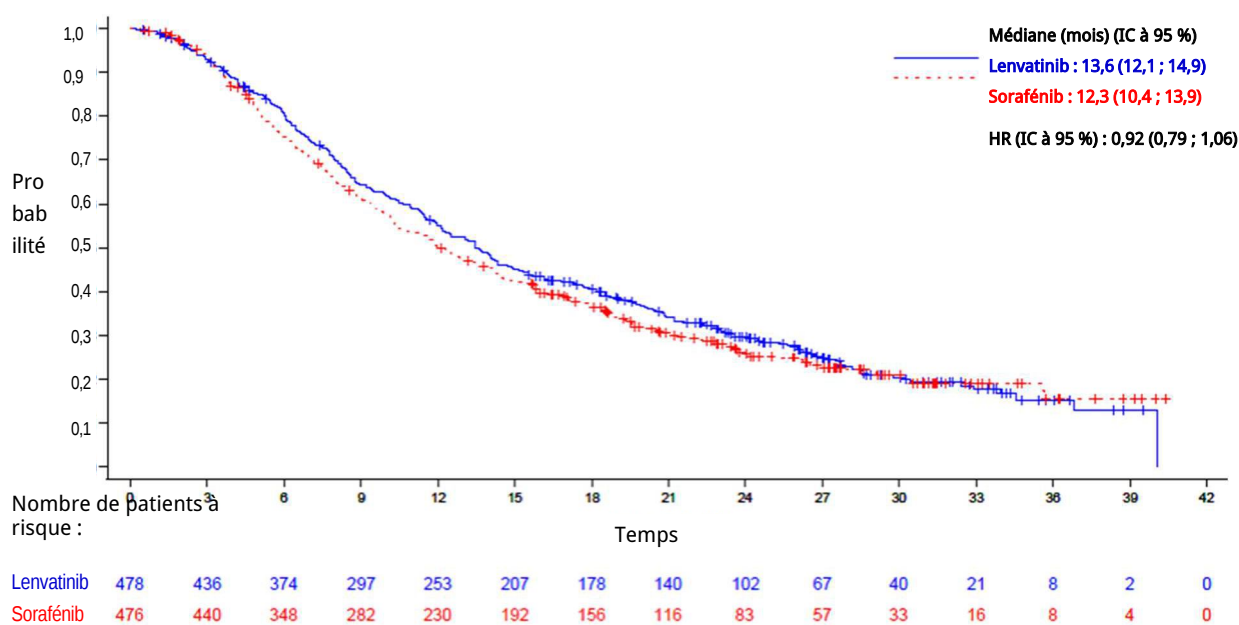
d : La valeur p est valide pour le test de supériorité du lenvatinib versus sorafénib.

e : Les quartiles sont estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et les IC à 95 % à l'aide de la méthode de Brookmeyer et Crowley généralisée.

f : Taux de réponse (complète ou partielle)

g : Selon une analyse rétrospective de l'examen radiologique indépendant. La durée médiane de la réponse objective a été de 7,3 mois (IC à 95 % 5,6 ; 7,4) dans le bras lenvatinib et de 6,2 mois (IC à 95 % 3,7 ; 11,2) dans le bras sorafénib.

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale- CHC



1. Date limite pour la collecte des données = 13 novembre 2016.
2. Marge de non-infériorité pour le Hazard Ratio (HR : lenvatinib vs sorafénib = 1,08).
3. La médiane a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95 % a été calculé à l'aide de la méthode de Brookmeyer et Crowley généralisée.
4. Le HR a été estimé à partir du modèle de risque proportionnel de Cox, avec le traitement comme variable indépendante, et stratifié par des facteurs de stratification par IxRS. La méthode de *bootstrap* (Efron) a été utilisée pour les inférences.
5. + = observations censurées.

Dans des analyses en sous-groupes par facteurs de stratification (présence ou absence d'invasion portale macroscopique ou de propagation extra-hépatique ou les deux, ECOG PS de 0 ou 1, poids < 60 kg ou \geq 60 kg et région), le HR a été systématiquement en faveur du lenvatinib par rapport au sorafénib, à l'exception de la région Occident [HR de 1,08 (IC à 95 % 0,82 ; 1,42), des patients sans propagation extra-hépatique [HR de 1,01 (IC à 95 % 0,78 ; 1,30)] et des patients sans invasion portale macroscopique ou propagation extra-hépatique ou les deux [HR de 1,05 (0,79 ; 1,40)]. Les résultats des analyses en sous-groupes doivent être interprétés avec précaution.

La durée médiane du traitement a été de 5,7 mois (Q1 : 2,9, Q3 : 11,1) dans le bras lenvatinib et de 3,7 mois (Q1 : 1,8, Q3 : 7,4) dans le bras sorafénib.

