

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor* - facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

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

Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement, une adaptation de la dose ou l'arrêt du traitement en association (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 en association, 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 en association doit être interrompu jusqu'à la régression de l'effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial.

En cas de toxicités considérées comme étant liées au lenvatinib (voir tableau 1), après la résolution ou la régression d'un effet indésirable au grade 0 ou 1 ou à l'état initial, le traitement doit ensuite être repris à dose réduite de lenvatinib, comme recommandé dans le tableau 2.

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 reporter au RCP de l'évérolimus pour des recommandations relatives à des effets indésirables spécifiques).

En cas de toxicités considérées comme étant liées au lenvatinib et à l'évérolimus, la dose de lenvatinib (voir tableau 2) doit être réduite avant celle d'évérolimus.

Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables engageant le pronostic vital (par exemple de grade 4), à l'exception des anomalies des paramètres biologiques jugées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui dans ce cas, doivent être gérées comme des effets 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 1 Effets indésirables nécessitant une modification de la dose de lenvatinib

Effet indésirable	Sévérité	Action	Réduction de dose et reprise du traitement par le lenvatinib
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.

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

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

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

Tableau 2 Modifications de la dose quotidienne de lenvatinib recommandée ^a

Palier de dose	Dose quotidienne	Nombre de gélules
Dose quotidienne recommandée	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
Deuxième réduction de dose	10 mg par voie orale une fois par jour	Une gélule de 10 mg
Troisième réduction de dose	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.

Populations particulières

Il n'existe pas de données concernant l'association 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 reporter au RCP de Lenvima).

Le traitement doit être instauré à la dose recommandée de 18 mg de lenvatinib et 5 mg d'évérolimus une fois par jour chez tous les patients à l'exception de ceux qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir ci-dessous). La posologie initiale doit ensuite être adaptée en fonction de la tolérance individuelle.

Hypertension artérielle

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

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données concernant l'association chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Sur la base de la fonction 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 également rubrique 4.8, Autres populations particulières.

Insuffisance rénale

Sur la base de la fonction rénale, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose initiale recommandée est de 10 mg de lenvatinib avec 5 mg d'évérolimus une fois par jour. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Il n'a pas été mené d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée. Voir également rubrique 4.8, Autres populations particulières.

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

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

Origine ethnique

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

Patients pesant moins de 60 kg

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction du poids. Les données concernant l'utilisation chez les patients atteints d'un cancer du rein pesant moins de 60 kg sont limitées (voir également rubrique 4.8, Autres populations particulières).

Patients ayant un score ECOG élevé

Les patients ayant un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 étaient exclus de l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1). 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). Elles peuvent être avalées entières avec de l'eau. Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule.

Sinon, les gélules de lenvatinib peuvent être ajoutées sans les briser ou les écraser à une cuillère à soupe d'eau ou de jus de pomme dans un petit verre pour former une suspension. Les gélules doivent rester dans le liquide pendant au moins 10 minutes puis l'ensemble mélangé pendant au moins 3 minutes pour dissoudre l'enveloppe des gélules. La suspension doit être avalée. Après avoir bu, la même quantité d'eau ou de jus de pomme (une cuillère à soupe) doit être ajoutée dans le verre en remuant plusieurs fois. Le supplément de liquide doit être avalé.

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, Effets indésirables sélectionnés). La pression artérielle (PA) doit être bien équilibrée avant l'instauration du traitement et les patients présentant une hypertension connue doivent recevoir une dose stable de traitement antihypertenseur pendant au moins une semaine avant le début du traitement par le lenvatinib. 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.

Valeur de la pression artérielle (PA)	Action recommandée
PA systolique \geq 160 mmHg ou PA diastolique \geq 100 mmHg malgré un traitement antihypertenseur optimal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre le traitement par le lenvatinib. 2. Dès que la PA systolique \leq 150 mmHg, et la PA diastolique \leq 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.

