

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kisplyx 4 mg gélules
Kisplyx 10 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kisplyx 4 mg gélules

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

Kisplyx 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.

Kisplyx 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.

Kisplyx 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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kisplyx est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé :

- en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne (voir rubrique 5.1) ;
- en association avec l'évérolimus, après un traitement par anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor* - facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Kisplyx en association avec le pembrolizumab en traitement de première ligne

La dose recommandée de lenvatinib est de 20 mg (deux gélules de 10 mg) par voie orale en une prise par jour en association avec le pembrolizumab, soit 200 mg toutes les 3 semaines soit 400 mg toutes les 6 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La dose quotidienne de lenvatinib doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose

et à la gestion des toxicités. Le traitement par le lenvatinib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Le pembrolizumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à ce que la durée maximale du traitement indiquée pour le pembrolizumab soit atteinte.

Se référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du pembrolizumab pour l'intégralité des informations posologiques sur le pembrolizumab.

Kisplyx en association avec l'évérolimus en traitement de deuxième ligne

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 18 mg (une gélule de 10 mg et deux gélules de 4 mg) par voie orale en une prise par jour, en association avec 5 mg d'évérolimus une fois par jour. La dose quotidienne de lenvatinib et, si nécessaire, d'évérolimus, doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités.

Se référer au RCP de l'évérolimus pour l'intégralité des informations posologiques sur l'évérolimus.

En cas d'oubli d'une dose de lenvatinib 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.

Adaptations posologiques et arrêt du lenvatinib

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement, 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.

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).

En cas de toxicités considérées comme étant liées au lenvatinib (voir tableau 2), 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 dose réduite de lenvatinib, comme recommandé dans le tableau 1.

Tableau 1 Modifications de la dose quotidienne recommandée de lenvatinib ^a

	Dose de lenvatinib en association avec le pembrolizumab	Dose de lenvatinib en association avec l'évérolimus
Dose quotidienne recommandée	20 mg par voie orale une fois par jour (deux gélules de 10 mg)	18 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg + deux gélules de 4 mg)
Première réduction de dose	14 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg)	14 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg)
Deuxième réduction de dose	10 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg)	10 mg par voie orale une fois par jour (une gélule de 10 mg)

	Dose de lenvatinib en association avec le pembrolizumab	Dose de lenvatinib en association avec l'évérolimus
Troisième réduction de dose	8 mg par voie orale une fois par jour (deux gélules de 4 mg)	8 mg par voie orale une fois par jour (deux gélules de 4 mg)
^a Les données disponibles concernant les doses inférieures à 8 mg sont limitées.		

En cas d'utilisation en association avec le pembrolizumab, l'un ou les deux médicaments doivent être interrompus si nécessaire. Le traitement par le lenvatinib doit être interrompu la dose réduite ou le traitement arrêté si besoin. Il convient d'interrompre ou d'arrêter le traitement par le pembrolizumab conformément aux instructions figurant dans le RCP du pembrolizumab. Aucune réduction de la dose n'est recommandée pour le pembrolizumab.

En cas de toxicités considérées comme étant liées à l'évérolimus, le traitement doit être interrompu, la posologie réduite à une administration un jour sur deux ou le traitement arrêté (se référer au RCP de l'évérolimus pour des recommandations relatives aux ajustements posologiques en cas d'effets indésirables spécifiques).

En cas de toxicités considérées comme étant liées au lenvatinib et à l'évérolimus, la dose de lenvatinib (voir tableau 1) doit être réduite avant celle d'évérolimus.

Tous les traitements doivent être arrêtés 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 sévères (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 2 Effets indésirables nécessitant une modification de la dose de lenvatinib

Effet indésirable	Sévérité	Action	Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib
Hypertension artérielle	Grade 3 (malgré un traitement antihypertenseur optimal)	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0, 1 ou 2. Voir les recommandations détaillées dans le tableau 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.
Dysfonctionnement 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.
SEPR/SLPR	Tout grade	Interrompre le traitement.	Envisager la reprise du traitement à dose réduite en cas de résolution au grade 0 ou 1.

Effet indésirable	Sévérité	Action	Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib
Hépatotoxicité	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4*	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements thromboemboliques artériels	Tout grade	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Événements hémorragiques	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Perforation gastro-intestinale ou fistule	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Fistule non gastro-intestinale	Grade 4	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.
Allongement de l'intervalle QT	> 500 ms	Interrompre le traitement.	Résolution à < 480 ms ou à la valeur initiale.
Diarrhée	Grade 3	Interrompre le traitement.	Résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.
	Grade 4 (malgré un traitement médical)	Arrêter le traitement.	Ne pas reprendre le traitement.

* Les anomalies biologiques de grade 4 jugées comme n'engageant pas le pronostic vital peuvent être gérées comme des effets indésirables sévères (par exemple de grade 3).

Populations particulières

Pour toute information concernant l'expérience clinique sur le traitement en association par le lenvatinib et le pembrolizumab, voir la rubrique 4.8.

Les patients âgés de 65 ans et plus présentant une hypertension artérielle lors de l'inclusion et ceux atteints d'insuffisance rénale semblent présenter une tolérance réduite au lenvatinib (voir rubrique 4.8).

Il n'existe pas de données concernant l'association de lenvatinib et d'évérolimus pour la plupart des populations particulières. Les informations ci-après sont issues de l'expérience clinique du lenvatinib en monothérapie chez les patients présentant un cancer thyroïdien différencié (CTD ; se référer au RCP de Lenvima).

Le traitement doit être instauré à la dose recommandée de 20 mg de lenvatinib par jour en association avec le pembrolizumab ou de 18 mg de lenvatinib et 5 mg d'évérolimus une fois par jour selon l'indication 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 rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance hépatique

Les données relatives à l'association de lenvatinib et de pembrolizumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sont limitées. Aucune adaptation de la dose initiale de l'association n'est

nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose initiale recommandée de lenvatinib est de 10 mg une fois par jour. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab pour l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'association ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 4.8).

Il n'existe pas de données concernant l'association de lenvatinib et d'évérolimus chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation de la dose initiale de l'association n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose initiale recommandée de lenvatinib est de 10 mg une fois par jour, en association avec la dose d'évérolimus recommandée dans le RCP de l'évérolimus pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'association ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose initiale recommandée est de 10 mg de lenvatinib une fois par jour. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab ou de l'évérolimus pour l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale. 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 rubrique 4.8).

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

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 actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 4.8.

Patients pesant moins de 60 kg

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction du poids. Les données concernant l'utilisation du lenvatinib en association avec l'évérolimus chez les patients atteints d'un CCR pesant moins de 60 kg sont limitées (voir rubrique 4.8).

Score de performance

Les patients ayant un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 étaient exclus de l'Étude 205 menée dans le CCR (voir rubrique 5.1). Les patients qui présentaient un score KPS (Karnofsky Performance Status) < 70 étaient exclus de l'Étude 307 (CLEAR). Le rapport bénéfice-risque chez ces patients n'a pas été évalué.

Mode d'administration

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

Les gélules de lenvatinib peuvent être avalées entières avec de l'eau ou administrées sous forme de suspension préparée en dispersant la ou les gélule(s) entière(s) dans de l'eau, du jus de pomme ou du lait. La suspension peut être administrée par voie orale ou par sonde d'alimentation. Si elle est administrée par sonde d'alimentation, la suspension doit alors être préparée avec de l'eau (voir rubrique 6.6 pour la préparation et l'administration de la suspension).

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension artérielle

Une hypertension, survenant généralement en début de traitement, a été rapportée chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). La pression artérielle (PA) doit être bien équilibrée avant l'instauration du traitement et les patients présentant une hypertension connue doivent recevoir une dose stable de traitement antihypertenseur pendant au moins une semaine avant le début du traitement par le lenvatinib. Des complications graves d'une hypertension mal contrôlée, comme une dissection aortique, ont été rapportées. Une détection précoce et une prise en charge efficace de l'hypertension sont importantes pour limiter la nécessité de réductions de la dose de lenvatinib et d'interruptions du traitement. Le traitement antihypertenseur doit être instauré dès qu'une hypertension est confirmée. La pression artérielle doit être contrôlée une semaine après l'instauration du traitement par le lenvatinib, puis toutes les deux semaines au cours des deux premiers mois et une fois par mois ensuite. Le choix du traitement antihypertenseur doit être adapté au patient et suivre la pratique médicale habituelle. En cas d'élévation de la pression artérielle chez les patients qui étaient antérieurement normotendus, une monothérapie par l'une des classes d'antihypertenseurs doit être débutée. Chez les patients prétraités, le traitement antihypertenseur en cours devra être adapté (augmentation de la posologie, ou ajout d'un ou plusieurs agents d'une classe d'antihypertenseurs différente). Si nécessaire, l'hypertension doit être gérée comme recommandé dans le tableau 3.

Tableau 3 Prise en charge recommandée de l'hypertension

Valeur de la pression artérielle (PA)	Action recommandée
PA systolique ≥ 140 mmHg et < 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 90 mmHg et < 100 mmHg	Poursuivre le traitement par le lenvatinib et instaurer un traitement antihypertenseur adapté chez les patients naïfs de traitement, OU Poursuivre le traitement par le lenvatinib et, chez les patients prétraités, augmenter la dose du traitement antihypertenseur en cours ou instaurer un traitement antihypertenseur supplémentaire.
PA systolique ≥ 160 mmHg ou PA diastolique ≥ 100 mmHg malgré un traitement antihypertenseur optimal	1. Interrompre le traitement par le lenvatinib. 2. Dès que la PA systolique ≤ 150 mmHg, et la PA diastolique ≤ 95 mmHg sous un traitement antihypertenseur stable depuis au moins 48 heures, reprendre le traitement par le lenvatinib à dose réduite (voir rubrique 4.2).
Hypertension menaçant le pronostic vital (hypertension maligne, déficit neurologique ou crise hypertensive)	Prise en charge urgente et adaptée. Arrêter le traitement par le lenvatinib et instaurer un traitement médical approprié.

Anévrismes et dissections artérielles

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

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par le lenvatinib et pendant 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). Le taux de protéines urinaires doit être contrôlé régulièrement. En cas de protéinurie $\geq 2+$ sur bandelette urinaire, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). Des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés chez des patients traités par lenvatinib. Le traitement par le lenvatinib doit être arrêté en cas de syndrome néphrotique.

Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale

Des cas d'insuffisance rénale et d'altération de la fonction rénale ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (voir rubrique 4.8). Le principal facteur de risque identifié était une déshydratation et/ou une hypovolémie dues à une toxicité gastro-intestinale. La toxicité gastro-intestinale doit être gérée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte

ou d'une insuffisance rénale. Des précautions s'imposent chez les patients qui reçoivent des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone en raison de la possibilité d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë avec ce traitement en association. 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).