Dans les deux bras de traitement de l'étude REFLECT, la SG médiane a été environ 9 mois plus longue chez les patients ayant reçu une thérapie anticancéreuse post-traitement que chez ceux qui n'en ont pas reçu. Dans le bras lenvatinib, la SG médiane a été de 19,5 mois (IC à 95 % : 15,7 ; 23,0) chez les patients ayant reçu une thérapie anticancéreuse post-traitement (43 %) et de 10,5 mois (IC à 95 % : 8,6 ; 12,2) chez ceux qui n'en ont pas reçu. Dans le bras sorafénib, la SG médiane a été de 17,0 mois (IC à 95 % : 14,2 ; 18,8) chez les patients ayant reçu une thérapie anticancéreuse post-traitement (51 %) et de 7,9 mois (IC à 95 % : 6,6 ; 9,7) chez ceux qui n'en ont pas reçu. La SG médiane a été plus longue d'environ 2,5 mois dans le bras lenvatinib que dans le bras sorafénib dans les deux sous-groupes de patients (avec ou sans thérapie anticancéreuse post-traitement).

Cancer de l'endomètre

L'efficacité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab a été étudiée dans l'étude 309, une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, contrôlée versus traitement actif, conduite chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé traitées par au moins une chimiothérapie

antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade, y compris néoadjuvant ou adjuvant. Les participantes pouvaient avoir reçu jusqu'à deux thérapies à base de sels platine au total, à condition que l'une d'entre elles ait été administrée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant. L'étude a exclu les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre (y compris le carcinosarcome) ou les patientes atteintes d'une maladie auto-immune active ou une affection médicale nécessitant une immunosuppression. La randomisation a été stratifiée selon le statut mismatch repair MMR (dMMR ou pMMR [non dMMR]) à l'aide d'un test IHC validé. La strate pMMR a été elle-même stratifiée en fonction du statut de performance ECOG, de la région géographique et des antécédents de radiothérapie pelvienne. Les patientes ont été randomisées (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- lenvatinib 20 mg par voie orale une fois par jour en association avec le pembrolizumab 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.
- Choix de l'investigateur composé soit de 60 mg/m² de doxorubicine toutes les 3 semaines, soit de 80 mg/m² de paclitaxel administré toutes les semaines, 3 semaines sur 4.

Le traitement par le lenvatinib et pembrolizumab a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par les critères RECIST v1.1 telle que déterminée par le comité de revue indépendant en aveugle et centralisé (BICR - Blinded Independent Central Review), une toxicité inacceptable, ou pour le pembrolizumab, un maximum de 24 mois. L'administration du traitement de l'étude a été autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par les critères RECIST si l'investigateur du traitement considère que la patiente en tire un bénéfice clinique et qu'elle supporte le traitement. Un total de 121/411 (29 %) des patientes traitées par pembrolizumab et lenvatinib ont poursuivi le traitement à l'étude au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST. La durée médiane de traitement post-progression était de 2,8 mois. L'évaluation du statut tumoral a été effectuée toutes les 8 semaines.

827 patientes en tout ont été incluses et randomisées pour recevoir le lenvatinib en association avec le pembrolizumab (n = 411) ou selon le choix de l'investigateur avec de la doxorubicine (n = 306) ou du paclitaxel (n = 110). Les caractéristiques de base de ces patientes étaient : un âge médian de 65 ans (entre 30 et 86 ans) ; 50 % de patientes âgées de 65 ans ou plus, 61 % de Blancs, 21 % d'Asiatiques et 4 % de Noirs ; ECOG PS de 0 (59 %) ou 1 (41 %) et 84 % avec le statut tumoral pMMR et 16 % avec le statut tumoral dMMR. Les sous-types histologiques étaient : carcinome endométrioïde (60 %), séreux (26 %), carcinome à cellules claires (6 %), mixte (5 %) et autre (3 %). Chacune des 827 patientes a reçu un traitement systémique antérieur pour le CE : 69 % en ont reçu un, 28 % deux et 3 % ont reçu trois traitements systémiques antérieurs ou plus. 37 % des patientes ont uniquement reçu le traitement néoadjuvant ou adjuvant antérieur. La durée médiane de l'étude était de 7,6 mois (entre 1 jour et 26,8 mois). La durée médiane d'exposition au lenvatinib était de 6,9 mois (entre 1 jour et 26,8 mois).

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la SG et la SSP (telles qu'évaluées par le BICR à l'aide des critères RECIST 1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient le TRO, tel qu'évalué par le BICR à l'aide des critères RECIST 1.1. Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie, avec une durée médiane de suivi de 11,4 mois (entre 0,3 et 26,9 mois), l'étude a montré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP dans la population globale.