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, Effets indésirables sélectionnés). Le taux de protéines urinaires doit être contrôlé régulièrement. En cas de protéinurie \geq 2+ sur bandelette urinaire, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). 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, Effets indésirables sélectionnés). Le principal facteur de risque identifié était une déshydratation et/ou une hypovolémie dues à une toxicité gastro-intestinale. La toxicité gastro-intestinale doit être gérée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte ou d'une insuffisance rénale. 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, Effets indésirables sélectionnés). Les patients doivent être surveillés pour détecter des signes ou symptômes cliniques de décompensation cardiaque, car une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

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

Des cas de SEPR, appelé également SLPR, ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib ($<$ 1 % ; voir rubrique 4.8, Effets indésirables sélectionnés). Le SEPR est une affection neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération de l'état mental, une cécité et par d'autres troubles visuels ou neurologiques. Le patient peut présenter

une hypertension légère à sévère. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par IRM (imagerie par résonance magnétique). Des mesures appropriées doivent être prises pour équilibrer la pression artérielle (voir rubrique 4.4, Hypertension artérielle). Chez les patients présentant des signes ou symptômes de SEPR, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

Les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le lenvatinib étaient des augmentations de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase et de la bilirubinémie. Des cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite aiguë (< 1 % ; voir rubrique 4.8, Effets indésirables sélectionnés) ont été rapportés chez des patients traités par le lenvatinib. Les cas d'insuffisance hépatique ont été généralement observés chez des patients présentant des métastases hépatiques en progression. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois de traitement et une fois par mois ensuite. En cas d'hépatotoxicité, une interruption du traitement, une adaptation posologique ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

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

Événements thromboemboliques artériels

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

Événements hémorragiques

Des saignements tumoraux graves, dont des événements hémorragiques d'issue fatale, sont survenus dans les études cliniques et ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8, Effets indésirables sélectionnés). Dans le cadre de la pharmacovigilance, des hémorragies carotidiennes graves et d'issue fatale ont été observées plus fréquemment chez les patients présentant un cancer anaplasique de la thyroïde (CAT) que chez ceux présentant un cancer 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 associée 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, Effets indésirables sélectionnés). Les paramètres ECG doivent être surveillés chez tous les patients, avec une attention particulière chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies et chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris les antiarythmiques de classes Ia et III. Le traitement par le lenvatinib doit être interrompu en cas d'allongement de l'intervalle QT > 500 ms. Il doit être repris à dose réduite après résolution de l'allongement de l'intervalle QTc à < 480 ms ou à la valeur initiale.

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

Diminution du freinage de la thyroïdostimuline/Dysfonctionnement thyroïdien

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

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

Diarrhée

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

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.

Populations particulières

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

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

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

Effet d'autres médicaments sur le lenvatinib

Agents de chimiothérapie

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

Effet du lenvatinib sur d'autres médicaments

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. 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 en association avec l'évérolimus est basé sur les données de 62 patients, permettant seulement la caractérisation des effets indésirables fréquents chez les patients atteints d'un cancer du rein. Les effets indésirables présentés dans cette section sont basés sur les données de sécurité combinées de 62 patients atteints d'un cancer du rein (voir rubrique 5.1) et de 458 patients atteints d'un CTD (voir le RCP de Lenvima).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les populations de patients présentant un cancer du rein ou un CTD (survenus chez ≥ 30 % des patients) étaient : diarrhée (80,6 %), hypertension (70,1 %)*, fatigue (59,7 %), diminution de l'appétit (53,7 %), perte de poids (52,6 %)*, vomissements (48,4 %), nausées (45,2 %), protéinurie (38,9 %)*, stomatite (36,9 %)*, céphalées (35,8 %)*, dysphonie (35,6 %)*, érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (34,1 %)*, œdème périphérique (33,9 %) et hypercholestérolémie (30,6 %). L'hypertension et la protéinurie ont tendance à survenir en début de traitement par le lenvatinib (voir rubriques 4.4 et 4.8 Effets indésirables sélectionnés ; les fréquences suivies d'un astérisque sont celles observées dans la population de patients présentant un CTD).

Les effets indésirables graves les plus importants étaient : insuffisance rénale et diminution de la fonction rénale (11,3 %), événements thromboemboliques artériels (3,9 %)*, insuffisance cardiaque (1,6 %), hémorragie cérébrale (1,6 %), hémorragie tumorale intracrânienne (0,7 %)*, SEPR/SLPR (0,2 %)* et insuffisance hépatique (0,2 %)* (les fréquences suivies d'un astérisque sont celles observées dans la population de patients présentant un CTD).

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), des effets indésirables ont entraîné des réductions de dose chez 67,7 % des patients et le traitement a été arrêté chez 18 patients (29,0 %). Les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez ≥ 5 % des patients) ayant entraîné des réductions de dose dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus étaient : diarrhée (21,0 %), thrombopénie (6,5 %) et vomissements (6,5 %).