Dysfonctionnement cardiaque

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

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

Des cas de SEPR, appelé également SLPR, ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib (< 1 % ; voir rubrique 4.8). Le SEPR est une affection neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération de l'état mental, une cécité et par d'autres troubles visuels ou neurologiques. Le patient peut présenter une hypertension légère à sévère. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par IRM (imagerie par résonance magnétique). Des mesures appropriées doivent être prises pour équilibrer la pression artérielle (voir rubrique 4.4, 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) 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). 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 (voir rubrique 4.8). Dans le cadre de la pharmacovigilance, des hémorragies carotidiennes graves et d'issue fatale ont été observées plus fréquemment chez les patients présentant un cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) que chez ceux présentant un cancer thyroïdien différencié (CTD) ou d'autres types de tumeurs. Le degré d'invasion/d'infiltration tumorale des gros vaisseaux sanguins (par exemple les artères carotides) doit être pris en compte en raison du risque potentiel d'hémorragie sévère associé 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 l'intestin ont été observés dans les études cliniques et depuis la commercialisation (par exemple des fistules trachéales, œso-trachéales, œsophagiennes, cutanées, des fistules de l'appareil génital féminin). Des cas de pneumothorax ont été rapportés, avec et sans fistule bronchopleurale évidente. Dans certains cas, la fistule et le pneumothorax se sont produits en même temps qu'une régression ou une nécrose de la tumeur. Des antécédents de chirurgie et de radiothérapie peuvent être des facteurs de risque. La présence de métastases pulmonaires peut également augmenter le risque de survenue de pneumothorax. Le traitement par le lenvatinib ne doit pas être débuté 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 thérapeutique, le lenvatinib peut altérer le processus de cicatrisation.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté avec une incidence plus élevée chez les patients traités par le lenvatinib que chez les patients recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Les paramètres ECG doivent être surveillés chez tous les patients, 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 > 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). La fonction thyroïdienne doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par le lenvatinib et régulièrement pendant le traitement. L'hypothyroïdie doit être traitée conformément à la pratique médicale habituelle afin de maintenir l'euthyroïdie.

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

Diarrhée

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

Complications de cicatrisation de la plaie

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

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

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

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

Populations particulières

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

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

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. En outre, chez les patients atteints d'un CCR, la pharmacocinétique du lenvatinib n'était pas affectée de manière significative par l'administration concomitante d'évérolimus.

Effet du lenvatinib sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

Une étude clinique d'interactions médicamenteuses (IM) chez des patients atteints d'un cancer a montré que les concentrations plasmatiques de midazolam (un substrat du CYP3A et de la P gp) n'étaient pas modifiées en présence de lenvatinib. En outre, chez les patients atteints d'un CCR, la pharmacocinétique de l'évérolimus n'était pas affectée de manière significative par l'administration concomitante de lenvatinib. Aucune interaction médicamenteuse significative n'est donc attendue entre le lenvatinib et d'autres substrats du CYP3A4/de la P gp.

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/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse et utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par le lenvatinib et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement. 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.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lenvatinib chez la femme enceinte. Des effets tératogènes et embryotoxiques du lenvatinib ont été mis en évidence lors de son utilisation chez des rates et des lapines (voir rubrique 5.3).

Le lenvatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue, et après une évaluation attentive des besoins de la mère et des risques pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas 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

Le profil de sécurité du lenvatinib est basé sur les données groupées de 497 patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib en association avec le pembrolizumab, dont les données de l'Étude 307 (CLEAR) ; les données groupées de 623 patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib en association avec l'évérolimus ; 458 patients atteints d'un CTD et 496 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par le lenvatinib en monothérapie.

Lenvatinib en association avec le pembrolizumab dans le CCR

Le profil de sécurité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab est basé sur les données de 497 patients atteints d'un CCR. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez ≥ 30 % des patients) étaient : diarrhée (61,8 %), hypertension (51,5 %), fatigue (47,1 %), hypothyroïdie (45,1 %), diminution de l'appétit (42,1 %), nausées (39,6 %), stomatite (36,6 %), protéinurie (33,0 %), dysphonie (32,8 %) et arthralgie (32,4 %).

Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : hypertension (26,2 %), augmentation de la lipase (12,9 %), diarrhée (9,5 %), protéinurie (8,0 %), augmentation de l'amylase (7,6 %), perte de poids (7,2 %) et fatigue (5,2 %).

Un arrêt du lenvatinib, du pembrolizumab ou des deux en raison d'un effet indésirable est survenu chez 33,4 % des patients ; 23,7 % pour le lenvatinib et 12,9 % pour les deux. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) ayant entraîné l'arrêt du lenvatinib, du pembrolizumab ou des deux étaient : infarctus du myocarde (2,4 %), diarrhée (2,0 %), protéinurie (1,8 %) et éruption cutanée (1,4 %). Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du lenvatinib (≥ 1 %) étaient : infarctus du myocarde (2,2 %), protéinurie (1,8 %) et diarrhée (1,0 %).

Des interruptions du traitement par le lenvatinib, le pembrolizumab ou les deux en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 80,1 % des patients ; le traitement par le lenvatinib a été interrompu chez 75,3 % des patients et le traitement par les deux médicaments chez 38,6 % des patients. La dose de lenvatinib a été réduite chez 68,4 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement par le lenvatinib étaient : diarrhée (25,6 %), hypertension (16,1 %), protéinurie (13,7 %), fatigue (13,1 %), diminution de l'appétit (10,9 %), érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (10,7 %), nausées (9,7 %), asthénie (6,6 %), stomatite (6,2 %), augmentation de la lipase (5,6 %) et vomissements (5,6 %).

Lenvatinib en association avec l'évérolimus dans le CCR

Le profil de sécurité du lenvatinib en association avec l'évérolimus est basé sur les données de 623 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez ≥ 30 % des patients) étaient : diarrhée (69,0 %), fatigue (41,9 %), hypertension (41,7 %), diminution de l'appétit (41,6 %), stomatite (40,6 %), nausées (38,8 %), protéinurie (34,2 %), vomissements (32,7 %) et perte de poids (31,3 %). Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : hypertension (19,3 %), diarrhée (13,8 %), protéinurie (8,8 %), fatigue (7,1 %), diminution de l'appétit (6,3 %) et perte de poids (5,8 %).

Un arrêt du lenvatinib, de l'évérolimus ou des deux en raison d'un effet indésirable est survenu chez 27,0 % des patients ; 21,7 % pour le lenvatinib et 18,7 % pour les deux. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) ayant entraîné l'arrêt du lenvatinib, de l'évérolimus ou des deux étaient : protéinurie (2,7 %), diarrhée (1,0 %) et diminution de l'appétit (1,0 %). L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné l'arrêt du lenvatinib (≥ 1 %) était la protéinurie (2,1 %).

Des interruptions du traitement par le lenvatinib, l'évérolimus ou les deux en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 82,2 % des patients ; chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, le traitement par le lenvatinib a été interrompu chez 74,3 % d'entre eux et le traitement par les deux médicaments chez 71,9 % d'entre eux. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement par le lenvatinib étaient : diarrhée (30,4 %), fatigue (15,3 %), protéinurie (14,7 %), diminution de l'appétit (13,4 %), stomatite (13,2 %), nausées (10,9 %), vomissements (10,2 %), hypertension (9,2 %), asthénie (7,9 %), diminution des plaquettes (5,7 %) et perte de poids (5,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables rapportés

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés après la mise sur le marché du lenvatinib sont présentés dans le tableau 4. Les effets indésirables connus du lenvatinib, ou de chacun des traitements associés, peuvent survenir lorsque ces traitements sont combinés, même si ces effets n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques menées avec ces associations.

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

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence 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 chez des patients traités par le lenvatinib[§]

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)	Lenvatinib en monothérapie	Association avec l'évérolimus	Association avec le pembrolizumab
Infections et infestations			
Très fréquent	Infection urinaire		
Fréquent		Infection urinaire	Infection urinaire
Peu fréquent	Abcès périnéal	Abcès périnéal	Abcès périnéal

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)	Lenvatinib en monothérapie	Association avec l'évérolimus	Association avec le pembrolizumab
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Thrombopénie [‡] Lymphopénie [‡] Leucopénie [‡] Neutropénie [‡]	Thrombopénie [‡] Lymphopénie [‡] Leucopénie [‡] Neutropénie [‡]	Thrombopénie [‡] Lymphopénie [‡] Leucopénie [‡] Neutropénie [‡]
Peu fréquent	Infarctus splénique		
Affections endocriniennes			
Très fréquent	Hypothyroïdie* Augmentation de la TSH sanguine* [‡]	Hypothyroïdie* Augmentation de la TSH sanguine* [‡]	Hypothyroïdie* Augmentation de la TSH sanguine* [‡]
Fréquent			Insuffisance surrénalienne
Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne	Insuffisance surrénalienne	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Hypocalcémie* [‡] Hypokaliémie [‡] Hypomagnésémie [‡] Hypercholestérolémie [‡] Perte de poids Diminution de l'appétit	Hypocalcémie [‡] Hypokaliémie [‡] Hypomagnésémie [‡] Hypercholestérolémie* [‡] Perte de poids Diminution de l'appétit	Hypocalcémie [‡] Hypokaliémie [‡] Hypomagnésémie [‡] Hypercholestérolémie* [‡] Perte de poids Diminution de l'appétit
Fréquent	Déshydratation	Déshydratation	Déshydratation
Affections psychiatriques			
Très fréquent	Insomnie	Insomnie	Insomnie
Affections du système nerveux			
Très fréquent	Sensation vertigineuse Céphalées Dysgueusie	Céphalées Dysgueusie	Sensation vertigineuse Céphalées Dysgueusie
Fréquent	Accident vasculaire cérébral [†]	Sensation vertigineuse	
Peu fréquent	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Monoparésie Accident ischémique transitoire	Accident vasculaire cérébral [†] Accident ischémique transitoire	Accident vasculaire cérébral Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Accident ischémique transitoire
Affections cardiaques			
Fréquent	Infarctus du myocarde ^{a, †}	Infarctus du myocarde ^{a, †}	Infarctus du myocarde ^a
	Insuffisance cardiaque Intervalle QT prolongé Diminution de la fraction d'éjection	Insuffisance cardiaque [†] Intervalle QT prolongé	Intervalle QT prolongé
Peu fréquent		Diminution de la fraction d'éjection	Insuffisance cardiaque [†] Diminution de la fraction d'éjection

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)	Lenvatinib en monothérapie	Association avec l'évérolimus	Association avec le pembrolizumab
Affections vasculaires			
Très fréquent	Hémorragie ^{b, *, †} Hypertension artérielle ^{c, *} Hypotension	Hémorragie ^{b, *, †} Hypertension artérielle ^{c, *}	Hémorragie ^{b, *, †} Hypertension artérielle ^{c, *}
Fréquent		Hypotension	Hypotension
Fréquence indéterminée	Anévrismes et dissections artérielles	Anévrismes et dissections artérielles	Anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	Dysphonie	Dysphonie	Dysphonie
Fréquent	Embolie pulmonaire [†]	Embolie pulmonaire Pneumothorax	Embolie pulmonaire
Peu fréquent	Pneumothorax		Pneumothorax
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Diarrhée* Douleurs gastro-intestinales et abdominales ^d Vomissements Nausées Inflammation buccale ^e Douleur buccale ^f Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale Augmentation de la lipase [‡] Augmentation de l'amylase [‡]	Diarrhée* Douleurs gastro-intestinales et abdominales ^d Vomissements Nausées Inflammation buccale ^e Douleur buccale ^f Constipation Dyspepsie Augmentation de la lipase [‡] Augmentation de l'amylase [‡]	Diarrhée* Douleurs gastro-intestinales et abdominales ^d Vomissements Nausées Inflammation buccale ^e Douleur buccale ^f Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale Augmentation de la lipase [‡] Augmentation de l'amylase [‡]
Fréquent	Fistule anale Flatulences	Sécheresse buccale Flatulences	Pancréatite ^g Colite Flatulences
Peu fréquent	Pancréatite ^g Colite	Pancréatite ^g Fistule anale Colite	Fistule anale
Affections hépatobiliaires			
Très fréquent	Augmentation de la bilirubine sanguine ^{*, ‡} Hypoalbuminémie ^{*, ‡} Augmentation de l'alanine aminotransférase ^{*, ‡} Augmentation de l'aspartate aminotransférase ^{*, ‡} Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine [‡] Augmentation de la gamma-glutamyltransférase [‡]	Hypoalbuminémie ^{*, ‡} Augmentation de l'alanine aminotransférase [‡] Augmentation de l'aspartate aminotransférase [‡] Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine [‡]	Augmentation de la bilirubine sanguine [‡] Hypoalbuminémie [‡] Augmentation de l'alanine aminotransférase [‡] Augmentation de l'aspartate aminotransférase [‡] Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine [‡]