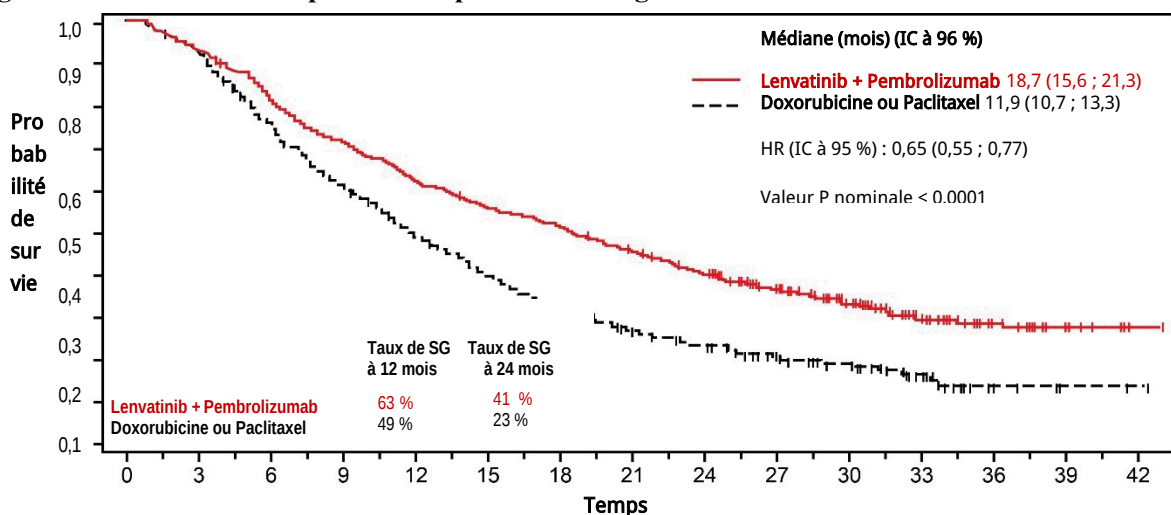
Les résultats d'efficacité par sous-groupe MMR étaient concordants avec les résultats globaux de l'étude.

L'analyse finale prédéfinie de la SG, avec une durée de suivi supplémentaire d'environ 16 mois à partir de l'analyse intermédiaire (durée médiane globale de suivi de 14,7 mois [entre 0,3 et 43,0 mois]), a été effectuée sans ajustement de la multiplicité. Les résultats d'efficacité dans la population globale sont répertoriés dans le tableau 9. Les courbes de Kaplan-Meier pour les analyses finales de la SG et les analyses intermédiaires de la SSP sont illustrées dans les figures 3 et 4 respectivement.

Tableau 9 Résultats d'efficacité pour le cancer de l'endomètre dans l'étude 309
--

Critère d'évaluation	Lenvatinib avec pembrolizumab N = 411	Doxorubicine ou Paclitaxel N = 416
SG		
Nombre (%) de patientes avec l'événement	276 (67 %)	329 (79 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	18,7 (15,6 ; 21,3)	11,9 (10,7 ; 13,3)
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %)	0,65 (0,55 ; 0,77)	
Valeur p ^b	< 0,0001	
SSP^d		
Nombre (%) de patientes avec l'événement	281 (68 %)	286 (69 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	7,2 (5,7 ; 7,6)	3,8 (3,6 ; 4,2)
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,56 (0,47 ; 0,66)	
Valeur p ^c	< 0,0001	
TRO^d		
TRO ^e (IC à 95 %)	32 % (27, 37)	15 % (11, 18)
Réponse complète	7 %	3 %
Réponse partielle	25 %	12 %
Valeur p ^f	< 0,0001	
Durée de la réponse^d		
Médiane en mois ^g (intervalle)	14,4 (1,6+, 23,7)	5,7 (0,0+, 24,2+)
<p>a : À partir du modèle de régression stratifiée de Cox</p> <p>b : Valeur p nominale unilatérale basée sur le test du log-rank stratifié (analyse finale). Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie, avec une durée médiane de suivi de 11,4 mois (entre 0,3 et 26,9 mois), la SG atteinte avec l'association lenvatinib-pembrolizumab a été significativement supérieure d'un point de vue statistique à celle obtenue avec la doxorubicine ou le paclitaxel (HR : 0,62 [IC à 95 % : 0,51 ; 0,75], valeur p < 0,0001).</p> <p>c : Valeur p unilatérale basée sur le test du log-rank stratifié</p> <p>d : Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie</p> <p>e : Réponse : Meilleure réponse objective en tant que réponse complète ou partielle confirmée</p> <p>f : À partir de la méthode de Miettinen-Nurminen stratifiée en fonction du statut de performance ECOG, de la région géographique et des antécédents de radiothérapie pelvienne.</p> <p>g : À partir de l'estimation de Kaplan-Meier</p>		

Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude 309*

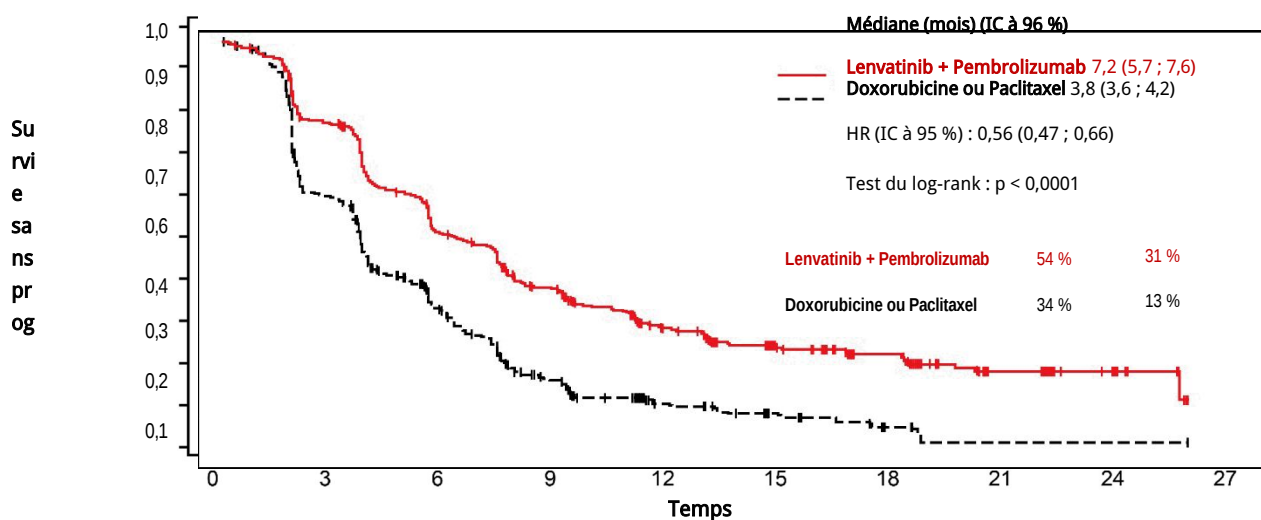


Nombre de sujets à risque :

Lenvatinib + Pembrolizumab	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Doxorubicine ou Paclitaxel	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

* À partir de l'analyse finale définie par le protocole

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude 309



Nombre de sujets à risque :

Lenvatinib + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicine ou Paclitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Allongement de l'intervalle QT

L'effet d'une dose unique de 32 mg de lenvatinib n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QT/QTc dans une étude approfondie de l'intervalle QT menée chez des volontaires sains ; cependant un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté avec une incidence plus élevée chez les patients traités par lenvatinib que chez les patients recevant le placebo (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le lenvatinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) et du cancer de l'endomètre (CE) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Études pédiatriques

L'efficacité du lenvatinib a été évaluée dans quatre études en ouvert mais n'a pas été établie.

L'étude 207 était une étude de phase I/II, multicentrique, en ouvert, de détermination de dose et d'estimation de l'activité du lenvatinib en monothérapie et en association avec l'ifosfamide et l'étoposide chez des patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans ; de 2 à ≤ 25 ans pour l'ostéosarcome) présentant des tumeurs solides récidivantes ou réfractaires. 97 patients en tout ont été inclus. Dans la cohorte de détermination de dose du lenvatinib en monothérapie, 23 patients ont été inclus et ont reçu le lenvatinib par voie orale, une fois par jour, à 3 paliers de dose (11, 14 ou 17 mg/m²). Dans la cohorte de détermination de dose du lenvatinib en association avec l'ifosfamide et l'étoposide, un total de 22 patients ont été inclus et ont reçu le lenvatinib à 2 paliers de dose (11 ou 14 mg/m²). La dose recommandée (DR) du lenvatinib en monothérapie et en association avec l'ifosfamide et l'étoposide a été déterminée à 14 mg/m² par voie orale, une fois par jour.

Dans la cohorte d'expansion avec le lenvatinib en monothérapie dans le CTD récidivant ou réfractaire, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO ; réponse complète [RC] + réponse partielle [RP]). Un patient a été inclus et a obtenu une RP. Dans la cohorte d'expansion avec le lenvatinib en monothérapie et celle en association avec l'ifosfamide et l'étoposide

de l'ostéosarcome récidivant ou réfractaire, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression à 4 mois (SSP-4) ; la SSP-4 par estimation binomiale incluant la totalité des 31 patients traités par le lenvatinib en monothérapie était de 29 % (IC à 95 % : 14,2 ; 48,0) ; la SSP-4 par estimation binomiale incluant la totalité des 20 patients traités dans la cohorte d'expansion avec le lenvatinib en association avec l'ifosfamide et l'étoposide était de 50 % (IC à 95 % : 27,2 ; 72,8).

