

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr LENVIMA[®]

Capsules de lenvatinib

Lenvatinib à 4 mg et à 10 mg (sous forme de mésylate de lenvatinib)

Inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase

Agent antinéoplasique, code ATC : L01XE29

Eisai limitée
6925, Century Avenue, bureau 701
Mississauga (Ontario)
L5N 7K2

Date de rédaction :
5 septembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 217205

LENVIMA[®] est une marque déposée appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	37
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
ESSAIS CLINIQUES	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
TOXICOLOGIE	50
REFERENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	53

Pr LENVIMA®

Capsules de lenvatinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Chaque capsule contient l'équivalent d'une dose de 4 mg ou de 10 mg de lenvatinib sous forme de mésylate de lenvatinib	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

LENVIMA (lenvatinib) est indiqué :

- pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde localement récidivant ou métastatique, évolutif et réfractaire à l'iode radioactif.
- en association avec l'évérolimus pour le traitement de l'hypernéphrome avancé après un traitement ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Des 261 patients qui ont reçu LENVIMA durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 118 (45,2 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 29 (11,1 %), de 75 ans ou plus. Les effets indésirables mortels ont été plus fréquents chez les sujets de 75 ans ou plus. Comparativement aux sujets de moins de 65 ans, les sujets de 75 ans ou plus ont aussi été plus susceptibles de présenter (par ordre décroissant de fréquence) une hypertension de grade 3 ou 4, une protéinurie, une diminution de l'appétit et une déshydratation. Des 62 patients qui ont reçu LENVIMA en association avec l'évérolimus durant l'étude pivot 205 portant sur l'hypernéphrome, 22 (35,5 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Les conclusions de cette étude sont limitées en raison de la petite taille de l'échantillon. Bien qu'il ne semblait pas y avoir de différence dans l'ensemble sur le plan de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes, les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets toxiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. LENVIMA ne doit pas être administré à des enfants de moins de 2 ans, en raison des inquiétudes soulevées quant à son innocuité au cours des études chez les animaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières et TOXICOLOGIE).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par LENVIMA (lenvatinib) doit être prescrit et supervisé par un professionnel de la santé qualifié possédant de l'expérience dans l'administration d'agents antinéoplasiques.

Les réactions graves et les manifestations potentiellement mortelles qui peuvent survenir sont notamment les suivantes :

- **Hypertension et complications lui étant associées, dont la dissection aortique mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires);**
- **Thromboembolie artérielle, parfois mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thromboembolie artérielle);**
- **Hépatotoxicité/insuffisance hépatique, parfois mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques/biliaires/pancréatiques);**
- **Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, parfois mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets rénaux);**
- **Hémorragie, parfois mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hématologiques);**
- **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques).**

Généralités

Des doses initiales plus faibles sont recommandées pour les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (14 mg, 1 fois par jour) ou d'un hypernéphrome (10 mg, 1 fois par jour) qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min) ou une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Traitements anticancéreux antérieurs

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de lenvatinib immédiatement après un traitement par le sorafénib ou d'autres agents anticancéreux, et il peut y avoir un risque potentiel d'effets toxiques

additifs en l'absence de période adéquate de repos thérapeutique entre les traitements. La période minimale de repos thérapeutique durant les essais cliniques a été de 4 semaines.

Complications liées à la cicatrisation des plaies

L'effet du lenvatinib sur la cicatrisation des plaies n'a fait l'objet d'aucune étude formelle. Chez les patients devant subir des interventions chirurgicales majeures, une interruption temporaire du traitement par le lenvatinib est recommandée comme mesure de précaution. L'expérience clinique est limitée en ce qui a trait au moment de reprise du traitement après une intervention chirurgicale majeure. Par conséquent, la décision de reprendre le traitement par le lenvatinib après une intervention chirurgicale majeure doit reposer sur le jugement clinique du médecin quant à la cicatrisation adéquate de la plaie.

Effets cardiovasculaires

Hypertension

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, l'hypertension a été signalée chez 73 % des patients sous LENVIMA et 16 % des patients sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le délai médian d'apparition a été de 16 jours chez les patients traités par LENVIMA. L'incidence d'hypertension de grade 3 a été de 44 % dans le groupe LENVIMA contre 4 % dans le groupe placebo, tandis que l'incidence d'hypertension de grade 4 a été inférieure à 1 % dans le groupe LENVIMA et de 0 % dans le groupe placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, l'hypertension a été signalée chez 42 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 10 % des patients sous évérolimus. Le délai médian d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension a été de 35 jours chez les patients sous LENVIMA + évérolimus. L'incidence d'hypertension de grade 3 a été de 13 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus contre 2 % dans le groupe évérolimus. Parmi les patients du groupe LENVIMA + évérolimus, 29 % ont eu une tension artérielle systolique ≥ 160 mm Hg et 21 % avaient une tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg.

