

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LENVIMA 4 mg gélules  
LENVIMA 10 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### LENVIMA 4 mg gélules

Chaque gélule contient 4 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate).

### LENVIMA 10 mg gélules

Chaque gélule contient 10 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

### LENVIMA 4 mg gélules

Gélule ayant un corps rouge orangé et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur, portant les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 4 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire.

### LENVIMA 10 mg gélules

Gélule ayant un corps jaune et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur, portant les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 10 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

LENVIMA 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.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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.

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.

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, Insuffisance rénale et atteinte rénale).

#### *Adaptations posologiques*

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 1), 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 2.

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 graves (par exemple de grade 3).

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

**Tableau 1 Effets indésirables nécessitant une modification de la dose de lenvatinib**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Action</b>	<b>Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib</b>
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 3 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.

**Tableau 1 Effets indésirables nécessitant une modification de la dose de lenvatinib**

Effet indésirable	Sévérité	Action	Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib
SEPR/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 GI	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).

**Tableau 2 Modifications de la dose quotidienne de lenvatinib recommandée<sup>a</sup>**

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 <sup>a</sup>	Une gélule de 10 mg

<sup>a</sup>: Les données concernant les doses inférieures à 10 mg étant limitées, les réductions de dose supplémentaires doivent être envisagées au cas par cas.

## Populations particulières

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, Autres populations particulières). 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.

### *Hypertension artérielle*

La pression artérielle doit être bien équilibrée avant le traitement par le lenvatinib et doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement (voir rubrique 4.4). Voir également rubrique 4.8, Autres populations particulières.

### *Insuffisance hépatique*

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, Autres populations particulières.

### *Insuffisance rénale*

Sur la base de la fonction rénale, 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. Il n'a pas été mené d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée. Voir également rubrique 4.8, Autres populations particulières.

### *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 également rubrique 4.8, Autres populations particulières).

### *Population pédiatrique*

Le lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison de signaux de sécurité identifiés dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3). La sécurité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

### *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 également rubrique 4.8, Autres populations particulières).

## 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). Elles doivent être avalées entières avec de l'eau. Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif 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, Effets indésirables sélectionnés). 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. 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 3.

**Tableau 3 Prise en charge recommandée de l'hypertension**

<b>Valeur de la pression artérielle (PA)</b>	<b>Action recommandée</b>
PA systolique $\geq 140$ mmHg et $< 160$ mmHg ou PA diastolique $\geq 90$ 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 $\geq 160$ mmHg ou PA diastolique $\geq 100$ mmHg malgré un traitement antihypertenseur optimal	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Suspendre le traitement par le lenvatinib.</li><li>2. Dès que la PA systolique <math>\leq 150</math> mmHg, et la PA diastolique <math>\leq 95</math> mmHg sous un traitement antihypertenseur stable depuis au moins 48 heures, reprendre le traitement par le lenvatinib à dose réduite (voir rubrique 4.2).</li></ol>
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.

### 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.

### Protéinurie

Une protéinurie, survenant généralement en début de traitement, a été rapportée chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8, Effets indésirables sélectionnés). 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). Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté en cas de syndrome néphrotique.

### 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, Effets indésirables sélectionnés). 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).

### 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, Effets indésirables sélectionnés). 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, Effets indésirables sélectionnés). 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, Hypertension artérielle). 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).

### Hépatotoxicité

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

cas d'hépatotoxicité, 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 hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### 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, Effets indésirables sélectionnés). 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.

#### 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, Effets indésirables sélectionnés). 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.

En cas de saignements, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2, tableau 2).

#### 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 antécédents de chirurgie et de radiothérapie peuvent être des facteurs de risque y contribuant. 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, Effets indésirables sélectionnés). Les paramètres ECG doivent être surveillés chez tous les patients, avec une attention particulière chez les 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 supérieur à 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. Un contrôle régulier des paramètres ECG et des électrolytes (magnésium, potassium et calcium) doit être envisagé 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, Effets indésirables sélectionnés). 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 thyroïdostimulant exogène (voir rubrique 4.8, Effets indésirables sélectionnés). 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.