Liste tabulée des effets indésirables rapportés dans les études menées dans le cancer du rein et le CTD

Des effets indésirables similaires ont été observés dans les études cliniques menées dans le cancer du rein et le CTD. Les effets indésirables survenant plus fréquemment avec le traitement en association par rapport au lenvatinib en monothérapie sont : hypothyroïdie (y compris TSH sanguine augmentée), hypercholestérolémie et diarrhée sévère).

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 fréquences sont définies comme suit :

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

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

Tableau 4 Effets indésirables rapportés chez des patients traités par le lenvatinib

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

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA*)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hémorragie ^{d,†,‡} Hypertension ^{e,‡} Hypotension		Dissection aortique ^{***}	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Embolie pulmonaire [†]	Pneumothorax	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^{***} Douleurs gastro-intestinales et abdominales ^f Vomissements Nausées Inflammation buccale ^g Douleur buccale ^h Constipation Dyspepsie Sécheresse buccale	Fistule anale Flatulences Lipase augmentée Amylase augmentée	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Aspartate aminotransférase augmentée [‡] Hypoalbuminémie [‡] Alanine aminotransférase augmentée [‡] Phosphatase alcaline sanguine augmentée Fonction hépatique anormale Gamma-glutamyltransférase augmentée ^k Bilirubinémie augmentée [‡] Cholécystite	Atteinte hépatocellulaire/hépatite ⁱ	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythrodysesthésie palmo-plantaire Érythème palmaire Rash Alopécie	Hyperkératose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie Arthralgies Myalgies Extrémités douloureuses Douleur musculo-squelettique			

Classe de systèmes d'organes (terminologie MedDRA [*])	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie [‡]	Insuffisance rénale ^{i, †‡} Diminution de la fonction rénale [‡] Créatininémie augmentée Urée sanguine augmentée	Syndrome néphrotique	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Asthénie Œdème périphérique	Malaise	Retard de cicatrisation ^{***}	Fistule non gastro-intestinal ^{e^k}

* Dictionnaire médical pour les affaires réglementaires (MedDRA) version 17.1. Les termes préférentiels ont été réattribués dans la SOC la plus pertinente pour l'organe cible.

** Ces effets indésirables surviennent plus fréquemment avec le traitement en association qu'avec le lenvatinib en monothérapie.

*** Identifiés après la mise sur le marché du lenvatinib.

† Inclut les cas d'issue fatale.

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

Les termes suivants ont été combinés :

- a : Le terme « thrombopénie » inclut thrombopénie et plaquettes diminuées. Le terme « lymphopénie » inclut lymphopénie et numération de lymphocytes diminuée.
- b : Le terme « hypomagnésémie » inclut hypomagnésémie et magnésémie diminuée. Le terme « hypercholestérolémie » inclut hypercholestérolémie et cholestérolémie augmentée.
- c : Le terme « infarctus du myocarde » inclut infarctus du myocarde et infarctus du myocarde aigu.
- d : Le terme « hémorragie » inclut : épistaxis, hémoptysie, hématurie, contusion, hématochézie, gingivorragie, pétéchies, hémorragie pulmonaire, hémorragie rectale, présence de sang dans l'urine, hématome, hémorragie vaginale, hémorragie conjonctivale, hémorragie hémorroïdale, hémorragie tumorale intracrânienne, hémorragie laryngée, ecchymose, tendance ecchymotique, hémorragie postopératoire, purpura, hémorragie cutanée, rupture d'anévrisme, hémorragie artérielle, hémorragie oculaire, hémorragie gastrique, gastroduodénite hémorragique, hémorragies gastro-intestinales, hématomèse, hémorragie, accident vasculaire cérébral hémorragique, méléna, métrorragies, saignement du lit de l'ongle, hémothorax, hémorragie post-ménopausique, rectite hémorragique, hématome du rein, hémorragie splénique, hémorragies linéaires sous-unguéales, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie trachéale et hémorragie tumorale.
- e : Le terme « hypertension » inclut : hypertension, crise aiguë d'hypertension, pression artérielle diastolique augmentée et pression artérielle augmentée.
- f : Le terme "douleurs gastro-intestinales et abdominales » inclut : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, abdomen sensible, gêne épigastrique et douleur gastro-intestinale.
- g : Le terme « inflammation buccale » inclut : ulcère aphteux, stomatite, glossite, ulcération buccale et mucite.
- h : Le terme « douleur buccale » inclut : douleur buccale, glossodynie et douleur oropharyngée.
- i : Le terme « lésions hépatocellulaires et hépatites » inclut : atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, stéatose hépatique et atteinte du foie cholestatique.
- j : Le terme « insuffisance rénale » inclut : défaillance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë et nécrose tubulaire rénale.
- k : Le terme « fistule non gastro-intestinale » inclut les cas de fistule survenant en dehors de l'estomac et de l'intestin, telles que les fistules trachéales, œso-trachéales, œsophagiennes, les fistules de l'appareil génital féminin et les fistules cutanées.