Des cas graves de dissection aortique, dont certains se sont avérés mortels, ont été signalés chez des patients présentant une augmentation de la tension artérielle par rapport aux valeurs initiales ou dont l'hypertension était mal maîtrisée.

La tension artérielle doit être bien maîtrisée avant le début du traitement par LENVIMA. Il est important que l'hypertension soit décelée tôt et prise en charge efficacement afin de réduire au minimum le besoin d'interrompre l'administration de LENVIMA ou d'en réduire la dose.

La tension artérielle doit être vérifiée après la première semaine de traitement par LENVIMA, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois et tous les mois par la suite. Si un patient présente une tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou une tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg, une prise en charge active est recommandée. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas d'hypertension de grade 3 persistant malgré un traitement antihypertenseur optimal; reprendre le traitement à une dose réduite une fois l'hypertension maîtrisée à un grade 2 ou moins. Mettre fin au traitement par LENVIMA en cas d'hypertension menaçant le pronostic vital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Surveillance et essais de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance cardiaque

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, une insuffisance cardiaque a été notée chez moins de 1 % des patients sous LENVIMA et chez 0 % des patients sous placebo, et une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été observée chez 5 % des patients sous LENVIMA et chez moins de 1 % des patients sous placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une diminution de la fraction d'éjection et une insuffisance cardiaque ont été signalées chez 10 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 6 % des patients sous évérolimus. Des manifestations de grade 3 sont survenues chez 3 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. Dans le groupe LENVIMA + évérolimus, deux patients ont présenté une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), qui est passée du grade 2 au grade 4 selon une évaluation par ventriculographie isotopique à l'équilibre (test MUGA).

Il faut surveiller l'apparition d'éventuels symptômes et signes cliniques de décompensation cardiaque chez les patients. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas de dysfonctionnement cardiaque de grade 3, et ce, jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin selon la gravité et la persistance du dysfonctionnement cardiaque. Mettre fin au traitement par LENVIMA en cas de dysfonctionnement cardiaque de grade 4 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Thromboembolie artérielle

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 5 % des patients sous LENVIMA et 2 % des patients sous placebo ont subi une thromboembolie artérielle. L'incidence des thromboembolies artérielles de grade 3 ou plus a été de 3 % dans le groupe LENVIMA et de 1 % dans le groupe placebo. Des manifestations survenues en cours de traitement ont été mortelles chez 2 patients traités par LENVIMA (infarctus du myocarde chez l'un et accident vasculaire cérébral [AVC] hémorragique chez l'autre) et 1 patient recevant le placebo (infarctus du myocarde).

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, 2 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 6 % des patients sous évérolimus ont subi une thromboembolie artérielle. L'incidence des thromboembolies artérielles de grade 3 ou plus a été de 2 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 4 % dans le groupe évérolimus.

LENVIMA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des risques ou ayant des antécédents de telles manifestations. LENVIMA n'a pas été étudié chez des patients qui avaient subi une thromboembolie artérielle dans les 6 mois précédents. La décision d'administrer ou non LENVIMA doit être basée sur l'évaluation des risques et des bienfaits pour chaque patient. Mettre fin au traitement par LENVIMA à la suite d'une thromboembolie artérielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Allongement de l'intervalle QT

LENVIMA peut causer un allongement de l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie). Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, un allongement de l'intervalle QT a été observé chez 9 % des patients sous LENVIMA et 2 % des patients sous placebo, l'incidence des cas de grade 3 ou plus étant de 2 % dans le groupe LENVIMA et de 0 % dans le groupe placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, la proportion de sujets ayant eu des valeurs d'intervalle QT corrigé au moyen de la formule de Fridericia (QTcF) > 500 ms a été de 4/62 (6 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg et de 0/50 dans le groupe évérolimus à 10 mg. La proportion de sujets ayant eu un allongement > 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales était de 7/62 (11 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg et de 0/50 dans le groupe évérolimus à 10 mg. Un allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Une torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsades de pointes augmente avec le degré d'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou se manifester sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elles sont soutenues, les torsades de pointes peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque. Le traitement par LENVIMA n'est pas recommandé chez les patients qui sont atteints du syndrome du QT long congénital ou qui prennent des médicaments ayant l'effet connu d'allonger l'intervalle QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être corrigées avant l'administration de LENVIMA.