### 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, Effets indésirables sélectionnés). 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.

### 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 Autres populations particulières).

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.

## **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

Il n'existe pas de données permettant d'exclure le risque que le lenvatinib puisse être un inducteur du CYP3A4 ou de la P-gp dans l'appareil digestif, ce qui pourrait éventuellement entraîner une diminution de l'exposition aux substrats du CYP3A4 ou de la P-gp administrés par voie orale. Cela doit être pris en compte en cas d'administration concomitante de substrats oraux du CYP3A4 ou de la P-gp pour lesquels le maintien de l'efficacité est très important. Les substrats du CYP3A4 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (par exemple astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine)) doivent donc être administrés avec précaution chez les patients recevant le lenvatinib.

#### *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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez  $\geq 30$  % 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, Effets indésirables sélectionnés). 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 graves 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  $\geq 5$  % 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.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les catégories de fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques.

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- 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 4 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

<b>Classe de systèmes d'organes</b> (terminologie MedDRA <sup>*</sup> )	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Infections et infestations	Infection urinaire		Abcès périnéal	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie <sup>a</sup>	Lymphopénie <sup>a</sup>	Infarctus splénique	
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie TSH sanguine augmentée <sup>‡</sup>		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie <sup>‡</sup> Hypokaliémie Perte de poids Diminution de l'appétit	Déshydratation Hypomagnésémie <sup>b</sup> Hypercholestérolémie <sup>b</sup>		
Affections psychiatriques	Insomnie			
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées Dysgueusie	Accident vasculaire cérébral	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Monoparésie Accident ischémique transitoire	
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde <sup>c,†</sup> Insuffisance cardiaque Intervalle QT prolongé Fraction d'éjection diminuée		
Affections vasculaires	Hémorragie <sup>d, †, ‡</sup> Hypertension <sup>e, ‡</sup> Hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Embolie pulmonaire <sup>†</sup>		

<b>Classe de systèmes d'organes</b> (terminologie MedDRA*)	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleurs gastro-intestinales et abdominales <sup>f</sup> Vomissements Nausées Inflammation buccale <sup>g</sup> Douleur buccale <sup>h</sup> Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Fistule anale Flatulences Lipase augmentée Amylase augmentée	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Aspartate aminotransférase augmentée <sup>‡</sup> Hypoalbuminémie <sup>‡</sup> Alanine aminotransférase augmentée <sup>‡</sup> Phosphatase alcaline sanguine augmentée Fonction hépatique anormale Gamma-glutamyltransférase augmentée Bilirubinémie augmentée <sup>‡</sup> Cholécystite	Atteinte hépatocellulaire/hépatite <sup>i</sup>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythro-dysesthésie palmo-plantaire Rash Alopécie	Hyperkératose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie Arthralgies Myalgies Extrémités douloureuses Douleur musculo-squelettique			

<b>Classe de systèmes d'organes</b> (terminologie MedDRA*)	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie‡	Cas d'insuffisance rénale <sup>†</sup> Diminution de la fonction rénale Créatininémie augmentée Urée sanguine augmentée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Asthénie Œdème périphérique	Malaise		Fistule non gastro-intestinale <sup>k</sup>

\* Dictionnaire médical pour les affaires réglementaires (MedDRA) version 16.1. Les termes préférentiels ont été réattribués dans la SOC la plus pertinente pour l'organe cible.

† Inclut les cas d'issue fatale.

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

Les termes suivants ont été combinés :

a : Le terme « thrombopénie » inclut thrombopénie et plaquettes diminuées. Le terme

« Lymphopénie » inclut lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.

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

« Hypercholestérolémie » inclut hypercholestérolémie et cholestérolémie augmentée.