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)	Lenvatinib en monothérapie	Association avec l'évérolimus	Association avec le pembrolizumab
Fréquent	Insuffisance hépatique ^{h, †} Encéphalopathie hépatique ^{i, †} Cholécystite Fonction hépatique anormale	Cholécystite Fonction hépatique anormale Augmentation de la gamma-glutamyltransférase Augmentation de la bilirubine sanguine ^{*, ‡}	Cholécystite Fonction hépatique anormale Augmentation de la gamma-glutamyltransférase
Peu fréquent	Atteinte hépatocellulaire/hépatite ⁱ	Insuffisance hépatique ^{h, †} Encéphalopathie hépatique ⁱ	Insuffisance hépatique ^{h, †} Encéphalopathie hépatique ⁱ Atteinte hépatocellulaire/hépatite ⁱ
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Érythrodysesthésie palmo-plantaire Éruption cutanée Alopécie	Érythrodysesthésie palmo-plantaire Éruption cutanée	Érythrodysesthésie palmo-plantaire Éruption cutanée
Fréquent	Hyperkératose	Alopécie	Hyperkératose Alopécie
Peu fréquent		Hyperkératose	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Très fréquent	Dorsalgie Arthralgies Myalgies Extrémités douloureuses Douleur musculosquelettique	Dorsalgie Arthralgies	Dorsalgie Arthralgies Myalgies Extrémités douloureuses Douleur musculosquelettique
Fréquent		Myalgies Extrémités douloureuses Douleur musculosquelettique	
Peu fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire	Ostéonécrose de la mâchoire	
Affections du rein et des voies urinaires			
Très fréquent	Protéinurie [*] Augmentation de la créatininémie [‡]	Protéinurie [*] Augmentation de la créatininémie [‡]	Protéinurie [*] Augmentation de la créatininémie [‡]
Fréquent	Insuffisance rénale ^{k, *, †} Diminution de la fonction rénale [*] Augmentation de l'urée sanguine	Insuffisance rénale ^{k, *, †} Diminution de la fonction rénale [*] Augmentation de l'urée sanguine	Insuffisance rénale ^{k, *} Augmentation de l'urée sanguine
Peu fréquent	Syndrome néphrotique		Syndrome néphrotique Diminution de la fonction rénale [*]

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA)	Lenvatinib en monothérapie	Association avec l'évérolimus	Association avec le pembrolizumab
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Fatigue Asthénie Œdème périphérique	Fatigue Asthénie Œdème périphérique	Fatigue Asthénie Œdème périphérique
Fréquent	Malaise	Malaise	Malaise
Peu fréquent	Retard de cicatrisation	Retard de cicatrisation Fistule non gastro-intestinale ¹	Retard de cicatrisation Fistule non gastro-intestinale ¹
Fréquence indéterminée	Fistule non gastro-intestinale ¹		

§ : Les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau 4 sont susceptibles de ne pas être attribuables uniquement au lenvatinib et peuvent inclure des contributions de la pathologie sous-jacente ou d'autres médicaments utilisés en association.

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

† : Inclut les cas d'issue fatale.

‡ : Fréquence basée sur les données de laboratoire.

Les termes suivants ont été combinés :

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

b : Inclut tous les termes liés à l'hémorragie :

Les termes liés à l'hémorragie qui sont survenus chez au moins 5 patients atteints d'un CCR avec le lenvatinib plus pembrolizumab étaient : épistaxis, hématurie, contusion, gingivorragie, hémorragie rectale, hémoptysie, ecchymose et hématochézie.

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

d : 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.

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

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

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

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

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

j : Le terme « atteinte hépatocellulaire et hépatite » inclut : atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, stéatose hépatique et atteinte du foie cholestatique.

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

l : Le terme « fistule non gastro-intestinale » inclut les cas de fistule survenant en dehors de l'estomac et de l'intestin, telles que les fistules trachéales, œsotrachéales, œsophagiennes, les fistules de l'appareil génital féminin et les fistules cutanées.

Effets indésirables sélectionnés

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude CLEAR (voir rubrique 5.1), une hypertension a été rapportée chez 56,3 % des patients dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et chez 42,6 % des patients dans le groupe traité par le sunitinib. La fréquence de l'hypertension artérielle ajustée à l'exposition était de 0,65 épisode par patient-année dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et de 0,73 épisode par patient-année dans le groupe traité par le sunitinib. Le délai médian de survenue d'une hypertension chez les patients traités par le lenvatinib plus pembrolizumab était de 0,7 mois. Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 28,7 % des patients dans le groupe traité par le

lenvatinib plus pembrolizumab, contre 19,4 % dans le groupe traité par le sunitinib. La dose de lenvatinib a été modifiée chez 16,8 % des patients présentant une hypertension artérielle (interruption du traitement : 9,1 % ; réduction de la dose : 11,9 %). Chez 0,9 % des patients, l'hypertension a entraîné l'arrêt définitif du lenvatinib.

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, des événements d'hypertension ont été rapportés chez 42,5 % des patients (l'incidence d'hypertension de grade 3 ou de grade 4 était de 19,7 %). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 9,8 % des patients présentant une hypertension artérielle (réduction de la dose : 5,3 % ; interruption du traitement : 6,2 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 0,9 % d'entre eux. Le délai médian de survenue des événements d'hypertension chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 0,5 mois.

Protéinurie (voir rubrique 4.4)

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, une protéinurie a été rapportée chez 34,8 % des patients (grade ≥ 3 dans 9,0 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 15,1 % des patients présentant une protéinurie (réduction : 9,6 % ; interruption : 9,8 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 2,1 % d'entre eux. Le délai médian de survenue des événements de protéinurie chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 1,4 mois.

Insuffisance rénale et atteinte rénale (voir rubrique 4.4)

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, 1,3 % des patients ont développé une insuffisance rénale (grade ≥ 3 dans 0,6 % des cas) et 5,3 % une atteinte rénale (grade ≥ 3 dans 2,7 % des cas). Des événements rénaux ont été rapportés chez 17,2 % des patients (grade ≥ 3 dans 4,3 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 5,5 % des patients présentant des événements rénaux (réduction : 2,3 % ; interruption : 4,0 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 1,9 % d'entre eux. Le délai médian de survenue des événements rénaux chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 3,5 mois.

Dysfonctionnement cardiaque (voir rubrique 4.4)

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, des événements de dysfonctionnement cardiaque ont été rapportés chez 3,5 % des patients (grade ≥ 3 dans 1,8 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 0,9 % des patients présentant des événements de dysfonctionnement cardiaque (réduction : 0,4 % ; interruption : 0,8 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 0,6 % d'entre eux. Le délai médian de survenue des événements de dysfonctionnement cardiaque chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 3,6 mois.

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

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, un événement de SEPR (grade 2), survenu après 1,3 mois de traitement, a été rapporté, pour lequel aucune modification de la dose ni aucun arrêt du traitement n'a été nécessaire.

Hépatotoxicité (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude CLEAR (rubrique 5.1), les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab ont été des élévations des enzymes

hépatiques, incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase (11,9 %), de l'aspartate aminotransférase (11,1 %) et de la bilirubinémie (4,0 %). Des événements similaires sont survenus dans le groupe traité par le sunitinib à des taux atteignant respectivement 10,3 %, 10,9 % et 4,4 %. Le délai médian de survenue des événements hépatiques était de 3,0 mois (tous grades) dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et de 0,7 mois dans le groupe traité par le sunitinib. La fréquence des événements d'hépatotoxicité ajustée à l'exposition était de 0,39 épisode par patient-année dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et de 0,46 épisode par patient-année dans le groupe traité par le sunitinib. Des effets indésirables hépatiques de grade 3 sont survenus chez 9,9 % des patients traités par le lenvatinib plus pembrolizumab et chez 5,3 % des patients traités par le sunitinib. Des effets indésirables hépatiques ont entraîné des interruptions du traitement et des réductions de la dose de lenvatinib chez respectivement 8,5 % et 4,3 % des patients et l'arrêt définitif du traitement par lenvatinib chez 1,1 % des patients.

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés ont été des élévations des enzymes hépatiques, incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase (11,9 %), de l'aspartate aminotransférase (11,4 %) et de la gamma-glutamyltransférase (2,7 %). Des effets indésirables hépatiques de grade 3 sont survenus chez 6,1 % des patients traités par le lenvatinib plus évérolimus. Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 6,0 % des patients présentant des événements d'hépatotoxicité (réduction : 2,8 % ; interruption : 4,2 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 0,9 % d'entre eux. Le délai médian de survenue des effets indésirables hépatiques chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 1,8 mois.

Événements thromboemboliques artériels (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude CLEAR (voir rubrique 5.1), 5,4 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab ont présenté un événement thromboembolique artériel (dont 3,7 % étaient de grade ≥ 3), contre 2,1 % des patients du groupe traité par le sunitinib (dont 0,6 % étaient de grade ≥ 3). Aucun événement n'a été fatal. La fréquence des événements thromboemboliques artériels ajustée à l'exposition était de 0,04 épisode par patient-année dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et de 0,02 épisode par patient-année dans le groupe traité par le sunitinib. L'événement thromboembolique artériel le plus fréquemment rapporté dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab était l'infarctus du myocarde (3,4 %). Un événement d'infarctus du myocarde (0,3 %) est survenu dans le groupe traité par le sunitinib. Le délai médian de survenue des événements thromboemboliques artériels était de 10,4 mois dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab.

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 2,7 % des patients (grade ≥ 3 dans 2,2 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 0,6 % des patients présentant des événements thromboemboliques artériels (interruption : 0,6 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 1,5 % d'entre eux. L'événement thromboembolique artériel le plus fréquemment rapporté dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus était l'infarctus du myocarde (1,3 %). Le délai médian de survenue des événements thromboemboliques artériels chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 6,8 mois.

Événements hémorragiques (voir rubrique 4.4)

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, des événements hémorragiques ont été rapportés chez 28,6 % des patients (grade ≥ 3 dans 3,2 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 4,9 % des patients présentant des événements hémorragiques (interruption : 4,2 % ; réduction : 0,8 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 0,6 % d'entre eux. Les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus étaient l'épistaxis (19,4 %) et l'hématurie (4,2 %).

Le délai médian de survenue des événements hémorragiques chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 1,9 mois.

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

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, une hypocalcémie a été rapportée chez 4,8 % des patients (grade ≥ 3 dans 1,1 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 0,8 % des patients présentant une hypocalcémie (interruption du traitement : 0,6 % ; réduction de la dose : 0,4 %) et le traitement n'a été arrêté définitivement chez aucun d'entre eux. Le délai médian de survenue des événements d'hypocalcémie chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 2,9 mois.

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

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, des événements de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez 3,7 % des patients (grade ≥ 3 dans 2,9 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 2,1 % des patients présentant des perforations gastro-intestinales (interruption : 1,5 % ; réduction : 0,6 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 1,1 % d'entre eux. Le délai médian de survenue des événements de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 3,6 mois.