L'étude 216 était une étude de phase I/II, multicentrique, en ouvert, à un seul bras, de détermination de la sécurité, de la tolérance et de l'activité antitumorale du lenvatinib administré en association avec l'évérolimus chez des patients pédiatriques (et de jeunes adultes âgés de ≤ 21 ans) atteints de tumeurs malignes solides récidivantes ou réfractaires, y compris des tumeurs du SNC. Au total, 64 patients ont été recrutés et traités. Dans la phase I (détermination de la dose du lenvatinib en association), 23 patients ont été recrutés et traités : 5 au niveau de dose -1 (lenvatinib 8 mg/m² et évérolimus 3 mg/m²) et 18 au niveau de dose 1 (lenvatinib 11 mg/m² et évérolimus 3 mg/m²). La dose recommandée (DR) de l'association était de 11 mg/m² de lenvatinib et 3 mg/m² d'évérolimus, une fois par jour. Dans la phase II (expansion du lenvatinib en association), 41 patients ont été recrutés et traités à la DR dans les cohortes suivantes : sarcome d'Ewing (SEW, n = 10), rhabdomyosarcome (RMS, n = 20) et gliome de haut grade (GHG, n = 11). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) à la semaine 16 chez les patients évaluables selon l'évaluation de l'investigateur à l'aide de RECIST v1.1 ou de RANO (pour les patients atteints de gliome de haut grade). Aucune réponse objective n'a été observée dans les cohortes SEW et GHG ; 2 réponses partielles (RP) ont été observées dans la cohorte RMS pour un TRO à la semaine 16 de 10 % (IC à 95 % : 1,2 ; 31,7).

L'étude OLIE (étude 230) était un essai contrôlé de phase II, en ouvert, multicentrique et randomisé chez des patients (âgés de 2 à ≤ 25 ans) présentant un ostéosarcome réfractaire ou récidivant. 81 patients en tout ont été randomisés selon un ratio 1:1 (78 traités ; 39 dans chaque bras) pour recevoir 14 mg/m² de lenvatinib en association avec 3 000 mg/m² d'ifosfamide et 100 mg/m² d'étoposide (bras A), ou recevoir 3 000 mg/m² d'ifosfamide et 100 mg/m² d'étoposide (bras B). L'ifosfamide et l'étoposide ont été administrés par voie intraveineuse les jours 1 à 3 de chaque cycle de 21 jours pendant un maximum de 5 cycles. Le traitement par le lenvatinib a été autorisé jusqu'à progression de la maladie définie par les critères RECIST v1.1 telle que déterminée par le comité de revue indépendant en aveugle et centralisé (BICR - Blinded Independent Central Review) ou une toxicité inacceptable. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) telle qu'évaluée par le BICR à l'aide des critères RECIST v1.1. L'essai n'a pas montré de différence statistiquement significative de la SSP médiane : 6,5 mois (IC à 95 % : 5,7 ; 8,2) pour le lenvatinib en association avec l'ifosfamide et l'étoposide *versus* 5,5 mois (IC à 95 % : 2,9 ; 6,5) pour l'ifosfamide et l'étoposide (HR = 0,54 [IC à 95 % : 0,27 ; 1,08]). L'étude 230 n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence statistiquement significative de la SG. Lors de l'analyse de fin d'étude, le HR était de 0,93 (IC à 95 % : 0,53 ; 1,62) pour la comparaison du lenvatinib en association avec l'ifosfamide et l'étoposide par rapport à l'ifosfamide et l'étoposide, avec une SG médiane de 12,4 mois (IC à 95 % : 10,4 ; 19,8) *versus* 17,2 mois (IC à 95 % : 11,1 ; 22,3) respectivement, et une durée médiane de suivi de 24,1 mois et 29,5 mois respectivement.

L'étude 231 était une étude basket de phase II, multicentrique, en ouvert, d'évaluation de l'activité antitumorale et de la sécurité du lenvatinib chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes âgés de 2 ans à ≤ 21 ans atteints de tumeurs malignes solides récidivantes ou réfractaires, y compris le SEW, le RMS et le GHG. Au total, 127 patients ont été recrutés et traités avec la DR de lenvatinib (14 mg/m²) dans les cohortes suivantes : SEW (n = 9), RMS (n = 17), GHG (n = 8) et autres tumeurs solides (n = 9 pour le gliome médian diffus, le médulloblastome et l'épendymome ; n = 66 pour toutes les autres tumeurs solides). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le TRO à la semaine 16 chez les patients évaluables selon l'évaluation de l'investigateur à l'aide de RECIST v1.1 ou de RANO (pour les patients atteints de GHG). Aucune réponse objective n'a été observée chez les patients atteints de GHG, de gliome diffus de la ligne médiane, de médulloblastome ou d'épendymome. Deux RP ont été observées dans les cohortes SEW et RMS pour un TRO à la semaine 16 de 22,2 % (IC à 95 % : 2,8 ; 60,0) et 11,8 % (IC à 95 % : 1,5 ; 36,4), respectivement. Cinq RP (chez des patients atteints de sarcome synovial [n = 2], d'hémangioendothéliome kaposiforme [n = 1], de néphroblastome à tumeur de Wilms [n = 1] et de carcinome à cellules claires [n = 1]) ont été observées parmi toutes les autres tumeurs solides, pour un TRO à la semaine 16 de 7,7 % (IC à 95 % :

2,5 ; 17,0).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du lenvatinib ont été étudiés chez des volontaires sains adultes et chez des patients adultes présentant une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale ou des tumeurs solides.