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

d : Le terme « hémorragie » inclut : épistaxis, hémoptysie, hématurie, contusion, hématochézie, gingivorragie, pétéchies, hémorragie pulmonaire, hémorragie rectale, présence de sang dans l'urine, hématome, hémorragie vaginale, hémorragie conjonctivale, hémorragie hémorroïdale, hémorragie tumorale intracrânienne, hémorragie laryngée, ecchymose, tendance ecchymotique, hémorragie postopératoire, purpura, hémorragie cutanée, rupture d'anévrisme, hémorragie artérielle, hémorragie oculaire, hémorragie gastrique, gastroduodénite hémorragique, hémorragies gastro-intestinales, hématomèse, hémorragie, accident vasculaire cérébral hémorragique, méléna, métorragies, saignement du lit de l'ongle, hémorragie intrapleurale, hémorragie post-ménopausique, rectite hémorragique, hématome du rein, hémorragie splénique, hémorragies linéaires sous-unguéales, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie trachéale et hémorragie tumorale.

e : Le terme « hypertension » inclut : hypertension, crise aiguë d'hypertension, pression artérielle diastolique augmentée et pression artérielle augmentée.

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, stomatite, glossite, ulcération buccale et mucite.

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

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

j : Le terme « cas d'insuffisance rénale » inclut : défaillance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë et nécrose tubulaire rénale.

k : Le terme « fistule non gastro-intestinale » inclut les cas de fistule survenant en dehors de l'estomac et des intestins, telles 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)*

Dans l'étude pivot de phase III SELECT (voir rubrique 5.1), des événements d'hypertension (incluant hypertension, crise hypertensive, pression artérielle diastolique augmentée et pression artérielle augmentée) 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  $\geq 3$  (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.

### *Protéinurie (voir rubrique 4.4)*

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.

### *Insuffisance rénale et atteinte rénale (voir rubrique 4.4)*

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  $\geq 3$ ). Dans le groupe recevant le placebo, 0,8 % des patients ont développé une insuffisance rénale ou une atteinte rénale (grade  $\geq 3$  dans 0,8 % des cas).

### *Altération de la fonction cardiaque (voir rubrique 4.4)*

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

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

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.

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, il a été observé 4 cas de SEPR (0,3 %) (de grade 3 ou 4 dans 0,3 % des cas), qui se sont tous résolus après l'interruption du traitement et/ou une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement.

### *Hépatotoxicité (voir rubrique 4.4)*

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  $\geq 3$  (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.

#### *Événements thromboemboliques artériels (voir rubrique 4.4)*

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.

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, il a été rapporté 5 cas (0,4 %) d'événements thromboemboliques artériels d'issue fatale (3 cas d'infarctus du myocarde et 2 cas d'accident vasculaire cérébral).

#### *Événements hémorragiques (voir rubrique 4.4)*

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  $\geq 3$  dans 1,9 % des cas) *versus* 18,3 % des patients recevant le placebo (de grade  $\geq 3$  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 graves (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 %).

Chez les 1 166 patients traités par le lenvatinib, des hémorragies de grade  $\geq 3$  ont été rapportées chez 2 % des patients, 3 patients (0,3 %) ont présenté une hémorragie de grade 4, et 5 patients (0,4 %) un effet indésirable de grade 5 : hémorragie artérielle, accident vasculaire hémorragique, hémorragie tumorale intracrânienne, hémoptysie et hémorragie tumorale.

#### *Hypocalcémie (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT)*

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.

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

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.

#### *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)*

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.

#### *Augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline (voir rubrique 4.4 Diminution du freinage de la thyroïdostimuline/Dysfonctionnement thyroïdien)*

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.

#### *Diarrhée (voir rubrique 4.4)*

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  $\geq 3$  dans 9,2 % des cas) et 16,8 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade  $\geq 3$ ).

#### Population pédiatrique

Il n'existe pas encore de données cliniques dans cette population (voir rubrique 4.2).

#### Autres populations particulières

##### *Patients âgés*

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.

##### *Sexe*

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.

##### *Origine ethnique*

L'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'EPP, de protéinurie, de thrombopénie et d'augmentation du taux sanguin de TSH était plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens.