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, des événements de formation de fistule ont été rapportés chez 1,0 % des patients (grade ≥ 3 dans 0,5 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 0,8 % des patients présentant des perforations gastro-intestinales (interruption : 0,8 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 0,4 % d'entre eux. Le délai médian de survenue des événements de formation de fistule chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 3,7 mois.

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 l'intestin 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 de survenue d'environ trois mois.

Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, des augmentations de l'intervalle QTc supérieures à 60 ms ont été rapportées chez 9,8 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus. L'incidence d'intervalle QTc > 500 ms était de 3,3 % dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus. Le délai médian de survenue des événements d'allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 3,0 mois.

Augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline/hypothyroïdie (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude CLEAR (voir rubrique 5.1), une hypothyroïdie est survenue chez 47,2 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et chez 26,5 % des patients du groupe traité par le sunitinib. La fréquence de l'hypothyroïdie ajustée à l'exposition était de 0,39 épisode par patient-année dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et de 0,33 épisode par patient-année dans le groupe traité par le sunitinib. En général, la majorité des événements d'hypothyroïdie dans le groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab étaient de grade 1 ou 2. Une hypothyroïdie de grade 3 a été rapportée chez 1,4 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab

et chez aucun des patients du groupe traité par le sunitinib. Lors de l'inclusion, 90,0 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus pembrolizumab et 93,1 % des patients du groupe traité par le sunitinib présentaient des taux de TSH inférieurs ou égaux à la limite supérieure de la normale. Des élévations de la TSH au-delà de la limite supérieure de la normale ont été observées après l'inclusion chez 85,0 % des patients traités par le lenvatinib plus pembrolizumab *versus* 65,6 % des patients traités par le sunitinib. Chez les patients traités par le lenvatinib plus pembrolizumab, l'hypothyroïdie a entraîné des modifications du traitement par le lenvatinib (interruption du traitement ou réduction de la dose) chez 2,6 % des patients et l'arrêt définitif du traitement par le lenvatinib chez 1 patient.

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, une hypothyroïdie est survenue chez 24,1 % des patients. En général, la majorité des événements d'hypothyroïdie étaient de grade 1 ou 2. Une hypothyroïdie de grade 3 a été rapportée chez 0,3 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus. Le délai médian de survenue des événements d'hypothyroïdie chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 2,7 mois. Lors de l'inclusion, 83,0 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus présentaient des taux de TSH inférieurs ou égaux à la limite supérieure de la normale. Des élévations de la TSH au-delà de la limite supérieure de la normale ont été observées après l'inclusion chez 71,3 % des patients traités par le lenvatinib plus évérolimus. Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, l'hypothyroïdie a entraîné une modification du traitement par le lenvatinib (réduction de la dose : 0,4 % ; interruption du traitement : 0,9 %) chez 1,3 % d'entre eux. Aucun arrêt du traitement n'a été rapporté.

Diarrhée (voir rubrique 4.4)

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, une diarrhée a été rapportée chez 69,0 % des patients (grade \geq 3 dans 13,8 % des cas). Chez les patients pour lesquels des données sur les modifications médicamenteuses individuelles ont été recueillies, la dose de lenvatinib a été modifiée chez 30,4 % des patients (interruption : 17,7 % ; réduction : 19,6 %) et le traitement a été arrêté définitivement chez 0,6 % d'entre eux.

Population pédiatrique

Voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique.

Autres populations particulières

Patients âgés

Dans l'étude CLEAR, les patients âgés (75 ans et plus) présentaient une incidence de la protéinurie plus élevée (différence \geq 10 %) que celle observée chez les patients plus jeunes (moins de 65 ans).

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, les patients âgés (75 ans et plus) présentaient une incidence plus élevée (différence \geq 10 %) de diminution des plaquettes, de protéinurie et d'hypertension que celle observée chez les patients plus jeunes (moins de 65 ans).

Sexe

Dans l'étude CLEAR, les hommes présentaient une incidence de la diarrhée plus élevée (différence \geq 10 %) que celle observée chez les femmes.

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, les femmes présentaient une incidence plus élevée (différence \geq 10 %) de nausées, de vomissements, d'asthénie et d'hypertension que celle observée chez les hommes.

Origine ethnique

Dans l'étude CLEAR, les patients asiatiques présentaient une incidence de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, de la protéinurie et de l'hypothyroïdie (y compris augmentation de la TSH sanguine) plus élevée (différence $\geq 10\%$) que celle observée chez les patients caucasiens, tandis que les patients caucasiens présentaient une incidence plus élevée de la fatigue, des nausées, de l'arthralgie, des vomissements et de l'asthénie.

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, les patients asiatiques présentaient une incidence plus élevée (différence $\geq 10\%$) d'hypothyroïdie, de stomatite, de diminution des plaquettes, de protéinurie, de dysphonie, d'EPP et d'hypertension que celle observée chez les patients caucasiens, tandis que les patients caucasiens présentaient une incidence plus élevée des nausées, de l'asthénie, de la fatigue et de l'hypercholestérolémie.

Hypertension avant le traitement

Dans l'étude CLEAR, les patients qui souffraient d'hypertension avant le traitement présentaient une incidence de la protéinurie plus élevée que celle observée chez les patients sans hypertension avant le traitement.

Diabète avant le traitement

Dans la population regroupée de patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, les patients diabétiques présentaient à l'inclusion une incidence de protéinurie plus élevée (différence $\geq 10\%$) que celle observée chez les patients non diabétiques à l'inclusion.

Insuffisance hépatique

Les données chez les patients atteints d'un CCR présentant une insuffisance hépatique sont limitées.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, les patients avec une insuffisance rénale à l'inclusion présentaient une incidence plus élevée de thrombopénie ou de diminution des plaquettes que les patients ayant une fonction rénale normale.

Patients pesant moins de 60 kg

Chez les patients atteints d'un CCR traités par le lenvatinib et l'évérolimus, ceux de faible poids (< 60 kg) présentaient une incidence plus élevée (différence $\geq 10\%$) de diminution des plaquettes et d'hypertension.

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.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour un surdosage de lenvatinib. En cas de surdosage suspecté, le traitement par le lenvatinib doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être administré comme nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le lenvatinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) et VEGFR3 (FLT4), en plus d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogéniques, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) FGFR1, 2, 3 et 4, le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) PDGFR α et les récepteurs KIT et RET. Dans des modèles murins syngéniques de tumeurs, le lenvatinib a réduit les macrophages associés à la tumeur, a augmenté les lymphocytes T cytotoxiques activés et a présenté une activité antitumorale plus importante en association avec un anticorps monoclonal anti-PD-1 qu'avec chacun des traitements en monothérapie.

L'association du lenvatinib et de l'évérolimus a montré une activité anti-angiogénique et antitumorale accrue, mise en évidence par des diminutions de la prolifération des cellules endothéliales humaines, de la formation de tubules et de la signalisation du VEGF *in vitro* et du volume tumoral dans des modèles murins de xéno greffe de cellules de cancer du rein humain supérieures à celles observées avec chaque substance administrée seule.

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.

Le mécanisme d'action pour l'aggravation de l'hypercholestérolémie avec le traitement par l'association de lenvatinib et d'évérolimus n'a pas été étudié directement et n'est pas totalement élucidé.

Bien que le mécanisme d'action pour l'aggravation de la diarrhée avec le traitement par l'association de lenvatinib et d'évérolimus n'ait pas été étudié directement, il est présumé qu'il est dû à l'altération de la fonction intestinale liée aux mécanismes d'action de chaque agent, l'inhibition des VEGF/VEGFR et de c-KIT par le lenvatinib couplée à l'inhibition de mTOR/NHE3 par l'évérolimus.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de première ligne des patients atteints d'un CCR (en association avec le pembrolizumab)

L'efficacité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab a été étudiée dans l'Étude 307 (CLEAR), une étude multicentrique, randomisée et en ouvert, qui a inclus 1 069 patients atteints d'un CCR avancé avec un contingent à cellules claires incluant d'autres composantes histologiques, telles que des caractéristiques sarcomatoïdes et papillaires, et traités en première ligne. Les patients ont été inclus indépendamment du statut de l'expression tumorale de PD-L1. Les patients présentant une maladie auto-immune active ou une autre affection nécessitant une immunosuppression n'étaient pas

éligibles. La randomisation a été stratifiée par région géographique (Amérique du Nord et Europe de l'Ouest *versus* « le reste du monde ») et par groupe de pronostic selon la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorable, intermédiaire, mauvais).

Les patients ont été affectés par randomisation au lenvatinib à la dose de 20 mg par voie orale une fois par jour en association avec le pembrolizumab à la dose de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 355), au lenvatinib à la dose de 18 mg par voie orale une fois par jour en association avec l'évérolimus à la dose de 5 mg par voie orale une fois par jour (n = 357) ou au sunitinib à la dose de 50 mg par voie orale une fois par jour pendant 4 semaines suivies de 2 semaines sans traitement (n = 357). Tous les patients du bras lenvatinib plus pembrolizumab ont commencé le lenvatinib à la dose de 20 mg par voie orale une fois par jour. Le délai médian avant la première réduction de la dose pour le lenvatinib était de 1,9 mois. La dose quotidienne moyenne médiane de lenvatinib était de 14 mg. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à la progression de la maladie telle que déterminée par l'investigateur et confirmée par un comité d'évaluation radiologique indépendant (IRC – *independent radiologic review committee*) à l'aide des Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 (RECIST 1.1). L'administration du lenvatinib en association avec le pembrolizumab était autorisée au-delà de progression de la maladie définie par les critères RECIST si le patient était cliniquement stable et que l'investigateur jugeait qu'il continuait à tirer un bénéfice clinique du traitement. Le traitement par pembrolizumab était poursuivi pendant un maximum de 24 mois ; cependant, le traitement par lenvatinib pouvait être poursuivi au-delà de 24 mois. L'évaluation du statut tumoral était réalisée à l'inclusion puis toutes les 8 semaines.