Absorption

Après administration orale, le lenvatinib est absorbé rapidement, le temps jusqu'à la concentration plasmatique (t_{max}) étant généralement observé 1 à 4 heures post-dose. Les aliments n'ont pas d'effet sur l'ampleur de l'absorption, mais ralentissent sa vitesse. Après administration avec un repas chez des volontaires sains, le t_{max} est prolongé de 2 heures. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée chez l'homme ; cependant, les données d'une étude de bilan massique semblent indiquer qu'elle est de l'ordre de 85 %. Le lenvatinib a présenté une bonne biodisponibilité orale chez le chien (70,4 %) et le singe (78,4 %).

Distribution

In vitro, la liaison du lenvatinib aux protéines plasmatiques humaines est élevée, de l'ordre de 98 % à 99 % (0,3 à 30 µg/ml, mésilate). Le lenvatinib est lié essentiellement à l'albumine, avec une liaison mineure à l'alpha-1- glycoprotéine acide (AAG) et aux gammaglobulines.

In vitro, le rapport des concentrations sang/plasma du lenvatinib est de 0,589 à 0,608 (0,1 à 10 µg/ml, mésilate).

Le lenvatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Il n'est pas un substrat des protéines OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K ou la pompe d'exportation des sels biliaires BSEP.

Chez les patients, le volume apparent de distribution (V_z/F) médian de la première dose allait de 50,5 litres à 92 litres et était généralement uniforme entre les groupes de doses de 3,2 mg à 32 mg. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_z/F_{ss}) médian analogue était également généralement uniforme et allait de 43,2 litres à 121 litres.

Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est l'isoforme prédominante (> 80 %) impliquée dans le métabolisme du lenvatinib par le cytochrome P450. Cependant, des données *in vivo* ont indiqué que des voies autres que celles du cytochrome P450 contribuent dans une mesure significative au métabolisme total du lenvatinib. Par conséquent, *in vivo*, les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4 ont un effet minime sur l'exposition au lenvatinib (voir rubrique 4.5).

Dans les microsomes hépatiques humains, la forme déméthylée du lenvatinib (M2) a été identifiée comme le principal métabolite. M2' et M3', les principaux métabolites détectés dans les fèces chez l'homme, sont formés par oxydation de M2 et du lenvatinib respectivement par l'aldéhyde oxydase.

Les analyses par radiochromatographie des échantillons de plasma prélevés jusqu'à 24 heures post-dose ont montré que le lenvatinib représentait 97 % de la radioactivité dans le plasma, tandis que 2,5 % de la radioactivité correspondait au métabolite M2. Sur la base de l' $ASC_{(0-inf)}$, le lenvatinib représentait 60 % et 64 % de la radioactivité totale dans le plasma et le sang respectivement.

Les données d'une étude d'excrétion/de bilan massique chez l'homme indiquent que le lenvatinib est fortement métabolisé chez l'homme. Les principales voies métaboliques identifiées chez l'homme sont une oxydation par l'aldéhyde oxydase, une déméthylation par le CYP3A4, une conjugaison au glutathion avec élimination du groupement O-aryle (fraction chlorophényle) et des combinaisons de ces voies suivies d'autres biotransformations (par exemple glycuconjugaison, hydrolyse de la

fraction glutathion, dégradation de la fraction cystéine et réarrangement intramoléculaire des conjugués cystéinylglycine et cystéine suivi d'une dimérisation). Ces voies métaboliques *in vivo* concordent avec les données obtenues dans les études *in vitro* utilisant des biomatériaux humains.

Études des transporteurs in vitro

Pour les transporteurs ci-dessous, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 et BSEP, une inhibition cliniquement pertinente a été exclue sur la base d'une valeur seuil de $CI_{50} > 50 \times C_{\max, \text{unbound}}$.

Le lenvatinib n'a pas eu d'effet inhibiteur, ou qu'un effet minimal, sur les activités de transport par la P-gp et la BCRP (breast cancer resistance protein). De même, il n'a pas été observé d'induction de l'expression de l'ARNm de la P-gp.

Le lenvatinib n'a pas eu d'effet inhibiteur, ou qu'un effet minimal, sur le transporteur OATP1B3 et MATE2-K. Le lenvatinib inhibe faiblement MATE1. Dans le cytosol d'hépatocytes humains, le lenvatinib n'a pas inhibé l'activité aldéhyde oxydase.

Élimination

Une fois la C_{\max} atteinte, les concentrations plasmatiques diminuent de façon bi-exponentielle. La demi-vie terminale moyenne du lenvatinib est d'environ 28 heures.

Après administration de lenvatinib radiomarqué chez 6 patients présentant des tumeurs solides, les deux tiers et un quart environ de la radioactivité ont été éliminés dans les fèces et les urines respectivement. L'analyte prédominant dans les excréta était le métabolite M3 (environ 17 % de la dose), suivi des métabolites M2' (environ 11 % de la dose), et M2 (environ 4,4 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité

Proportionnalité à la dose et accumulation

Après administration de doses uniques et répétées de lenvatinib une fois par jour chez des patients présentant des tumeurs solides, l'exposition au lenvatinib (C_{\max} et ASC) a augmenté de façon directement dose-proportionnelle sur l'éventail de doses de 3,2 à 32 mg une fois par jour.