##### *Hypertension avant le traitement*

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*

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.

##### *Insuffisance rénale*

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.

#### *Patients pesant moins de 60 kg*

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **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 également 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 : L01XE29

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 $\alpha$  et les récepteurs KIT et RET.

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 d'efficacité secondaires 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 ( $\geq 65$  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.

Une 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 (RR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,50 ; 1,07,  $P = 0,1032$ ). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe lenvatinib ou dans le groupe de crossover du placebo.

**Tableau 5 Résultats d'efficacité**

	<b>Lenvatinib N = 261</b>	<b>Placebo N = 131</b>
<b>Survie sans progression (SSP)<sup>a</sup></b>		
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)
Rapport de risque (IC à 99 %) <sup>b,c</sup>	0,21 (0,14 ; 0,31)	
Valeur $P^b$	< 0,0001	
<b>Patients n'ayant pas reçu de traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (%)</b>		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	76	88
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	18,7 (16,4 ; NE)	3,6 (2,1 ; 5,3)
Rapport de risque (IC à 95 %) <sup>b,c</sup>	0,20 (0,14 ; 0,27)	
<b>Patients ayant reçu 1 traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (%)</b>		
Progression de la maladie ou décès, n (%)	31	25
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	15,1 (8,8 ; NE)	3,6 (1,9 ; 3,7)
Rapport de risque (IC à 95 %) <sup>b,c</sup>	0,22 (0,12 ; 0,41)	
<b>Taux de réponse objective<sup>a</sup></b>		
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, <sup>d</sup> mois, (IC à 95 %)	2,0 (1,9 ; 3,5)	5,6 (1,8 ; 9,4)
Durée de la réponse, <sup>d</sup> mois, médiane (IC à 95 %)	NE (16,8 ; NE)	NE (NE ; NE)
<b>Survie globale</b>		
Décès, n (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	NE (22,0 ; NE)	NE (20,3 ; NE)
Rapport de risque (IC à 95 %) <sup>b,e</sup>	0,73 (0,50 ; 1,07)	
Valeur $P^{b,e}$	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.

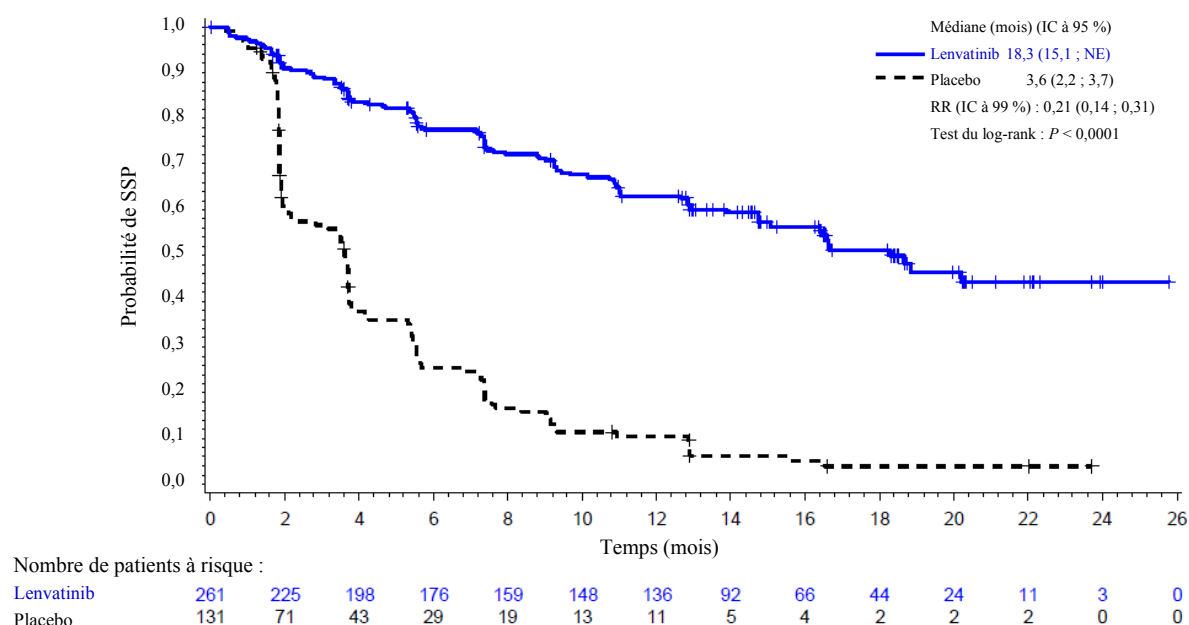
b : Stratification en fonction de la région (Europe *versus* Amérique du Nord *versus* autre), de la tranche d'âge ( $\leq 65$  ans *versus*  $> 65$  ans) et du traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR antérieur (0 *versus* 1).