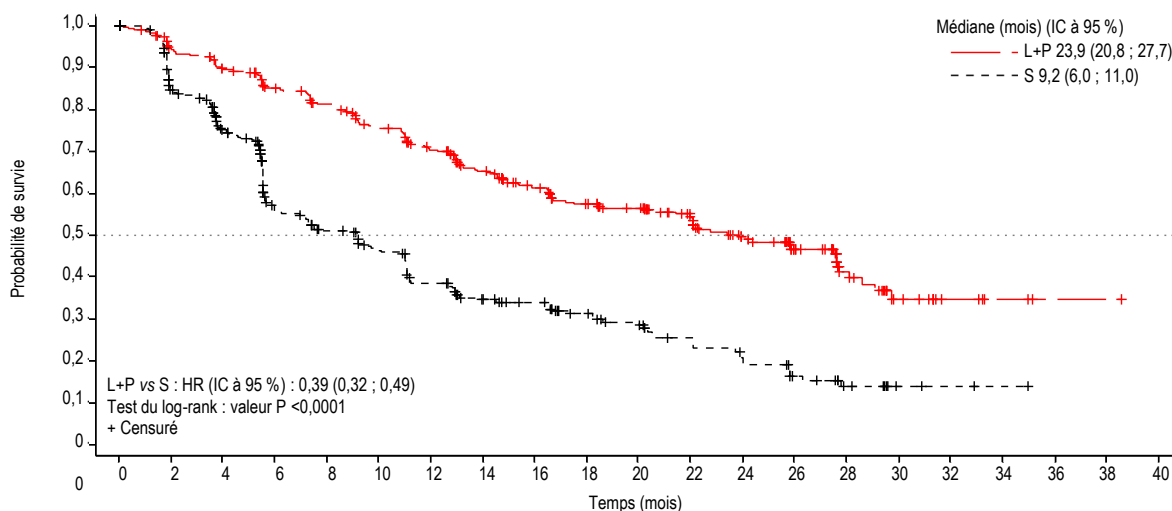
Les caractéristiques de la population de l'étude (355 patients dans le bras lenvatinib plus pembrolizumab et 357 patients dans le bras sunitinib) étaient les suivantes : âge médian de 62 ans (intervalle : 29 à 88 ans) ; 41 % de patients âgés de 65 ans et plus ; 74 % de patients de sexe masculin ; 75 % de patients blancs, 21 % de patients asiatiques, 1 % de patients noirs et 2 % de patients d'autres origines ethniques ; 17 % et 83 % des patients présentaient un score KPS à l'inclusion respectivement de 70 à 80 et de 90 à 100 ; la répartition des patients dans les catégories de risque de l'International mRCC Database Consortium (IMDC) était de 33 % pour le risque faible, 56 % pour le risque intermédiaire et 10 % pour le risque élevé ; la répartition des patients dans les catégories de pronostic selon la classification du MSKCC était de 27 % pour le pronostic favorable, 64 % pour le pronostic intermédiaire et 9 % pour le mauvais pronostic. Une maladie métastatique était présente chez 99 % des patients et une maladie localement avancée chez 1 % des patients. Les sites fréquents de métastases chez les patients étaient les poumons (69 %), les ganglions lymphatiques (46 %) et les os (26 %).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) basée sur les critères RECIST 1.1 et déterminée par l'IRC. Les critères secondaires clefs d'évaluation de l'efficacité incluaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO). La durée médiane du traitement pour le lenvatinib plus pembrolizumab était de 17,0 mois. L'association de lenvatinib et de pembrolizumab a permis des améliorations statistiquement significatives de la SSP, de la SG et du TRO par rapport au sunitinib. Les résultats d'efficacité pour l'étude CLEAR sont résumés dans le tableau 5 et la figure 1, avec une durée médiane du suivi de la SG de 26,5 mois. Les résultats de SSP sont cohérents dans les différents sous-groupes préséparés, les groupes de pronostic selon la classification du MSKCC et le statut de l'expression tumorale de PD-L1. Les résultats d'efficacité en fonction du groupe de pronostic selon la classification du MSKCC sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 5 Résultats d'efficacité dans le carcinome à cellules rénales selon l'IRC dans l'étude CLEAR		
	Lenvatinib 20 mg avec le pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Survie sans progression (SSP)*		
Nombre d'événements, n (%)	160 (45 %)	205 (57 %)
SSP médiane en mois (IC à 95 %) ^a	23,9 (20,8 ; 27,7)	9,2 (6,0 ; 11,0)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ^{b, c}	0,39 (0,32 ; 0,49)	
Valeur <i>P</i> ^c	< 0,0001	
Survie globale (SG)		
Nombre de décès, n (%)	80 (23 %)	101 (28 %)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	NA (33,6 ; NE)	NA (NE ; NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ^{b, c}	0,66 (0,49 ; 0,88)	
Valeur <i>P</i> ^c	0,0049	
Taux de réponse objective (confirmée)		
Taux de réponse objective, n (%)	252 (71 %)	129 (36 %)
(IC à 95 %)	(66 ; 76)	(31 ; 41)
Nombre de réponses complètes (RC), n (%)	57 (16 %)	15 (4 %)
Nombre de réponses partielles (RP), n (%)	195 (55 %)	114 (32 %)
Valeur <i>P</i> ^d	< 0,0001	
Durée de la réponse^a		
Médiane en mois (intervalle)	26 (1,6+ ; 36,8+)	15 (1,6+ ; 33,2+)
Les évaluations tumorales étaient basées sur les critères RECIST 1.1 ; seules les réponses confirmées étaient dans le TRO.		
Date de gel des données : 28 août 2020		
IC, intervalle de confiance ; NA, non atteinte ; NE, non estimable		
* L'analyse principale de la SSP incluait la censure pour le nouveau traitement anticancéreux. Les résultats pour la SSP avec et sans censure pour le nouveau traitement anticancéreux étaient cohérents.		
a Les quartiles sont estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.		
b Le Hazard Ratio est basé sur un modèle de risques proportionnels de Cox incluant le groupe de traitement en tant que facteur ; la méthode d'Efron est utilisée pour les événements liés.		
c Stratifié par région géographique (Région 1 : Europe de l'Ouest et Amérique du Nord, Région 2 : reste du monde) et groupe de pronostic selon la classification du MSKCC (favorable, intermédiaire et mauvais) dans l'IxRS. Valeur <i>P</i> bilatérale basée sur le test du log-rank stratifié.		
d Valeur <i>P</i> bilatérale nominale basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié. À la première analyse finale préspecifiée du TRO (durée médiane du suivi de 17,3 mois), une supériorité statistiquement significative a été obtenue pour le TRO en comparant le lenvatinib plus pembrolizumab au sunitinib (odds ratio : 3,84 [IC à 95 % : 2,81 ; 5,26], valeur <i>P</i> < 0,0001).		

L'analyse principale de la SG n'était pas ajustée pour tenir compte des thérapies ultérieures.

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude CLEAR



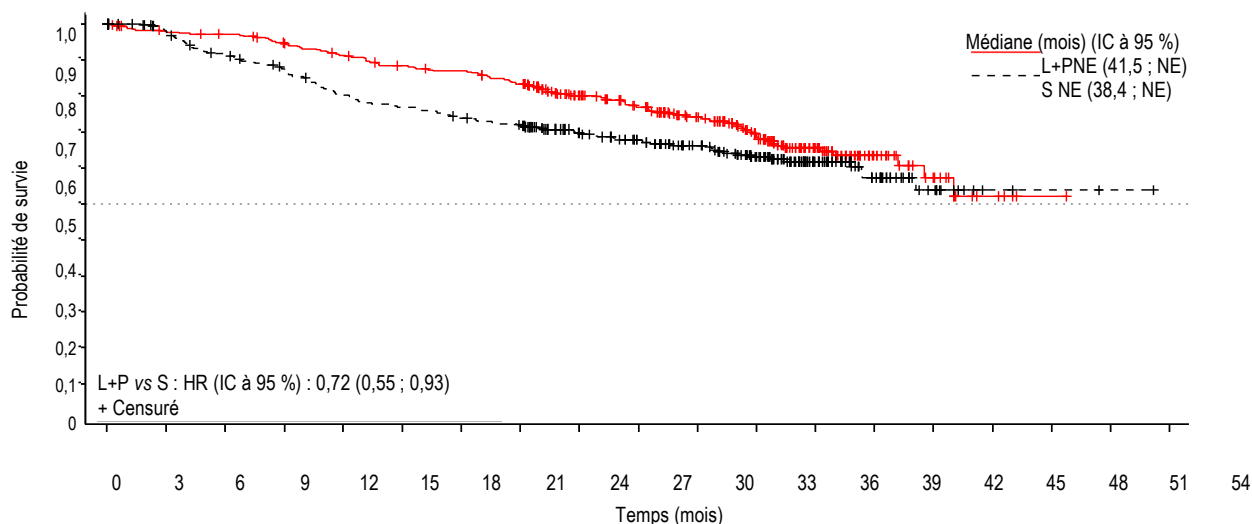
Nombre de sujets à risque :

L+P	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
S	357	262	216	145	124	107	85	69	62	49	42	23	25	16	9	3	2	1	0		

L+P, lenvatinib + pembrolizumab ; S, sunitinib.
Date de gel des données : 28 août 2020

Une analyse de la SG actualisée a été réalisée lorsque les patients recevant le lenvatinib et le pembrolizumab ou le sunitinib ont atteint un suivi médian de 33,4 mois. Le Hazard Ratio était de 0,72 (IC à 95 % : 0,55 ; 0,93) avec 105/355 (30 %) décès dans le bras association et 122/357 (34 %) décès dans le bras sunitinib (voir figure 2). Cette analyse de la SG actualisée n'était pas ajustée pour tenir compte des thérapies ultérieures.

Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude CLEAR



Nombre de sujets à risque :

L+P	355	342	338	327	313	300	294	280	232	207	174	133	75	31	15	5	1	0		
S	357	332	307	289	364	253	242	234	195	199	153	116	66	34	14	3	2	1	0	

L+P, lenvatinib + pembrolizumab ; S, sunitinib. NE, non estimable.
Date de gel des données : 31 mars 2021

L'étude CLEAR n'avait pas la puissance pour évaluer l'efficacité dans les sous-groupes individuels. Le tableau 6 résume les résultats d'efficacité en fonction des groupes de pronostic selon la

classification du MSKCC à partir de l'analyse principale préspecifiée et de l'analyse de la SG actualisée.

Tableau 6 Résultats d'efficacité dans l'étude CLEAR en fonction du groupe de pronostic selon la classification du MSKCC

	Lenvatinib + pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + pembrolizumab <i>versus</i> sunitinib
	Nombre de patients	Nombre d'événements	Nombre de patients	Nombre d'événements	
Survie sans progression (SSP) selon l'IRC^a					HR SSP (IC à 95 %)
Favorable	96	39	97	60	0,36 (0,23 ; 0,54)
Intermédiaire	227	101	228	126	0,44 (0,34 ; 0,58)
Mauvais	32	20	32	19	0,18 (0,08 ; 0,42)
Survie globale (SG)^a					HR SG (IC à 95 %)
Favorable ^b	96	11	97	13	0,86 (0,38 ; 1,92)
Intermédiaire	227	57	228	73	0,66 (0,47 ; 0,94)
Mauvais	32	12	32	15	0,50 (0,23 ; 1,08)
SG actualisée^c					HR SG (IC à 95 %)
Favorable ^b	96	17	97	17	1,00 (0,51 ; 1,96)
Intermédiaire	227	74	228	87	0,71 (0,52 ; 0,97)
Mauvais	32	14	32	18	0,50 (0,25 ; 1,02)

^a Suivi médian de 26,5 mois (date de gel des données : 28 août 2020)

^b L'interprétation du Hazard Ratio (HR) est limitée par le faible nombre d'événements (24/193 et 34/193)

^c Suivi médian de 33,4 mois (date de gel des données : 31 mars 2021)

Traitement de deuxième ligne des patients atteints d'un CCR (en association avec l'évérolimus)

L'Étude 205, une étude multicentrique randomisée en ouvert, a été menée pour déterminer la sécurité et l'efficacité du lenvatinib administré seul ou en association avec l'évérolimus chez des patients présentant un CCR non résécable avancé ou métastatique. L'étude comportait une partie de phase Ib de recherche de dose et une partie de phase II. La partie de phase Ib a inclus 11 patients qui recevaient l'association de 18 mg de lenvatinib plus 5 mg d'évérolimus. La partie de phase II a inclus un total de 153 patients présentant un CCR non résécable avancé ou métastatique après un traitement anti-VEGF. Au total, 62 patients ont reçu l'association de lenvatinib plus évérolimus à la dose recommandée. Les critères d'inclusion étaient entre autres : confirmation histologique d'un carcinome rénal à cellules claires prédominantes, signes radiologiques d'une progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1, patients ayant reçu un traitement anti-VEGF et score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1:1 dans l'un des trois bras : 18 mg de lenvatinib plus 5 mg d'évérolimus, 24 mg de lenvatinib ou 10 mg d'évérolimus. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux d'hémoglobine (≤ 13 g/dL *versus* > 13 g/dL chez les hommes et $\leq 11,5$ g/dL *versus* $> 11,5$ g/dL chez les femmes) et de la calcémie corrigée (≥ 10 mg/dL *versus* < 10 mg/dL). La médiane de la dose quotidienne moyenne par patient dans le groupe de traitement en association était de 13,5 mg de lenvatinib (75,0 % de la dose prévue de 18 mg) et de 4,7 mg d'évérolimus (93,6 % de la dose prévue de 5 mg). La dose finale dans le groupe de traitement en association était de 18 mg chez 29 % des patients, 14 mg chez 31 % des patients, 10 mg chez 23 % des patients, 8 mg chez 16 % des patients et 4 mg chez 2 % des patients.