Les facteurs de risque pour les torsades de pointes dans la population générale sont, notamment, les suivants : sexe féminin; âge de 65 ans ou plus; intervalle QT/QTc allongé au départ; présence de variantes génétiques modifiant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, en particulier des syndromes du QT long congénitaux; antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans; cardiopathie (p. ex., ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, maladie du système de conduction); antécédents d'arythmies; déséquilibres électrolytiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou affections menant à des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles de l'alimentation); bradycardie; manifestations neurologiques aiguës (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, AVC, traumatisme intracrânien); diabète et neuropathie autonome.

Lorsque des médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont prescrits, les professionnels de la santé doivent informer leurs patients concernant la nature et les conséquences des variations à l'électrocardiogramme (ECG), les maladies et troubles sous-jacents considérés comme étant des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses établies et prévues, les symptômes évoquant l'arythmie et les stratégies de prise en charge des risques, et leur fournir d'autres renseignements pertinents sur l'utilisation du médicament. Les patients doivent être avertis de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé pour signaler toute nouvelle douleur ou gêne thoracique, tout changement de leur fréquence cardiaque, toute survenue de palpitations, d'étourdissements, de vertiges ou d'évanouissement, toute modification de la dose ou nouvelle

utilisation d'autres médicaments. Il faut surveiller régulièrement le tracé ECG et les électrolytes, et corriger les anomalies électrolytiques chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Effets endocriniens ou sur le métabolisme

Protéinurie

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, une protéinurie a été décelée chez 34 % des patients sous LENVIMA et 3 % des patients sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'incidence de protéinurie de grade 3 a été de 11 % dans le groupe LENVIMA, et de 0 % dans le groupe placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une protéinurie a été décelée chez 31 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 14 % des patients sous évérolimus. L'incidence de protéinurie de grade ≥ 3 chez les patients sous LENVIMA + évérolimus a été de 8 % contre 2 % chez les patients sous évérolimus. Dans le groupe LENVIMA + évérolimus, le délai médian d'apparition d'une protéinurie tous grades confondus a été de 6,1 semaines et d'une protéinurie de grade ≥ 3 , de 20,1 semaines; le taux d'abandon du traitement a été de 5 %. En comparaison, chez les patients sous évérolimus, le délai médian d'apparition d'une protéinurie tous grades confondus a été de 11,9 semaines et d'une protéinurie de grade ≥ 3 , de 18,6 semaines.

Le taux urinaire de protéines doit être vérifié régulièrement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire). Si la protéinurie mesurée par bandelette urinaire est $\geq 2+$, procéder à une analyse du taux de protéines dans l'urine sur 24 heures. Interrompre l'administration de LENVIMA si le résultat est ≥ 2 grammes de protéines par 24 heures et reprendre le traitement à une dose réduite si le résultat est < 2 grammes de protéines par 24 heures (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le traitement par LENVIMA doit être cessé en cas de syndrome néphrotique.

Altération de la suppression de la thyroïdostimuline / dysfonctionnement thyroïdien

LENVIMA altère la suppression thyroïdienne exogène. Au début de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 88 % des patients avaient un taux de thyroïdostimuline (TSH) inférieur ou égal à 0,5 mU/L. Plus tard au cours de l'essai, une élévation au-delà de 0,5 mU/L a été observée chez 61 % des patients du groupe LENVIMA et 14 % des patients du groupe placebo qui avaient initialement un taux de TSH normal.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une hypothyroïdie de grade 1 ou 2 est survenue chez 24 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. Plus tard au cours de l'essai, une élévation du taux de TSH a été observée chez 60 % des patients du groupe LENVIMA + évérolimus et 3 % des patients du groupe évérolimus en monothérapie qui avaient initialement un taux de TSH normal ou faible.

Une évaluation du taux de TSH doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA, puis chaque mois durant le traitement. Il faut modifier au besoin la dose d'hormones thyroïdiennes de substitution (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire). Il convient de traiter l'hypothyroïdie conformément à la pratique médicale

habituelle afin de maintenir les patients en euthyroïdie.