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**



IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable.

### 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 des cancers différenciés de la thyroïde réfractaires à l'iode radioactif.

## **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 ou BSEP.

Chez les patients, le volume apparent de distribution (Vz/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 (Vz/F<sub>ss</sub>) 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<sub>(0-inf)</sub>, 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, une inhibition cliniquement pertinente a été exclue sur la base d'une valeur seuil de  $CI_{50} > 50 \times C_{\max \text{ non lié}}$ .

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. 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. 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, environ 66 % et 25 % 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).

## 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. 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).

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 ne sait pas si la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

### *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 ne sait pas si la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. 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 significatifs sur la clairance du lenvatinib (voir rubrique 4.2).

### *Population pédiatrique*

Il n'a pas été mené d'études chez des patients pédiatriques.

### 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

Il n'a pas été réalisé d'études de cancérogenèse avec le lenvatinib.

#### Toxicité sur la reproduction et le développement

Il n'a pas été mené d'études spécifiques chez l'animal 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'organogenèse 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 ;  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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<sup>e</sup> ou le 21<sup>e</sup> 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

Carbonate de calcium

Mannitol

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose faiblement substituée

Talc

#### Enveloppe de la gélule

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

#### Encre pour impression:

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E172)

Hydroxyde de potassium

Propylène glycol

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en polyamide/aluminium/PVC/aluminium contenant 10 gélules. Chaque boîte contient 30 gélules.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

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

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

Eisai Europe Ltd.

European Knowledge Centre

Mosquito Way

Hatfield

Herts AL10 9SN

Royaume-Uni

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

EU/1/15/1002/001

EU/1/15/1002/002

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

Date de première autorisation : 28 mai 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eisai Manufacturing Ltd

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LENVIMA 4 mg gélules  
lenvatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient 4 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai Europe Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
Herts AL10 9SN  
Royaume-Uni.

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

EU/1/15/1002/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

LENVIMA 4 mg



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LENVIMA 4 mg gélules  
lenvatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai Europe Ltd.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LENVIMA 10 mg gélules  
lenvatinib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque gélule contient 10 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai Europe Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
Herts AL10 9SN  
Royaume-Uni.

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

EU/1/15/1002/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

LENVIMA 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LENVIMA 10 mg gélules  
lenvatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai Europe Ltd.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

**LENVIMA 4 mg gélules**

**LENVIMA 10 mg gélules**

lenvatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que LENVIMA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LENVIMA
3. Comment prendre LENVIMA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver LENVIMA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que LENVIMA et dans quel cas est-il utilisé

#### Qu'est-ce que LENVIMA

LENVIMA est un médicament qui contient la substance active lenvatinib. Il est utilisé pour traiter le cancer de la thyroïde avancé ou en progression chez les patients adultes lorsqu'un traitement par l'iode radioactif n'a pas été efficace pour arrêter la maladie.