Effets indésirables sélectionnés

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), des événements d'hypertension ont été rapportés chez 41,9 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus (l'incidence d'hypertension de grade 3 ou de grade 4 était de 12,9 %) et 10,0 % des patients du groupe traité par l'évérolimus (l'incidence d'hypertension de grade 3 ou de grade 4 était de 2,0 %). Le délai médian d'apparition chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus était de 4,9 semaines (tous grades) et 6,9 semaines (grade ≥ 3).

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

Protéinurie (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), une protéinurie a été rapportée chez 30,6 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus (grade ≥ 3 dans 8,1 % des cas) et 14,0 % des patients du groupe traité par l'évérolimus (grade ≥ 3 dans 2,0 % des cas). Chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus, le délai médian d'apparition de la protéinurie a été de 6,1 semaines (tous grades) et 20,1 semaines (grade ≥ 3). La protéinurie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4,8 % des patients.

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

Insuffisance rénale et atteinte rénale (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), 8,1 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus ont développé une insuffisance rénale et 3,2 % une atteinte rénale (9,7 % des patients ont présenté un événement d'insuffisance rénale ou d'atteinte rénale de grade 3). Dans le groupe traité par l'évérolimus en monothérapie, 2,0 % des patients ont développé une insuffisance rénale (de grade 3 dans 2,0 % des cas).

Dans l'étude menée dans le CTD (voir le RCP de Lenvima), 5,0 % des patients ont développé une insuffisance rénale et 1,9 % une atteinte rénale (3,1% des patients ont présenté un événement d'insuffisance rénale ou d'atteinte rénale de grade ≥ 3). Dans le groupe recevant le placebo, 0,8 % des patients ont développé une insuffisance rénale ou une atteinte rénale (grade ≥ 3 dans 0,8 % des cas).

Dysfonctionnement cardiaque (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), des cas de diminution de la fraction d'éjection/d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez 4,8 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus (grade ≥ 3 dans 3,2 % des cas) et 4,0 % des patients du groupe traité par l'évérolimus (grade ≥ 3 dans 2,0 % des cas). Chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus, le délai médian d'apparition de la diminution de la fraction d'éjection et de l'insuffisance cardiaque était de 15,7 semaines (tous grades) et 32,8 semaines (grade ≥ 3).

Dans l'étude menée dans le CTD (voir le RCP de Lenvima), des cas de diminution de la fraction d'éjection/d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez 6,5 % du groupe traité par le lenvatinib (grade ≥ 3 dans 1,5 % des cas) et 2,3 % des patients du groupe recevant le placebo (aucun cas n'était de grade ≥ 3).

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

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), un événement de SEPR (grade 3), survenu après 18,4 semaines de traitement, a été rapporté dans le groupe traité par le lenvatinib. Il n'a pas été rapporté de cas dans les groupes traités par le lenvatinib plus évérolimus ou par l'évérolimus en monothérapie.

Dans l'étude menée dans le CTD (voir le RCP de Lenvima), un événement de SEPR (grade 2) a été rapporté dans le groupe traité par le lenvatinib et il n'a pas été rapporté de cas dans le groupe recevant le placebo.

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

Hépatotoxicité (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus ont été des élévations des enzymes hépatiques, incluant des augmentations de l'alanine aminotransférase (9,7 %), de l'aspartate aminotransférase (4,8 %), de la phosphatase alcaline (4,8 %) et de la bilirubinémie (3,2 %). Chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus, le délai médian d'apparition des événements hépatiques était de 6,7 semaines (tous grades) et de 14,2 semaines (grade ≥ 3). Des effets indésirables hépatiques de grade 3 sont survenus chez 3,2 % des patients traités par le lenvatinib plus évérolimus. Des effets indésirables hépatiques ont entraîné des interruptions du traitement et des réductions de dose chez respectivement 1,6 % et 1,6 % des patients et l'arrêt définitif du traitement chez 3,2 % des patients.