Sur les 153 patients randomisés, 73 % étaient des hommes, l'âge médian était de 61 ans, 37 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 7 % de 75 ans et plus et 97 % étaient caucasiens. Des métastases étaient présentes chez 95 % des patients et 5 % des patients présentaient un cancer avancé non résécable. Tous les patients avaient à l'inclusion un score ECOG de 0 (55 %) ou 1 (45 %), avec

une distribution comparable entre les trois groupes de traitement. Un risque élevé selon la classification pronostique du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) était observé chez 39 % des patients du bras lenvatinib plus évérolimus, 44 % des patients du bras lenvatinib et 38 % des patients du bras évérolimus. Un risque élevé selon les critères pronostiques de l'International mRCC Database Consortium (IMDC) était observé chez 20 % des patients du bras lenvatinib plus évérolimus, 23 % des patients du bras lenvatinib et 24 % des patients du bras évérolimus. Le délai médian entre le diagnostic et la première dose était de 32 mois dans le bras lenvatinib plus évérolimus, de 33 mois dans le bras lenvatinib et de 26 mois dans le bras évérolimus. Tous les patients avaient été traités préalablement par un anti-VEGF : 65 % par le sunitinib, 23 % par le pazopanib, 4 % par le tivozanib, 3 % par le bevacizumab et 2 % par le sorafénib ou l'axitinib.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité, basé sur la réponse tumorale déterminée par l'investigateur, était la SSP dans le bras lenvatinib plus évérolimus par rapport au bras évérolimus et dans le bras lenvatinib par rapport au bras évérolimus. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient la SG et le TRO déterminé par l'investigateur. L'évaluation de la réponse tumorale était basée sur les critères RECIST 1.1.

Il a été observé dans le bras lenvatinib plus évérolimus une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP par rapport au bras évérolimus (voir tableau 7 et figure 3). Selon les résultats d'une analyse exploratoire *post hoc* portant sur un nombre limité de patients par sous-groupe, l'effet positif sur la SSP a été observé quel que soit le traitement anti-VEGF ayant été utilisé : sunitinib (Hazard Ratio [HR] = 0,356 [IC à 95 % : 0,188 ; 0,674] ou autres traitements [HR = 0,350 [IC à 95 % : 0,148 ; 0,828]]). Le bras lenvatinib a également présenté une amélioration de la SSP par rapport au bras évérolimus. La SG a été plus longue dans le bras lenvatinib plus évérolimus (voir tableau 7 et figure 4). L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour l'analyse de la SG.

L'effet du traitement par l'association sur la SSP et le TRO a également été corroboré par une revue *post hoc* en aveugle indépendante rétrospective des clichés d'imagerie. Il a été observé dans le bras lenvatinib plus évérolimus une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP par rapport au bras évérolimus. En termes de TRO, les résultats concordaient avec les évaluations des investigateurs : 35,3 % dans le bras lenvatinib plus évérolimus, avec une réponse complète et 17 réponses partielles ; aucun patient n'a présenté de réponse objective dans le bras évérolimus ($P < 0,0001$), en faveur du bras lenvatinib plus évérolimus.

Tableau 7 Résultats d'efficacité après un traitement anti-VEGF dans l'Étude 205 menée dans le CCR

	Lenvatinib 18 mg + évérolimus 5 mg (N = 51)	Lenvatinib 24 mg (N = 52)	Évérolimus 10 mg (N = 50)
Survie sans progression (SSP)^a (évaluation par l'investigateur)			
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	14,6 (5,9 ; 20,1)	7,4 (5,6 ; 10,2)	5,5 (3,5 ; 7,1)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ^b lenvatinib + évérolimus <i>versus</i> évérolimus	0,40 (0,24 ; 0,67)	-	-
Valeur <i>P</i> lenvatinib + évérolimus <i>versus</i> évérolimus	0,0005		

	Lenvatinib 18 mg + évérolimus 5 mg (N = 51)	Lenvatinib 24 mg (N = 52)	Évérolimus 10 mg (N = 50)
Survie sans progression (SSP)^a (revue indépendante rétrospective <i>post hoc</i>)			
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	12,8 (7,4 ; 17,5)	9,0 (5,6 ; 10,2)	5,6 (3,6 ; 9,3)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ^b lenvatinib + évérolimus <i>versus</i> évérolimus	0,45 (0,26 ; 0,79)	-	-
Valeur <i>P</i> lenvatinib + évérolimus <i>versus</i> évérolimus	0,003	-	-
Survie globale^c			
Décès, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	25,5 (16,4 ; 32,1)	19,1 (13,6 ; 26,2)	15,4 (11,8 ; 20,6)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ^b lenvatinib + évérolimus <i>versus</i> évérolimus	0,59 (0,36 ; 0,97)	-	-
Taux de réponse objective, n (%) (évaluation par l'investigateur)			
Réponse complète	1 (2)	0	0
Réponse partielle	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Patients présentant une réponse objective	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Stabilisation de la maladie	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Durée de la réponse, mois, médiane (IC à 95 %)	13,0 (3,7 ; NE)	7,5 (3,8 ; NE)	8,5 (7,5 ; 9,4)

L'évaluation tumorale était basée sur les critères RECIST 1.1. Date de gel des données : 13 juin 2014.

Les pourcentages sont calculés à partir du nombre total de patients dans la population *Full analysis set* (échantillon complet d'analyse) dans le groupe de traitement correspondant.

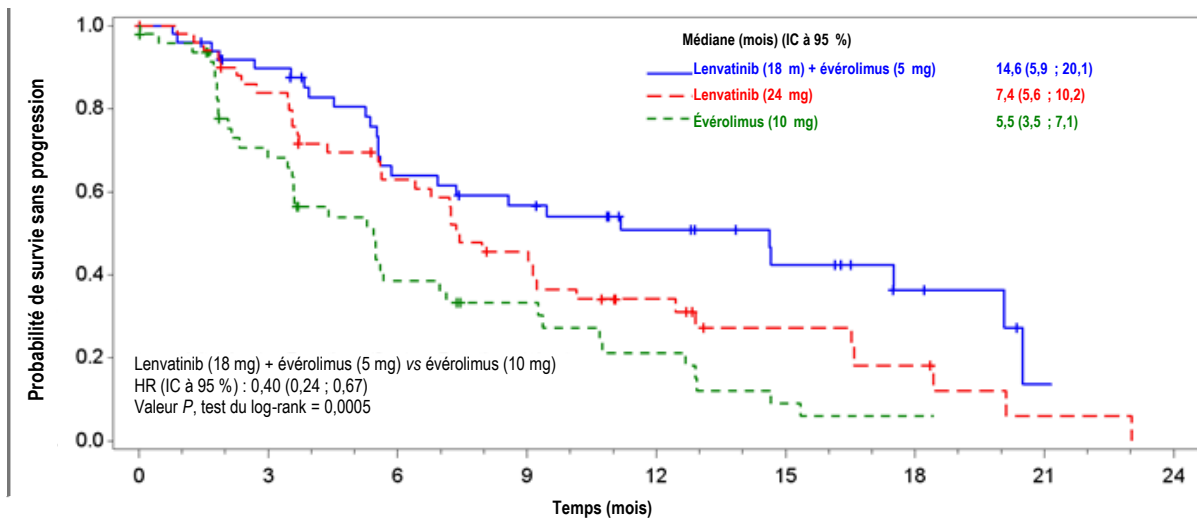
IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable.

^a Les estimations ponctuelles sont basées sur la méthode de Kaplan-Meier et les IC à 95 % sont calculés selon la formule de Greenwood en utilisant une transformation log-log.

^b Le Hazard Ratio stratifié est basé sur un modèle de régression de Cox stratifié incluant le traitement comme covariable et le taux d'hémoglobine et la calcémie corrigée comme facteurs de stratification. La méthode d'Efron a été utilisée pour la correction des événements liés.

^c Date de gel des données : 31 juillet 2015.

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par les investigateurs)



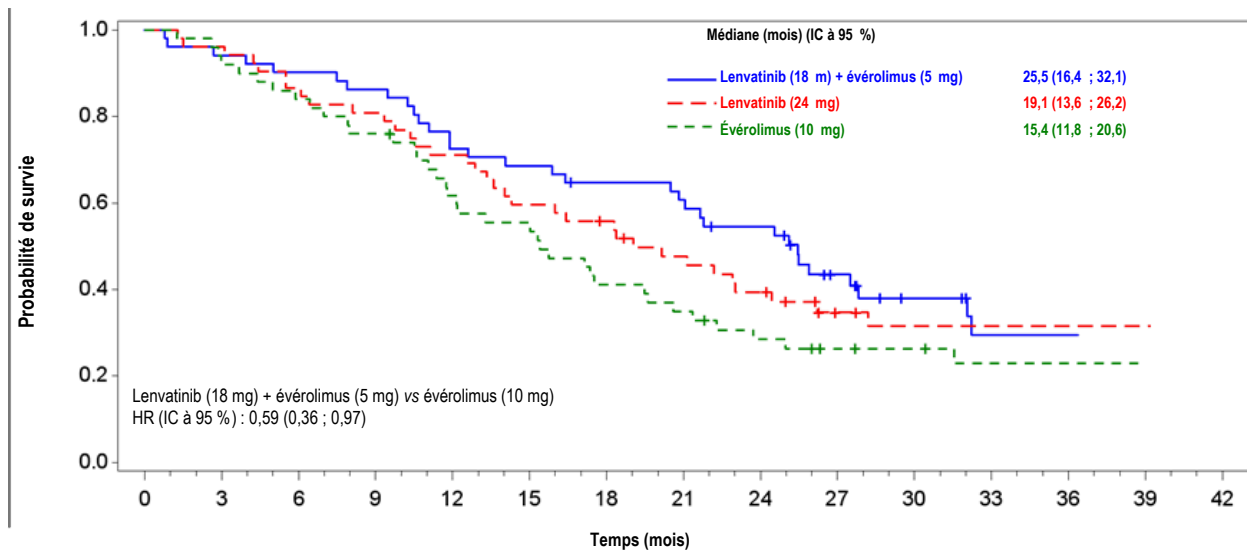
Nombre de patients à risque :

L(1mg) + É(5mg)	51	41	27	23	16	10	5	1	0
L(24mg)	52	41	29	20	11	6	4	1	0
E(10mg)	50	29	15	11	7	3	1	0	0

L(18mg) + É(5mg) = lenvatinib 18 mg + évérolimus 5 mg ; L(24mg) = lenvatinib 24 mg ; É(10mg) = évérolimus 10 mg.

Date de gel des données : 13 juin 2014.

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Nombre de patients à risque :

L(1mg) + É(5mg)	51	48	46	44	37	35	32	30	26	17	11	7	2	0	0
L(24mg)	52	50	45	42	37	31	28	23	19	12	7	3	2	1	0
E(10mg)	50	46	42	38	30	27	20	17	13	10	9	5	1	0	0

L(18mg) + É(5mg) = lenvatinib 18 mg + évérolimus 5 mg ; L(24mg) = lenvatinib 24 mg ; É(10mg) = évérolimus 10 mg.

Date de gel des données : 31 juillet 2015.