#### Comment agit LENVIMA

LENVIMA bloque (« inhibe ») l'action de protéines appelées récepteurs tyrosine kinase (RTK), qui sont impliquées dans la croissance des cellules et dans le développement des nouveaux vaisseaux qui amènent l'oxygène et les nutriments aux cellules et contribuent à leur croissance. Ces protéines peuvent être présentes en quantités élevées dans les cellules cancéreuses et, en bloquant leur action, LENVIMA peut ralentir la vitesse de multiplication et de croissance des cellules cancéreuses et aider à supprimer l'apport de sang dont la tumeur a besoin.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LENVIMA

#### Ne prenez jamais LENVIMA :

- si vous êtes allergique au lenvatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous allaitez (voir la rubrique « Contraception, grossesse et allaitement » ci-dessous).

#### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre LENVIMA :

- si vous avez une tension artérielle élevée ;

- si vous êtes une femme en âge d'être enceinte (voir la rubrique « Contraception, grossesse et allaitement » ci-dessous) ;
- si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques ou d'accident vasculaire cérébral ;
- si vous avez des problèmes de foie ou de reins ;
- si vous avez subi une intervention chirurgicale ou reçu une radiothérapie récemment ;
- si vous avez plus de 75 ans ;
- si vous appartenez à un groupe ethnique autre que Blancs ou Asiatiques ;
- si vous pesez moins de 60 kg ;
- si vous avez des antécédents de communication anormale (appelée fistule) entre différents organes dans le corps ou d'un organe vers la peau.

Avant que vous preniez LENVIMA, votre médecin pourra effectuer des examens et demander certaines analyses de sang, par exemple pour contrôler votre tension artérielle et votre fonction hépatique ou rénale et déterminer si vous avez un taux faible de sodium (sel) et un taux élevé de TSH (thyroïdostimuline) dans le sang. Il vous expliquera les résultats de ces analyses et déterminera si vous pouvez recevoir LENVIMA. Un traitement supplémentaire par d'autres médicaments, une dose plus faible de LENVIMA ou des précautions supplémentaires pourront être nécessaires en raison d'un risque accru de survenue d'effets indésirables.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de prendre LENVIMA.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de LENVIMA chez les enfants et adolescents n'est pas recommandée. Les effets de LENVIMA chez les sujets âgés de moins de 18 ans ne sont pas connus.

### **Autres médicaments et LENVIMA**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les produits à base de plantes et les médicaments obtenus sans ordonnance.

### **Contraception, grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Si vous êtes en âge d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception tout au long du traitement par Lenvima et la poursuivre pendant au moins 1 mois après son arrêt. On ne sait pas si LENVIMA peut diminuer l'effet des contraceptifs oraux ; par conséquent, si la pilule contraceptive est votre méthode de contraception habituelle, vous devrez veiller à utiliser en plus une méthode barrière telle que cape cervicale ou préservatifs si vous avez des rapports sexuels pendant le traitement par LENVIMA.
- Vous ne devez pas prendre LENVIMA si vous planifiez une grossesse pendant votre traitement, car le médicament peut avoir des effets nocifs graves sur votre enfant.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte au cours du traitement par LENVIMA, informez immédiatement votre médecin. Il vous aidera à décider si le traitement doit être arrêté.
- Vous ne devez pas allaiter si vous prenez LENVIMA, car le médicament passe dans le lait maternel et peut avoir des effets nocifs graves sur votre enfant allaité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

LENVIMA peut provoquer des effets indésirables qui peuvent affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez des sensations vertigineuses ou une fatigue.

## **3. Comment prendre LENVIMA**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Posologie**

- La dose recommandée de LENVIMA est généralement de 24 mg une fois par jour (2 gélules de 10 mg et 1 gélule de 4 mg).
- En cas de problèmes sévères au niveau de votre foie ou de vos reins, la dose recommandée est de 14 mg une fois par jour (1 gélule de 10 mg et 1 gélule de 4 mg).
- Votre médecin pourra diminuer votre dose si vous présentez des effets indésirables.

### **Comment prendre ce médicament**

- Vous pouvez prendre les gélules au cours ou en dehors des repas.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau.
- Prenez les gélules à peu près à la même heure chaque jour.
- Les aidants ne doivent pas ouvrir les gélules afin d'éviter tout contact avec le contenu de la gélule.