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

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

Événements thromboemboliques artériels (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), 1,6 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus ont présenté un événement thromboembolique artériel. Le délai d'apparition était de 69,6 semaines. Dans le groupe traité par l'évérolimus, 6,0 % des patients ont présenté un événement thromboembolique artériel (grade ≥ 3 dans 4,0 % des cas). Dans l'étude menée dans le CTD (voir le RCP de Lenvima), des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 5,4 % des patients traités par le lenvatinib et 2,3 % des patients recevant le placebo.

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

Événements hémorragiques (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), des événements hémorragiques ont été rapportés chez 38,7 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus (de grade ≥ 3 dans 8,1 % des cas). Les effets indésirables survenus avec une incidence $\geq 2,0$ % étaient : épistaxis (22,6 %), hématurie (4,8 %), hématome (3,2 %) et hémorragie gastrique (3,2 %). Dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus, le délai médian d'apparition était de 10,2 semaines (tous grades) et de 7,6 semaines (grade ≥ 3). L'incidence d'hémorragies graves (hémorragie cérébrale, hémorragie gastrique et hémarthrose) était de 4,8 %. Le traitement a été arrêté en raison d'événements hémorragiques chez 3,2 % des patients du groupe lenvatinib plus évérolimus. Il a été rapporté un cas d'hémorragie cérébrale fatale dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus et un cas d'hémorragie cérébrale fatale dans le groupe traité par le lenvatinib.

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

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

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

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

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), une hypocalcémie a été rapportée chez 8,1 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus (de grade ≥ 3 dans 3,2 % des cas) et chez 4,0 % des patients traités par l'évérolimus (aucun cas n'était de grade ≥ 3). Le délai médian d'apparition de l'hypocalcémie était de 28,3 semaines (tous grades) et 45,9 semaines (grade ≥ 3) dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus. Un événement d'hypocalcémie de grade 4 apparue sous traitement a été rapporté. Aucun événement d'hypocalcémie n'a nécessité de réduction de dose ou d'interruption du traitement et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une hypocalcémie.

Dans l'étude menée dans le CTD (voir le RCP de Lenvima), une hypocalcémie a été rapportée chez 12,6 % des patients traités par le lenvatinib et chez aucun patient du groupe placebo. Le délai médian de première apparition de l'hypocalcémie chez les patients traités par le lenvatinib était de 11,1 semaines. Des effets indésirables de sévérité de grade 3 ou 4 sont survenus chez 5,0 % des patients traités par le lenvatinib *versus* 0 % des patients recevant le placebo. Dans la majorité des cas, les effets indésirables se sont résolus après un traitement symptomatique, sans interruption du traitement ou réduction de dose chez 1,5 % et 1,1 % des patients respectivement ; le traitement a été arrêté définitivement chez un patient présentant une hypocalcémie de grade 4.

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

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), 1,6 % des cas d'appendicite perforée (de grade 3) sont survenus dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus ; il n'a pas été rapporté de cas dans les groupes traités par le lenvatinib ou l'évérolimus.

Dans l'étude menée dans le CTD, des événements de perforation ou fistule gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,9 % des patients traités par le lenvatinib et 0,8 % des patients recevant le placebo.

Fistules non gastro-intestinales (voir rubrique 4.4)

Le traitement par le lenvatinib a été associé à des cas de fistules, dont certains d'issue fatale. Des cas de fistule impliquant des régions du corps autres que l'estomac ou 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 d'apparition d'environ trois mois.

Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), des augmentations de l'intervalle QTc supérieures à 60 ms ont été rapportées chez 11 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus. L'incidence d'intervalle QTc > 500 ms était de 6 % dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus. Il n'a pas été rapporté de cas d'allongement de l'intervalle QTc > 500 ms ou d'augmentations supérieures à 60 ms dans le groupe traité par l'évérolimus.

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

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

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), une hypothyroïdie est survenue chez 24 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus et 2 % des patients du groupe traité par l'évérolimus. Tous les événements d'hypothyroïdie rapportés dans le groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus étaient de grade 1 ou 2. Chez les patients ayant un taux de TSH normal lors de l'inclusion, une élévation de la TSH a été observée après le début du traitement chez 60,5 % des patients traités par le lenvatinib plus évérolimus *versus* 0 % des patients recevant l'évérolimus seul.