Population pédiatrique

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

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 %.

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. Une liaison similaire aux protéines plasmatiques (97 % à 99 %) sans dépendance aux concentrations du lenvatinib (0,2 à 1,2 µg/mL) a été observée dans le plasma de sujets présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale et de sujets sains correspondants.

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

Les études *in vitro* indiquent que le lenvatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Le lenvatinib n'a pas 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. Il n'est pas un substrat des protéines OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou BSEP. Dans le cytosol d'hépatocytes humains, le lenvatinib n'a pas inhibé l'activité aldéhyde oxydase.

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

Biotransformation

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

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

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

Les données d'une étude d'excrétion/de bilan massique chez l'homme indiquent que le lenvatinib est fortement métabolisé chez l'homme. Les principales voies métaboliques identifiées chez l'homme sont une oxydation par l'aldéhyde oxydase, une déméthylation par le CYP3A4, une conjugaison au

glutathion avec élimination du groupement O-aryle (fraction chlorophényle) et des combinaisons de ces voies suivies d'autres biotransformations (par exemple glycuconjugaison, hydrolyse de la fraction glutathion, dégradation de la fraction cystéine et réarrangement intramoléculaire des conjugués cystéinylglycine et cystéine suivi d'une dimérisation). Ces voies métaboliques *in vivo* concordent avec les données obtenues dans les études *in vitro* utilisant des biomatériaux humains.

Études des transporteurs in vitro

Voir la section Distribution.

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 $ASC_{(0-inf)}$ ajustées à la dose était respectivement de 119 %, 107 % et 180 % de la valeur normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. On a pu déterminer que dans le plasma, la liaison aux protéines plasmatiques est similaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et chez les sujets sains correspondants et qu'elle n'est pas dépendante de la concentration. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

Insuffisance rénale

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

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

Âge, sexe, poids, origine ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients recevant jusqu'à 24 mg de lenvatinib une fois par jour, l'âge, le sexe, le poids et l'origine ethnique (Japonais *versus* autres, Caucasiens *versus* autres) n'ont pas eu d'effets 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 ; mg/m²) à la dose maximale tolérée chez l'homme. Ces résultats indiquent que le lenvatinib possède un potentiel tératogène, probablement lié à son activité pharmacologique en tant qu'agent anti-angiogénique.

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

Études de toxicité juvénile chez l'animal

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

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, 60 ou 90 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Préparation et administration de la suspension :

- La suspension peut être préparée avec de l'eau, du jus de pomme ou du lait. Si elle est administrée par sonde d'alimentation, la suspension doit alors être préparée avec de l'eau.
- Placez la ou les gélule(s) correspondant à la dose prescrite (jusqu'à 5 gélules) dans un petit contenant (capacité d'environ 20 mL [4 cuillères à café]) ou dans une seringue pour administration orale (20 mL) ; ne cassez ou n'écrasez pas les gélules.
- Ajoutez 3 mL de liquide dans le contenant ou la seringue pour administration orale. Attendez 10 minutes que l'enveloppe (surface externe) de la gélule se dissolve, puis remuez ou agitez le mélange pendant 3 minutes jusqu'à ce que les gélules soient complètement dissoutes.
 - Si une seringue pour administration orale est utilisée, remettez le capuchon sur la seringue, retirez le piston et utilisez une deuxième seringue ou un compte-gouttes étalonné pour ajouter le liquide dans la première seringue. Remettez le piston avant de mélanger.
- Administrez tout le contenu présent dans le contenant ou la seringue pour administration orale. La suspension doit être directement administrée du contenant à la bouche, de la seringue pour administration orale à la bouche ou par sonde d'alimentation.
- Ensuite, ajoutez 2 mL de liquide supplémentaire dans le contenant ou dans la seringue pour administration orale en utilisant une deuxième seringue ou un compte-gouttes. Faites tourner ou agitez le liquide, puis administrez-le. Répétez cette étape au moins deux fois et jusqu'à la disparition des résidus visibles pour s'assurer que la totalité du médicament est prise.

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

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

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

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne
E-mail: medinfo_de@eisai.net

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

Kispilyx 4 mg gélules

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/003
EU/1/16/1128/004

Kispilyx 10 mg gélules

EU/1/16/1128/002

EU/1/16/1128/005

EU/1/16/1128/006

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

Date de première autorisation : 25 août 2016

Date du dernier renouvellement : 17 juin 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.

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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kisplyx 4 mg gélules
lenvatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules
60 gélules
90 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 VUE ET DE PORTÉE 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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

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

EU/1/16/1128/001 (présentation de 30 gélules)
EU/1/16/1128/003 (présentation de 60 gélules)
EU/1/16/1128/004 (présentation de 90 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kisplyx 4 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kispplx 4 mg gélules
lenvatinib

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

Eisai

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kispplx 10 mg gélules
lenvatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules
60 gélules
90 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 VUE ET DE PORTÉE 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 GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

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

EU/1/16/1128/002 (présentation de 30 gélules)
EU/1/16/1128/005 (présentation de 60 gélules)
EU/1/16/1128/006 (présentation de 90 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kispilyx 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kisplyx 10 mg gélules
lenvatinib

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

Eisai

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Kisplyx 4 mg gélules Kisplyx 10 mg gélules

lenvatinib

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 Kisplyx et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kisplyx
3. Comment prendre Kisplyx
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kisplyx
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kisplyx et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Kisplyx

Kisplyx est un médicament qui contient la substance active lenvatinib. Il est utilisé en association avec le pembrolizumab en première ligne de traitement des adultes présentant un cancer du rein avancé. Il est également utilisé en association avec l'évérolimus pour traiter les adultes présentant un cancer du rein avancé lorsque d'autres traitements (appelés « traitements anti-VEGF ») n'ont pas été efficaces pour arrêter la maladie.

Comment agit Kisplyx

Kisplyx bloque (« inhibe ») l'action de protéines appelées récepteurs tyrosine kinase (RTK), qui sont impliquées 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, Kisplyx peut ralentir la vitesse de multiplication des cellules cancéreuses et de croissance de la tumeur et aider à supprimer l'apport de sang dont la tumeur a besoin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kisplyx

Ne prenez jamais Kisplyx :

- 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 Kisplyx :

- 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 devez subir une intervention chirurgicale prochainement. Votre médecin peut envisager d'arrêter le traitement par Kisplyx si vous devez subir une intervention chirurgicale majeure, car Kisplyx peut affecter la cicatrisation de la plaie. L'administration de Kisplyx peut recommencer dès l'obtention d'une cicatrisation correcte de la plaie ;
- 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 fistule (communication anormale entre deux organes internes ou entre un organe et la peau) ;
- si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin ;
- si vous éprouvez ou avez éprouvé une douleur de la bouche, aux dents et/ou à la mâchoire, un gonflement ou des lésions dans la bouche, un engourdissement ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire, ou le déchaussement d'une dent. Il peut vous être conseillé de passer un examen dentaire avant de commencer le traitement par Kisplyx, puisque des lésions osseuses de la mâchoire (ostéonécrose) ont été rapportées chez des patients traités par Kisplyx. Si un traitement dentaire invasif ou une intervention chirurgicale dentaire invasive est nécessaire, prévenez votre dentiste que vous êtes sous traitement par Kisplyx, en particulier si vous recevez ou avez reçu des injections de bisphosphonates (utilisés dans le traitement et la prévention de troubles osseux) ;
- si vous recevez ou avez reçu des médicaments utilisés dans le traitement de l'ostéoporose (médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse) ou d'un cancer qui altèrent la formation des vaisseaux sanguins (appelés inhibiteurs de l'angiogenèse), puisque le risque de lésions osseuses de la mâchoire peut être accru.

Avant que vous preniez Kisplyx, 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 Kisplyx. Un traitement supplémentaire par d'autres médicaments, une dose plus faible de Kisplyx 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 Kisplyx.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Kisplyx

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.

- Vous devez utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par ce médicament et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement.
- Vous ne devez pas prendre Kisplyx 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 Kisplyx, informez immédiatement votre médecin. Il vous aidera à décider si le traitement doit être arrêté.

- Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Kisplyx, 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

Kisplyx 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 Kisplyx

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 quotidienne recommandée de Kisplyx est de 20 mg une fois par jour (2 gélules de 10 mg) en association avec le pembrolizumab, soit 200 mg toutes les 3 semaines soit 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.
- La dose quotidienne recommandée de Kisplyx est de 18 mg une fois par jour (1 gélule de 10 mg et 2 gélules de 4 mg), en association avec un comprimé de 5 mg d'évérolimus une fois par jour.
- En cas de problèmes sévères au niveau de votre foie ou de vos reins, la dose quotidienne recommandée de Kisplyx est de 10 mg une fois par jour (1 gélule de 10 mg), en association avec un comprimé de 5 mg d'évérolimus une fois par jour. Si vous recevez le lenvatinib en association avec le pembrolizumab, votre médecin ou votre pharmacien vérifiera quelle dose de pembrolizumab vous devez recevoir.
- 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.
- N'ouvrez pas les gélules afin d'éviter tout contact avec le contenu de la gélule.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Si vous ne pouvez pas avaler les gélules entières, un mélange liquide peut être préparé avec de l'eau, du jus de pomme ou du lait. Le mélange liquide peut être administré par voie orale ou par sonde d'alimentation. S'il est administré par sonde d'alimentation, le mélange liquide doit alors être préparé avec de l'eau. S'il n'est pas utilisé au moment de la préparation, le mélange liquide peut être conservé pendant 24 heures maximum, auquel cas il doit l'être dans un contenant hermétique et réfrigéré à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Agitez le mélange liquide pendant 30 secondes après l'avoir retiré du réfrigérateur. Si le mélange liquide n'est pas utilisé dans les 24 heures suivant la préparation, il doit être jeté.

Préparation et administration du mélange liquide :

- Placez la ou les gélule(s) entière(s) correspondant à la dose prescrite (jusqu'à 5 gélules) dans un petit contenant (capacité d'environ 20 mL [4 cuillères à café]) ou dans une seringue pour administration orale (20 mL) ; ne cassez ou n'écrasez pas les gélules.
- Ajoutez 3 mL de liquide dans le contenant ou la seringue pour administration orale. Attendez 10 minutes que l'enveloppe (surface externe) de la gélule se dissolve, puis remuez ou agitez le mélange pendant 3 minutes jusqu'à ce que les gélules soient complètement dissoutes.
 - Si le mélange liquide est préparé dans une seringue pour administration orale, remettez le capuchon sur la seringue, retirez le piston et utilisez une deuxième seringue ou un compte-gouttes pour ajouter le liquide dans la première seringue. Remettez le piston avant de mélanger.
- Buvez le mélange liquide depuis le contenant ou utilisez une seringue pour administration orale pour l'administrer directement dans la bouche ou dans une sonde d'alimentation.
- Ensuite, ajoutez 2 mL de liquide supplémentaire dans le contenant ou dans la seringue pour administration orale en utilisant une deuxième seringue ou un compte-gouttes. Faites tourner ou agitez le mélange liquide, puis prenez-le. Répétez cette étape au moins deux

fois et jusqu'à la disparition de toute trace du mélange pour s'assurer que la totalité du médicament est prise.

- Prenez les gélules à peu près à la même heure chaque jour.

Durée du traitement par Kisplyx

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

Si vous avez pris plus de Kisplyx que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre Kisplyx

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, d'un caillot de sang dans les poumons ou d'une fuite d'air des poumons vers le thorax empêchant les poumons de se gonfler.
- 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.
- Douleur de la bouche, aux dents et/ou à la mâchoire, gonflement ou lésions dans la bouche, engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, déchaussement d'une dent. Ces symptômes peuvent être des signes de lésions osseuses de la mâchoire (ostéonécrose).