### **Durée du traitement par LENVIMA**

En général, vous devrez continuer à prendre ce médicament aussi longtemps que vous obtenez un bénéfice clinique.

### **Si vous avez pris plus de LENVIMA que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de LENVIMA que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin ou un pharmacien. Emportez la boîte du médicament.

### **Si vous oubliez de prendre LENVIMA**

Ne prenez pas de dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Ce que vous devez faire si vous avez oublié de prendre votre dose dépend du délai jusqu'à la dose suivante.

- Si le délai jusqu'à la prochaine dose est de 12 heures ou plus : prenez la dose omise dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Puis prenez la dose suivante au moment habituel.
- Si le délai jusqu'à la prochaine dose est inférieur à 12 heures : ne prenez pas la dose oubliée. Puis prenez la dose suivante au moment habituel.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament.

### **Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, car un traitement médical d'urgence pourra être nécessaire :**

- Sensation d'engourdissement ou de faiblesse sur un côté du corps, maux de tête intenses, convulsions, confusion, difficultés pour parler, modifications de la vision ou sensations vertigineuses ; ces symptômes peuvent être les signes d'un accident vasculaire cérébral, d'une hémorragie cérébrale ou l'effet d'une augmentation sévère de la pression artérielle dans votre cerveau.
- Douleur ou oppression thoracique, douleur dans les bras, le dos, la nuque ou les mâchoires, essoufflement, battements de cœur rapides ou irréguliers, toux, coloration bleuâtre des lèvres ou des doigts, sensation de fatigue extrême ; ces symptômes peuvent être les signes d'un problème cardiaque ou d'un caillot de sang dans les poumons.
- Douleur intense dans le ventre (abdomen) ; elle peut être causée par un trou dans la paroi de l'intestin ou par une fistule (orifice dans l'intestin qui relie celui-ci par un canal à une autre partie du corps ou à la peau).
- Selles noires, foncées ou sanglantes ou toux sanglante, qui peuvent être des signes de saignements dans le corps.



- Diarrhée, nausées et vomissements ; ce sont des effets indésirables très fréquents qui peuvent devenir graves s'ils entraînent une déshydratation, ce qui peut provoquer une insuffisance rénale. Votre médecin pourra vous prescrire des médicaments pour diminuer ces effets indésirables.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, informez immédiatement votre médecin.

### **Les autres effets indésirables sont :**

#### **Très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10)

- tension artérielle élevée ou basse ;
- perte d'appétit ou perte de poids ;
- nausées et vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, indigestion ;
- fatigue ou faiblesse extrême ;
- voix enrouée ;
- œdème (gonflement) des jambes ;
- éruption cutanée ;
- bouche sèche, douloureuse ou inflammation de la bouche, anomalies du goût ;
- douleurs articulaires ou musculaires ;
- gonflement et inflammation des articulations, et raideur des muscles, des os et des articulations ;
- sensations vertigineuses ;
- chute de cheveux ;
- saignements (saignements de nez le plus fréquemment, mais également d'autres types de saignements, par exemple présence de sang dans les urines, ecchymose [« bleus »], saignements des gencives ou de la paroi intestinale) ;
- difficultés pour dormir ;
- anomalies des résultats des analyses d'urine effectuées pour rechercher la présence de protéines (taux de protéines élevé) et infections urinaires (augmentation de la fréquence des mictions et douleur en urinant) ;
- maux de tête et douleurs dans le dos ;
- rougeur, douleur et gonflement de la peau des mains et des pieds (syndrome mains-pieds) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du potassium (taux faible) et du calcium (taux faible) ;
- taux faible de plaquettes dans le sang pouvant entraîner des ecchymoses et des difficultés de cicatrisation.