L'accumulation du lenvatinib à l'état d'équilibre est minime. Sur cet éventail de doses, le ratio d'accumulation (Rac) médian était de 0,96 (20 mg) à 1,54 (6,4 mg). Le Rac chez les patients atteints de CHC présentant une insuffisance hépatique légère à modérée a été comparable à celui rapporté pour les autres tumeurs solides.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du lenvatinib après administration d'une dose unique de 10 mg a été évaluée chez 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (respectivement Child-Pugh A et B). Une dose de 5 mg a été évaluée chez 6 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Huit volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques ont servi de témoins et ont reçu une dose de 10 mg. L'exposition au lenvatinib, sur la base des données ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} , était respectivement de 119 %, 107 % et 180 % de la valeur normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. On a pu déterminer que dans le plasma, la liaison aux protéines plasmatiques est similaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et chez les sujets sains correspondants et qu'elle n'est pas dépendante de la concentration. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

Il n'existe pas de données suffisantes pour les patients atteints de CHC avec un Child-Pugh B (insuffisance hépatique modérée, 3 patients traités par lenvatinib dans l'étude pivot) et aucune donnée

n'est disponible pour les patients atteints de CHC avec un Child-Pugh C (insuffisance hépatique sévère). Le lenvatinib est principalement éliminé par le foie et l'exposition peut être accrue dans ces populations de patients.

La demi-vie médiane était comparable chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et chez ceux ayant une fonction hépatique normale et elle était de 26 à 31 heures. La fraction de la dose de lenvatinib excrétée dans les urines était faible dans toutes les cohortes (< 2,16 % dans toutes les cohortes de traitement).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du lenvatinib après administration d'une dose unique de 24 mg a été évaluée chez 6 patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, et comparée à celle observée chez 8 volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques. Il n'a pas été mené d'étude chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale.

L'exposition au lenvatinib, sur la base des données ASC_{0-inf} , était respectivement de 101 %, 90 % et 122 % de la valeur normale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. On a pu déterminer que dans le plasma, la liaison aux protéines plasmatiques est similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les sujets sains correspondants et qu'elle n'est pas dépendante de la concentration. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

Âge, sexe, poids, origine ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients recevant jusqu'à 24 mg de lenvatinib une fois par jour, l'âge, le sexe, le poids et l'origine ethnique (Japonais *versus* autres, Caucasiens *versus* autres) n'ont pas eu d'effets cliniquement pertinents sur la clairance du lenvatinib (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Dans une analyse pharmacocinétique de population chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 12 ans, incluant des données provenant de 3 patients pédiatriques âgés de 2 à < 3 ans, 28 patients pédiatriques âgés de ≥ 3 à < 6 ans et 89 patients pédiatriques âgés de 6 à ≤ 12 ans dans le programme pédiatrique de lenvatinib, le poids a eu un effet sur la clairance du lenvatinib par voie orale (CL/F), mais pas l'âge. Les taux d'exposition prévus en termes d'aire sous la courbe à l'état stable (ASC_{es}) chez les patients pédiatriques recevant 14 mg/m² étaient comparables aux taux chez les patients adultes recevant une dose fixe de 24 mg. Dans ces études, aucune différence apparente n'a été observée dans la pharmacocinétique de la substance active lenvatinib chez les enfants (2 à 12 ans), adolescents et jeunes adultes présentant les types de tumeurs étudiés. Cependant, les données chez les enfants sont relativement limitées et ne permettent donc pas de tirer de conclusions définitives (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées (d'une durée allant jusqu'à 39 semaines), le lenvatinib a eu des effets toxiques sur différents organes et tissus, qui étaient liés à ses effets pharmacologiques attendus, incluant : glomérulopathie, hypocellularité des testicules, atrésie folliculaire, anomalies gastro-intestinales, anomalies osseuses, anomalies des glandes surrénales (chez le rat et le chien) et lésions artérielles (nécrose fibrinoïde artérielle, dégénérescence médiale ou hémorragie) chez le rat, le chien et le singe cynomolgus. Des élévations des taux de transaminases associées à des signes d'hépatotoxicité ont également été observées chez le rat, le chien et le singe. Une réversibilité des effets toxiques a été constatée à la fin d'une période de récupération de 4 semaines chez toutes les espèces étudiées.

Génotoxicité

Le lenvatinib n'a pas été génotoxique.

Carcinogénicité

Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée avec le lenvatinib.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucune étude spécifique chez l'animal n'a été menée pour évaluer l'effet du lenvatinib sur la fertilité. Cependant, des anomalies testiculaires (hypocellularité de l'épithélium séminifère) et ovariennes (atrésie folliculaire) ont été observées dans les études de toxicité à doses répétées effectuées chez l'animal, à des expositions représentant 11 à 15 fois (chez le rat) ou 0,6 à 7 fois (chez le singe) l'exposition clinique attendue (sur la base de l'ASC) à la dose maximale tolérée chez l'homme. Ces anomalies ont été réversibles à la fin d'une période de récupération de 4 semaines.