Effets gastro-intestinaux

Diarrhée

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, une diarrhée a été signalée chez 81 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 34 % des patients sous évérolimus. Des cas de grade 3 ou 4 sont survenus chez 19 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. La diarrhée a été la cause la plus fréquente d'interruption de l'administration ou de réduction de la dose, et a récidivé malgré une réduction de la dose. Elle a entraîné l'abandon du traitement par un patient (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de diarrhée, instaurer rapidement des mesures de prise en charge médicale. Rester à l'affût de la déshydratation. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas de diarrhée de grade 3 et reprendre le traitement à une dose réduite une fois que la diarrhée a régressé au grade 1 ou à son niveau initial. Cesser définitivement l'administration de LENVIMA en cas de diarrhée de grade 4 malgré une prise en charge médicale.

Perforation gastro-intestinale et formation d'une fistule gastro-intestinale

Des cas graves de perforation gastro-intestinale ou de formation d'une fistule gastro-intestinale et leurs séquelles ont été signalés fréquemment au cours des essais cliniques sur LENVIMA. Des fistules (p. ex., gastro-intestinales, bronchopleurales, trachéo-œsophagiennes, œsophagiennes, cutanées, pharyngées et de l'appareil génital féminin) ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur le lenvatinib et dans la pratique après la commercialisation. De plus, des cas de pneumothorax ont été signalés avec ou sans signe évident de fistule bronchopleurale. Certains signalements de perforation gastro-intestinale, de fistule et de pneumothorax ont été faits en association avec une régression ou une nécrose tumorales. Dans la plupart des cas, la perforation gastro-intestinale et la formation d'une fistule gastro-intestinale sont survenues chez des sujets qui avaient des facteurs de risque tels qu'une intervention chirurgicale ou une radiothérapie antérieure.

Durant l'essai pivot portant sur le cancer différencié de la thyroïde, des cas de perforation ou de fistule gastro-intestinale ont été signalés chez 2 % des patients sous LENVIMA et 0,8 % des patients sous placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, des cas de perforation, de fistule ou d'abcès gastro-intestinaux, de grade 3 ou plus, ont été signalés chez 2 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 0 % des patients sous évérolimus. Ces manifestations se sont résorbées chez tous les patients.

Cesser l'administration de LENVIMA en cas de perforation ou de fistule gastro-intestinales (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets hématologiques

Hémorragie

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 35 % des patients traités par LENVIMA et 18 % des patients recevant le placebo. Le type d'épisode hémorragique le plus fréquent a été

l'épistaxis (grade 1 : 11 %; grade 2 : 1 %). Toutefois, l'incidence d'hémorragie de grade 3 à 5 a été similaire dans les groupes, soit de 2 % et de 3 %, respectivement.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, des épisodes hémorragiques sont survenus chez 34 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 26 % des patients sous évérolimus. Le type d'épisode hémorragique le plus fréquent a été l'épistaxis (LENVIMA + évérolimus : 23 %; évérolimus : 24 %). Des épisodes de grade 3 ou plus sont survenus chez 8 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 2 % des patients sous évérolimus. Parmi ces épisodes, un cas d'hémorragie cérébrale d'issue fatale est survenu dans le groupe LENVIMA + évérolimus; le traitement a été arrêté en raison d'un épisode hémorragique chez 3 % des patients de ce groupe.

De graves saignements liés aux tumeurs, dont des cas d'hémorragie intracrânienne d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients du groupe LENVIMA atteints de métastases au cerveau (dans le cadre d'études sur le cancer différencié de la thyroïde et d'autres études). Le degré d'invasion ou d'infiltration tumorale dans les principaux vaisseaux sanguins (p. ex., l'artère carotide) doit être pris en considération avant le début du traitement par le lenvatinib étant donné le risque d'hémorragie grave pouvant résulter de la réduction ou de la nécrose de la tumeur à la suite du traitement par le lenvatinib.

Interrompre l'administration de LENVIMA en cas d'hémorragie de grade 3, et ce, jusqu'à ce que celle-ci régresse au grade 0 ou 1. Reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin selon la gravité ou la persistance de l'hémorragie. Mettre fin au traitement par LENVIMA en cas d'hémorragie de grade 4 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets hépatiques/biliaires/pancréatiques

Hépatotoxicité

Le lenvatinib est principalement métabolisé dans le foie.