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

Diarrhée (voir rubrique 4.4)

Dans l'étude menée dans le cancer du rein (voir rubrique 5.1), des cas de diarrhée ont été rapportés chez 80,6 % des patients du groupe traité par le lenvatinib plus évérolimus (grade \geq 3 dans 21,0 % des cas) et 34,0 % des patients du groupe traité par l'évérolimus (grade \geq 3 dans 2,0 % des cas). Chez les patients traités par le lenvatinib plus évérolimus, le délai médian d'apparition était de 4,1 semaines (tous grades) et 8,1 semaines (grade \geq 3). La diarrhée a été la cause la plus fréquente d'interruption du traitement ou de réduction de la dose et est réapparue malgré la réduction de dose. La diarrhée a entraîné l'arrêt du traitement chez un patient.

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

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

Patients âgés

Les données chez les patients présentant un cancer du rein âgés de 75 ans et plus sont limitées. Cependant, dans l'étude menée dans le CTD, les patients âgés de 75 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter une hypertension, une protéinurie, une diminution de l'appétit et une déshydratation de grade 3 ou 4.

Sexe

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

Origine ethnique

Les données chez les patients asiatiques présentant un cancer du rein sont limitées. Cependant, dans l'étude menée dans le CTD, l'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'EPP, de protéinurie, de thrombopénie et d'augmentation du taux sanguin de TSH était plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens.

Hypertension avant le traitement

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

Diabète avant le traitement

Dans l'étude menée dans le cancer du rein, l'incidence d'hypertension, d'hypertriglycémie et d'insuffisance rénale aiguë de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients qui étaient diabétiques lors de l'inclusion.

Insuffisance hépatique

Les données chez les patients atteints de cancer du rein présentant une insuffisance hépatique sont limitées. Cependant, dans l'étude menée dans le CTD, une incidence accrue d'hypertension et d'EPP et une incidence plus élevée d'événements de grade 3 ou 4 d'hypertension, d'asthénie, de fatigue et d'hypocalcémie ont été observées chez les patients présentant une insuffisance hépatique lors de l'inclusion par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale

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

fatigue de grade 3 a été plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale lors de l'inclusion.

Patients pesant moins de 60 kg

Les données chez les patients atteints d'un cancer du rein pesant moins de 60 kg sont limitées. Cependant, dans l'étude menée dans le CTD, une incidence plus élevée d'EPP, de protéinurie, d'hypocalcémie et d'hyponatrémie de grade 3 ou 4 et une tendance à une incidence plus élevée de diminution de l'appétit de grade 3 ou 4 ont été observées chez les patients de faible poids (< 60 kg).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [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 suspendu 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 : L01XE29

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. 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 xénogreffe de cellules de cancer du rein humain supérieures à celles observées avec chaque médicament administré seul.

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 en association 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 en association 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

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 cancer du rein non résecable 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 cancer du rein non résecable 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 d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 (RECIST 1.1), patients ayant reçu un traitement anti-VEGF antérieur 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 résecable. 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 survie sans progression (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 survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO) déterminée 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 5 et figure 1). 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 antérieur utilisé : sunitinib (risque relatif [RR] = 0,356 [IC à 95 % : 0,188 ; 0,674] ou autres traitements [RR = 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 survie globale a été plus longue dans le bras lenvatinib plus évérolimus (voir tableau 5 et figure 2). 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 5 Résultats d'efficacité dans le cancer du rein

	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)
Rapport de risque (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		
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)
Rapport de risque (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)
Rapport de risque (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)

Tableau 5 Résultats d'efficacité dans le cancer du rein

	Lenvatinib 18 mg + évérolimus 5 mg (N = 51)	Lenvatinib 24 mg (N = 52)	Évérolimus 10 mg (N = 50)
--	--	--	--------------------------------------

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.

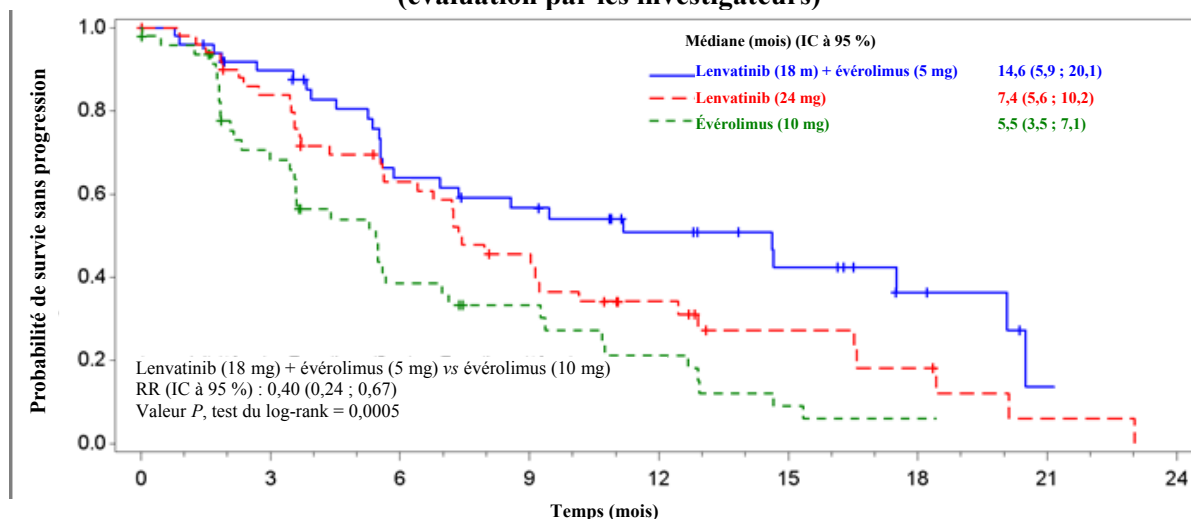
IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable.