#### **Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- volume insuffisant de liquides corporels (déshydratation) ;
- palpitations cardiaques ;
- sécheresse et épaississement de la peau et démangeaisons ;
- ballonnements ou gaz intestinaux ;
- thyroïde insuffisamment active (fatigue, prise de poids, constipation, sensation de froid, peau sèche) ;
- problèmes cardiaques ou caillots de sang dans les poumons (difficultés pour respirer, douleur dans la poitrine) ou dans d'autres organes ;
- sensation de malaise ;
- inflammation de la vésicule biliaire ;
- accident vasculaire cérébral ;
- fistule anale (petit canal qui se forme entre l'anus et la peau environnante) ;
- anomalies des résultats des analyses de sang effectuées pour contrôler la fonction hépatique, la fonction rénale, les taux de globules blancs (taux faible), de sodium et de magnésium (taux faibles), de cholestérol (taux élevé) et de TSH (taux élevé) ;
- anomalies des résultats des analyses de sang effectuées pour contrôler la fonction rénale et insuffisance rénale ;
- augmentation des taux de lipase et d'amylase (des enzymes impliquées dans la digestion).

**Peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- infection douloureuse ou irritation au niveau de l'anus ;
- accident ischémique transitoire ;
- atteinte hépatique ;
- douleur intense dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, pouvant être accompagnée de fièvre, de frissons, de nausées et de vomissements ;
- inflammation du pancréas.

**Fréquence indéterminée** (les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés depuis la commercialisation de LENVIMA, mais leur fréquence de survenue n'est pas connue)

- autres types de fistules (une connexion anormale entre différents organes dans le corps ou d'un organe vers la peau et vers une structure sous-jacente telle que l'œsophage et la trachée). Les symptômes dépendent de la localisation de la fistule. Si vous présentez des symptômes nouveaux ou inhabituels, par exemple une toux en avalant, parlez-en à votre médecin.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables via le **système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver LENVIMA**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient LENVIMA**

- La substance active est le lenvatinib.
  - LENVIMA 4 mg gélules : chaque gélule contient 4 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate).
  - LENVIMA 10 mg gélules : chaque gélule contient 10 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate).
- Les autres composants sont : carbonate de calcium, mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, talc. L'enveloppe de la gélule contient : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). L'encre d'impression contient : gomme laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium, propylène glycol.

### **Qu'est-ce que LENVIMA et contenu de l'emballage extérieur**

- La gélule de 4 mg a un corps rouge orangé et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur et porte les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 4 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire.

- La gélule de 10 mg a un corps jaune et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur et porte les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 10 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire.
- Les gélules sont présentées en plaquettes en polyamide/aluminium/PVC avec opercule en feuille d'aluminium, en boîtes de 30 gélules.

#### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Royaume-Uni.  
E-mail : EUmedinfo@eisai.net

#### **Fabricant**

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Herts AL10 9SN, Royaume-Uni.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0) 800 158 58

#### **Lietuva**

Eisai Europe Ltd.  
Tel. + 44 (0) 208 600 1400  
(Jungtinė Karalystė)

#### **България**

Eisai Europe Ltd.  
Тел.: +44 (0)20 8600 1400  
(Обединено кралство)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: + 32 (0) 800 158 58  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839

#### **Magyarország**

Eisai Europe Ltd.  
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400  
(Egyesült Királyság)

#### **Danmark**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

#### **Malta**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(United Kingdom)

#### **Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

#### **Nederland**

Eisai B.V.  
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

#### **Eesti**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400  
(Ühendkuningriik)

#### **Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

#### **Ελλάδα**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

#### **Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

#### **España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

#### **Polska**

Eisai Europe Ltd.  
Tel.: + 44 (0) 208 600 1400  
(Wielka Brytania)

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Eisai Europe Ltd.  
Tel : + 44 (0) 20 8600 1400  
(Velika Britanija)

**Ireland**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400  
(United Kingdom)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Eisai Europe Ltd.

Τηλ: + ++ 44 (0) 208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(Anglija)

**Portugal**

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 20 8600 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: +420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi/Sverige)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0) 208 600 1400

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.