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

Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament lorsqu'il est administré seul :

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

- taux faible de plaquettes dans le sang pouvant entraîner des ecchymoses et des difficultés de cicatrisation ;
- diminution du nombre de globules blancs ;
- thyroïde insuffisamment active (fatigue, prise de poids, constipation, sensation de froid, peau sèche) et résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage de la TSH (taux élevé) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du potassium (taux faible) et du calcium (taux faible) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du magnésium (taux faible) et du cholestérol (taux élevé) ;
- perte d'appétit ou perte de poids ;
- difficultés pour dormir ;
- sensations vertigineuses ;
- maux de tête ;
- saignements (saignements de nez le plus fréquemment, mais également autres types de saignements, par exemple présence de sang dans les urines, ecchymose [« bleus »], saignements des gencives ou de la paroi intestinale) ;
- tension artérielle élevée ou basse ;
- voix enrouée ;
- nausées et vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, indigestion ;
- bouche sèche, douloureuse ou inflammation de la bouche, anomalies du goût ;
- augmentation de la lipase et de l'amylase (enzymes impliquées dans la digestion) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour évaluer la fonction hépatique ;
- rougeur, douleur et gonflement de la peau des mains et des pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire) ;
- éruption cutanée ;
- chute de cheveux ;
- douleurs dans le dos ;
- douleurs articulaires ou musculaires ;
- résultats anormaux 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) ;
- anomalies des résultats des analyses de sang effectuées pour contrôler la fonction rénale et insuffisance rénale ;
- fatigue ou faiblesse extrême ;
- œdème (gonflement) des jambes.

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

- volume insuffisant de liquides corporels (déshydratation) ;
- signes d'un accident vasculaire cérébral, y compris 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 ;
- palpitations cardiaques ;
- problèmes cardiaques ou caillots de sang dans les poumons (difficultés pour respirer, douleur dans la poitrine) ou dans d'autres organes, qui peuvent inclure 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 et sensation de fatigue extrême ;

- fistule anale (petit canal qui se forme entre l'anus et la peau environnante) ;
- ballonnements ou flatulences ;
- insuffisance hépatique ;
- somnolence, confusion, troubles de la concentration, perte de conscience qui peuvent être les signes d'une insuffisance hépatique ;
- inflammation de la vésicule biliaire ;
- sécheresse et épaissement de la peau et démangeaisons ;
- sensation de malaise.

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

- infection douloureuse ou irritation au niveau de l'anus ;
- douleur intense dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, pouvant être accompagnée de fièvre, de frissons, de nausées et de vomissements (infarctus splénique) ;
- accident ischémique transitoire ;
- sévères difficultés à respirer et douleur dans la poitrine, une fuite d'air des poumons vers le thorax empêchant les poumons de se gonfler ;
- inflammation du pancréas ;
- inflammation du côlon (colite) ;
- atteinte hépatique ;
- lésions osseuses de la mâchoire (ostéonécrose) ;
- problèmes de cicatrisation de la plaie ;
- diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales.

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

- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles) ;
- autres types de fistules (une connexion anormale entre différents organes dans le corps ou entre la peau et une structure sous-jacente telle que l'œsophage et la trachée). Les symptômes dépendent de la localisation de la fistule. Prévenez votre médecin si vous présentez de nouveaux symptômes ou des symptômes inhabituels, par exemple une toux en avalant.

Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament lorsqu'il est administré en association avec l'évérolimus :

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

- taux faible de plaquettes dans le sang pouvant entraîner des ecchymoses et des difficultés de cicatrisation ;
- diminution du nombre de globules blancs ;
- thyroïde insuffisamment active (fatigue, prise de poids, constipation, sensation de froid, peau sèche) et résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage de la TSH (taux élevé) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du potassium (taux faible) et du calcium (taux faible) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du magnésium (taux faible) et du cholestérol (taux élevé) ;
- perte d'appétit ou perte de poids ;
- difficultés pour dormir ;
- maux de tête ;
- saignements (saignements de nez le plus fréquemment, mais également autres types de saignements, par exemple présence de sang dans les urines, ecchymose [« bleus »], saignements des gencives ou de la paroi intestinale) ;
- tension artérielle élevée ;
- voix enrouée ;
- nausées et vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, indigestion ;

- bouche douloureuse ou inflammation de la bouche, anomalies du goût ;
- augmentation de la lipase et de l'amylase (enzymes impliquées dans la digestion) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour évaluer la fonction hépatique ;
- rougeur, douleur et gonflement de la peau des mains et des pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire) ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans le dos ;
- douleurs articulaires ou musculaires ;
- résultats anormaux des analyses d'urine effectuées pour rechercher la présence de protéines (taux de protéines élevé) ;
- anomalies des résultats des analyses de sang effectuées pour contrôler la fonction rénale et insuffisance rénale ;
- fatigue ou faiblesse extrême ;
- œdème (gonflement) des jambes.

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

- infections urinaires (augmentation de la fréquence des mictions et douleur en urinant) ;
- volume insuffisant de liquides corporels (déshydratation) ;
- sensations vertigineuses ;
- palpitations cardiaques ;
- problèmes cardiaques ou caillots de sang dans les poumons (difficultés pour respirer, douleur dans la poitrine) ou dans d'autres organes, qui peuvent inclure 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 et sensation de fatigue extrême ;
- tension artérielle basse ;
- sévères difficultés à respirer et douleur dans la poitrine, une fuite d'air des poumons vers le thorax empêchant les poumons de se gonfler ;
- sécheresse buccale ;
- ballonnements ou flatulences ;
- inflammation de la vésicule biliaire ;
- chute de cheveux ;
- sensation de malaise.

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

- infection douloureuse ou irritation au niveau de l'anus ;
- signes d'un accident vasculaire cérébral, y compris 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 ;
- accident ischémique transitoire ;
- inflammation du pancréas ;
- fistule anale (petit canal qui se forme entre l'anus et la peau environnante) ;
- inflammation du côlon (colite) ;
- insuffisance hépatique ou signes d'une atteinte hépatique, y compris coloration jaune de la peau ou jaunissement du blanc des yeux (jaunisse) ou somnolence, confusion, troubles de la concentration ;
- lésions osseuses de la mâchoire (ostéonécrose) ;
- sécheresse et épaississement de la peau et démangeaisons ;
- problèmes de cicatrisation de la plaie ;
- autres types de fistules (une connexion anormale entre différents organes dans le corps ou entre la peau et une structure sous-jacente telle que l'œsophage et la trachée). Les symptômes dépendent de la localisation de la fistule. Prévenez votre médecin si vous présentez de nouveaux symptômes ou des symptômes inhabituels, par exemple une toux en avalant ;
- diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales.

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

- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles).

Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec ce médicament lorsqu'il est administré en association avec le pembrolizumab :

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

- taux faible de plaquettes dans le sang pouvant entraîner des ecchymoses et des difficultés de cicatrisation ;
- diminution du nombre de globules blancs ;
- thyroïde insuffisamment active (fatigue, prise de poids, constipation, sensation de froid, peau sèche) et résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage de la TSH (taux élevé) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du potassium (taux faible) et du calcium (taux faible) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du magnésium (taux faible) et du cholestérol (taux élevé) ;
- perte d'appétit ou perte de poids ;
- difficultés pour dormir ;
- sensations vertigineuses ;
- maux de tête ;
- saignements (saignements de nez le plus fréquemment, mais également autres types de saignements, par exemple présence de sang dans les urines, ecchymose [« bleus »], saignements des gencives ou de la paroi intestinale) ;
- tension artérielle élevée ;
- voix enrouée ;
- nausées et vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, indigestion ;
- bouche sèche, douloureuse ou inflammation de la bouche, anomalies du goût ;
- augmentation de la lipase et de l'amylase (enzymes impliquées dans la digestion) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour évaluer la fonction hépatique ;
- rougeur, douleur et gonflement de la peau des mains et des pieds (érythrodysesthésie palmo-plantaire) ;
- éruption cutanée ;
- douleurs dans le dos ;
- douleurs articulaires ou musculaires ;
- résultats anormaux des analyses d'urine effectuées pour rechercher la présence de protéines (taux de protéines élevé) ;
- anomalies des résultats des analyses de sang effectuées pour contrôler la fonction rénale et insuffisance rénale ;
- fatigue ou faiblesse extrême ;
- œdème (gonflement) des jambes.

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

- infections urinaires (augmentation de la fréquence des mictions et douleur en urinant) ;
- volume insuffisant de liquides corporels (déshydratation) ;
- palpitations cardiaques ;
- problèmes cardiaques ou caillots de sang dans les poumons (difficultés pour respirer, douleur dans la poitrine) ou dans d'autres organes, qui peuvent inclure 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 et sensation de fatigue extrême ;
- tension artérielle basse ;
- inflammation du pancréas ;

- inflammation du côlon (colite) ;
- ballonnements ou flatulences ;
- inflammation de la vésicule biliaire ;
- sécheresse et épaissement de la peau et démangeaisons ;
- chute de cheveux ;
- sensation de malaise ;
- diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales.

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

- infection douloureuse ou irritation au niveau de l'anus ;
- signes d'un accident vasculaire cérébral, y compris 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 ;
- accident ischémique transitoire ;
- sévères difficultés à respirer et douleur dans la poitrine, une fuite d'air des poumons vers le thorax empêchant les poumons de se gonfler ;
- fistule anale (petit canal qui se forme entre l'anus et la peau environnante) ;
- insuffisance hépatique ou signes d'une atteinte hépatique, y compris coloration jaune de la peau ou jaunissement du blanc des yeux (jaunisse) ou somnolence, confusion, troubles de la concentration ;
- problèmes de cicatrisation de la plaie ;
- autres types de fistules (une connexion anormale entre différents organes dans le corps ou entre la peau et une structure sous-jacente telle que l'œsophage et la trachée). Les symptômes dépendent de la localisation de la fistule. Prévenez votre médecin si vous présentez de nouveaux symptômes ou des symptômes inhabituels, par exemple une toux en avalant.

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

- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles).

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 directement 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 Kisplyx

- 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 la 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 Kisplyx

- La substance active est le lenvatinib.
 - Kisplyx 4 mg gélules : chaque gélule contient 4 mg de lenvatinib (sous forme de mésilate).
 - Kisplyx 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.

Comment se présente Kisplyx et contenu de l'emballage extérieur

- Kisplyx 4 mg gélules : gélule ayant un corps rouge orangé et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur et portant les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 4 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire.
- Kisplyx 10 mg gélules : gélule ayant un corps jaune et une coiffe rouge orangé d'environ 14,3 mm de longueur et portant les mentions « € » sur la coiffe et « LENV 10 mg » sur le corps imprimées à l'encre noire.
- Les gélules sont présentées en plaquettes avec opercule en feuille d'aluminium, en boîtes de 30, 60 ou 90 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne
E-mail: medinfo_de@eisai.net

Fabricant

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Allemagne

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

Ewopharma AG atstovybė
Tel: + 370 5 2430444

България

Ewopharma AGТел.: +
Тел.: + 359 2 962 12 00

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

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel.: + 36 1 200 46 50

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6015540

Ελλάδα

Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 6646 563

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija

Ewopharma AG Pārstāvniecība
Tel: + 371 67450497

Malta

Cherubino LTD
Tel.: + 356 21343270

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Ewopharma AG Sp. z o.o
Tel: + 48 (22) 620 11 71

Portugal

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

România

Ewopharma AG
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tél: + 386 590 848 40

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 (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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