^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 rapport de risque 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 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par les investigateurs)



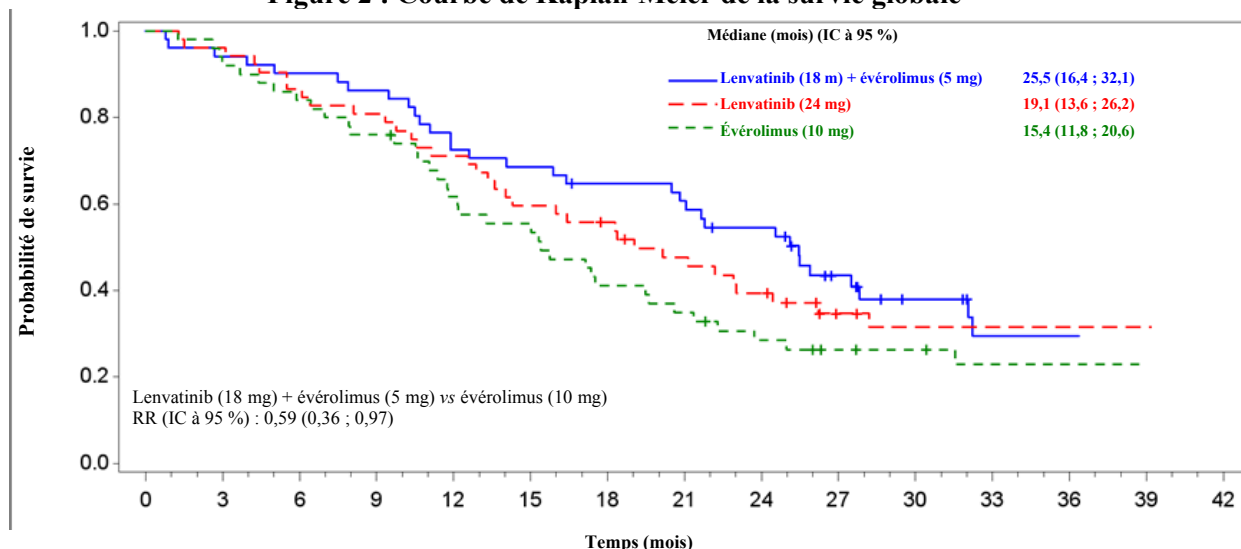
Nombre de patients à risque :

L(18mg) + 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	

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 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Nombre de patients à risque :

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

Date de gel des données : 31 juillet 2015.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le lenvatinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer du rein.

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.

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' $ASC_{(0-\text{inf})}$, 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 ne sait pas si la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

Insuffisance rénale

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

L'exposition au lenvatinib, sur la base des données ASC_{0-inf} , était respectivement de 101 %, 90 % et 122 % de la valeur normale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. On ne sait pas si la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques.

Âge, sexe, poids, origine ethnique

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Génotoxicité

Le lenvatinib n'a pas été génotoxique.

Carcinogénicité

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

Toxicité sur la reproduction et le développement

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

L'administration de lenvatinib pendant l'organogenèse a entraîné une létalité embryonnaire et une tératogénicité chez le rat (anomalies externes et squelettiques chez les fœtus) à des expositions inférieures à l'exposition clinique (sur la base de l'ASC) à la dose maximale tolérée chez l'homme, et chez le lapin (anomalies externes, viscérales ou squelettiques chez les fœtus) à des expositions inférieures à l'exposition clinique (sur la base de la surface corporelle ; 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 gélules.