L'administration de lenvatinib pendant l'organogénèse a entraîné une létalité embryonnaire et une tératogénicité chez le rat (anomalies externes et squelettiques chez les fœtus) à des expositions inférieures à l'exposition clinique (sur la base de l'ASC) à la dose maximale tolérée chez l'homme, et chez le lapin (anomalies externes, viscérales ou squelettiques chez les fœtus) à des expositions inférieures à l'exposition clinique (sur la base de la surface corporelle ; mg/m²) à la dose maximale tolérée chez l'homme. Ces résultats indiquent que le lenvatinib possède un potentiel tératogène, probablement lié à son activité pharmacologique en tant qu'agent anti-angiogénique.

Le lenvatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate.

Études de toxicité juvénile chez l'animal

La mortalité a été la toxicité dose-limitante chez de jeunes rats chez lesquels le traitement était instauré le 7^e ou le 21^e jour postnatal [JPN] et a été observée à des expositions respectivement 125 fois ou 12 fois inférieures à l'exposition à laquelle une mortalité était observée chez les rats adultes, ce qui semble indiquer une augmentation de la sensibilité à la toxicité avec la diminution de l'âge. Par conséquent, la mortalité peut être imputée à des complications liées à des lésions duodénales primaires, avec la contribution possible de toxicités supplémentaires dans les organes cibles immatures.

La toxicité du lenvatinib a été plus importante chez les animaux plus jeunes (traitement instauré à JPN 7) que chez ceux chez lesquels le traitement avait été débuté à JPN 21, et la mortalité et certaines toxicités ont été observées plus tôt chez les animaux jeunes recevant la dose de 10 mg/kg que chez les adultes recevant la même dose. Un retard de croissance, un retard secondaire du développement physique et des lésions imputables aux effets pharmacologiques (incisives, fémur [cartilage de conjugaison], reins, surrénales et duodénum) ont également été observés chez les jeunes rats.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Hydrogénocarbonate de sodium
Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Talc

Enveloppe de la gélule 4 mg

Hypromellose
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane

Enveloppe de la gélule 10 mg
Hypromellose
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane

Coiffe de la gélule
Hypromellose
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane

Encre pour impression:
Gomme laque
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient 30, 60 ou 90 gélules sous plaquettes en oPA/Alu/PVC/Alu ou 30 x 1 ; 60 x 1 ou 90 x 1 gélules sous plaquettes unitaires en oPA/Alu/PVC/Alu.

Chaque boîte contient 30, 60 ou 90 gélules sous plaquettes en oPA/Alu/PVC/PE/Alu avec agent desséchant ou 30 x 1, 60 x 1 ou 90 x 1 plaquettes unitaires, avec agent desséchant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule.

Préparation et administration de la suspension :

- La suspension peut être préparée avec de l'eau, du jus de pomme ou du lait. Si elle est administrée par sonde d'alimentation, la suspension doit alors être préparée avec de l'eau.
- Placez la ou les gélule(s) correspondant à la dose prescrite (jusqu'à 5 gélules) dans un petit contenant (capacité d'environ 20 mL [4 cuillères à café]) ou dans une seringue pour administration orale (20 mL) ; ne cassez ou n'écrasez pas les gélules.
- Ajoutez 3 mL de liquide dans le contenant ou la seringue pour administration orale. Attendez 10 minutes que l'enveloppe (surface externe) de la gélule se dissolve, puis remuez ou agitez le mélange pendant 3 minutes jusqu'à ce que les gélules soient complètement dissoutes.

- Si une seringue pour administration orale est utilisée, remettez le capuchon sur la seringue, retirez le piston et utilisez une deuxième seringue ou un compte-gouttes étalonné pour ajouter le liquide dans la première seringue. Remettez le piston avant de mélanger.
- Administrez tout le contenu présent dans le contenant ou la seringue pour administration orale. La suspension doit être directement administrée du contenant à la bouche, de la seringue pour administration orale à la bouche ou par sonde d'alimentation.
- Ensuite, ajoutez 2 mL de liquide supplémentaire dans le contenant ou dans la seringue pour administration orale en utilisant une deuxième seringue ou un compte-gouttes. Faites tourner ou agitez le liquide, puis administrez-le. Répétez cette étape au moins deux fois et jusqu'à la disparition des résidus visibles pour s'assurer que la totalité du médicament est prise.

Remarque : la compatibilité a été confirmée pour les seringues en polypropylène et pour les sondes d'alimentation avec un diamètre d'au moins 5 French (sonde en polychlorure de vinyle ou en polyuréthane), d'au moins 6 French (sonde en silicone) et de 16 French maximum pour les sondes en polychlorure de vinyle, en polyuréthane ou en silicone.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

4 mg : BE665091
10 mg : BE665092

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/09/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2025