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.

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
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Allemagne
E-mail: medinfo_de@eisai.net

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

EU/1/16/1128/001
EU/1/16/1128/002

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

Date de première autorisation : 25 août 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Ou

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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

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
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Allemagne

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

EU/1/16/1128/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kispplx 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
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kisplyx 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

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
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
Allemagne

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

EU/1/16/1128/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kisplyx 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

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

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

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que 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 l'évérolimus pour traiter les patients 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).

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 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 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.
- Votre médecin pourra diminuer votre dose si vous présentez des effets indésirables.

Comment prendre ce médicament

- Vous pouvez prendre les gélules au cours ou en dehors des repas.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau ou dissoutes. Pour les dissoudre, versez une cuillère à soupe d'eau ou de jus de pomme dans un petit verre et mettez les gélules dans le liquide sans les briser ou les écraser. Laissez reposer au moins 10 minutes puis mélangez pendant au moins 3 minutes pour dissoudre l'enveloppe des gélules. Buvez le mélange. Après avoir bu, ajouter la même quantité d'eau ou de jus de pomme, mélangez et buvez.
- Prenez les gélules à peu près à la même heure chaque jour.
- Les aidants ne doivent pas ouvrir les gélules afin d'éviter tout contact avec leur contenu.

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.

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

Les autres effets indésirables sont :

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

- tension artérielle élevée ou basse ;
- perte d'appétit ou perte de poids ;
- nausées et vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, indigestion ;
- fatigue ou faiblesse extrême ;
- voix enrouée ;
- œdème (gonflement) des jambes ;
- éruption cutanée ;
- bouche sèche, douloureuse ou inflammation de la bouche, anomalies du goût ;
- douleurs articulaires ou musculaires ;
- sensations vertigineuses ;
- chute de cheveux ;
- 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) ;
- difficultés pour dormir ;
- taux élevé de protéines dans les urines et infections urinaires (augmentation de la fréquence des mictions et douleur en urinant) ;
- maux de tête et douleurs dans le dos ;
- rougeur, douleur et gonflement de la peau des mains et des pieds (syndrome mains-pieds) ;
- résultats anormaux des analyses de sang effectuées pour le dosage du potassium (taux faible), du calcium (taux faible), du cholestérol (taux élevé) et de la TSH (taux élevé) ;
- thyroïde insuffisamment active (fatigue, prise de poids, constipation, sensation de froid, peau sèche) ;
- taux faible de plaquettes dans le sang pouvant entraîner des ecchymoses et des difficultés de cicatrisation.

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

- volume insuffisant de liquides corporels (déshydratation) ;
- palpitations cardiaques ;
- sécheresse et épaissement de la peau et démangeaisons ;
- ballonnements ou gaz intestinaux ;
- problèmes cardiaques ou caillots de sang dans les poumons (difficultés pour respirer, douleur dans la poitrine) ou dans d'autres organes ;
- sensation de malaise ;
- accident vasculaire cérébral ;

- inflammation de la vésicule biliaire ;
- fistule anale (petit canal qui se forme entre l'anus et la peau environnante) ;
- anomalies des résultats des analyses de sang effectuées pour le dosage des enzymes hépatiques, des globules blancs (taux faible), du magnésium (taux faible) ;
- anomalies des résultats des analyses de sang effectuées pour contrôler la fonction rénale et insuffisance rénale ;
- augmentation des taux de lipase et d'amylase (des enzymes impliquées dans la digestion).

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

- infection douloureuse ou irritation au niveau de l'anus ;
- accident ischémique transitoire ;
- atteinte hépatique ;
- douleur intense dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, pouvant être accompagnée de fièvre, de frissons, de nausées et de vomissements ;
- inflammation du pancréas ;
- problèmes de cicatrisation de la plaie ;
- dorsalgie, douleur thoracique ou abdominale sévères associées à un déchirement dans la paroi de l'aorte et à un saignement interne.

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

- autres types de fistules (communication anormale entre deux organes internes 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.

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 en polyamide/aluminium/PVC avec opercule en feuille d'aluminium, en boîtes de 30 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eisai GmbH
 Lyoner Straße 36
 60528 Frankfurt am Main
 Allemagne
 E-mail: medinfo_de@eisai.net

Fabricant

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

Ou

Eisai GmbH
 Lyoner Straße 36
 60528 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) 2 502 58 04

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
 Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
 (Германия)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
 Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
 (Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

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

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

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

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
60528 Frankfurt am Main
(Nemčija)

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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