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 4 % des patients traités par LENVIMA ont présenté une élévation de grade 3 ou plus du taux d'alanine aminotransférase (ALT) et 5 %, une élévation de grade 3 ou plus du taux d'aspartate aminotransférase (AST). Aucun patient du groupe placebo n'a eu d'élévations de grade 3 ou plus des taux d'ALT ou d'AST.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, 3 % des patients sous LENVIMA + évérolimus ont présenté une élévation du taux d'ALT et 3 %, une élévation du taux d'AST de grade 3 ou plus. Dans le groupe évérolimus, 2 % des patients ont présenté une élévation du taux d'ALT, et aucun n'a présenté d'élévation du taux d'AST de grade 3 ou plus.

Dans l'ensemble des études cliniques durant lesquelles 1160 patients ont reçu LENVIMA en monothérapie, une insuffisance hépatique (parfois mortelle) est survenue chez 3 patients et une hépatite aiguë, chez 1 patient (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une évaluation de la fonction hépatique doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA et être répétée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire). En cas d'atteinte hépatique de grade 3 ou plus, il faut interrompre le traitement par LENVIMA jusqu'à

une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Par la suite, on peut reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin, selon la gravité et la persistance de l'hépatotoxicité. Il faut mettre fin au traitement par LENVIMA en présence d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets neurologiques

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Au cours des études cliniques menées sur LENVIMA en monothérapie, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) est survenu chez moins de 1 % des patients traités par LENVIMA. Durant l'étude 205 de phase II portant sur l'hypernéphrome, un SEPR est survenu chez un patient qui recevait LENVIMA en monothérapie.

Le SEPR est une affection neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une altération des fonctions mentales, la cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques. Il peut s'accompagner d'une hypertension légère à grave. Une imagerie par résonance magnétique est requise pour confirmer le diagnostic de SEPR. Interrompre l'administration de LENVIMA jusqu'à ce que le SEPR soit complètement résolu. Par la suite, reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin selon la gravité et la persistance des symptômes neurologiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets rénaux

Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale

Au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, des cas d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale) ont été signalés chez 14 % des patients sous LENVIMA et 2 % des patients sous placebo. L'incidence d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale de grade 3 ou plus a été de 3 % dans le groupe LENVIMA et de 1 % dans le groupe placebo.

Durant l'étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, des cas d'altération de la fonction rénale ont été signalés chez 18 % des patients sous LENVIMA + évérolimus et 12 % des patients sous évérolimus. L'incidence d'insuffisance rénale de grade 3 ou plus a été de 10 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 2 % dans le groupe évérolimus.

Le principal facteur de risque défini a été la déshydratation ou l'hypovolémie due à la diarrhée et aux vomissements. Une prise en charge active de la diarrhée et de tout autre symptôme gastro-intestinal doit être instaurée dans les cas de grade 1 en vue de réduire le risque d'apparition d'une insuffisance rénale ou d'une altération de la fonction rénale. Interrompre l'administration de LENVIMA en cas d'altération de la fonction rénale ou d'insuffisance rénale de grade 3 ou 4, et ce, jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin selon la gravité et la persistance de l'altération de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Comme les patients atteints de néphropathie terminale n'ont pas fait l'objet d'études, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée.

Fonction sexuelle, reproduction et fertilité

L'effet de LENVIMA sur la fertilité des hommes et des femmes est inconnu. D'après des données de toxicologie, LENVIMA pourrait réduire la fertilité des mâles et des femelles chez l'animal (voir TOXICOLOGIE). Avant d'instaurer le traitement par LENVIMA, les médecins doivent informer et conseiller leurs patients de manière appropriée.

Populations particulières

Femmes en âge de procréer : Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse et utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant leur traitement par le lenvatinib et pendant au moins 1 mois après la fin de ce traitement. On ignore actuellement si le lenvatinib réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. C'est pourquoi les femmes qui ont recours aux contraceptifs oraux doivent y ajouter une méthode barrière.

Hommes : Les hommes doivent être avertis d'utiliser une méthode de contraception acceptable (définie comme une méthode barrière jumelée à un spermicide).

Femmes enceintes : Malgré l'insuffisance de données sur son utilisation chez des femmes enceintes, le lenvatinib pourrait se révéler néfaste pour le fœtus compte tenu de son mode d'action. Au cours des études chez les animaux, le lenvatinib a causé une toxicité embryofœtale importante à des doses plus faibles que la dose clinique recommandée. Il a été tératogène lorsqu'il a été administré à des rats et à des lapins (voir TOXICOLOGIE). Le lenvatinib doit être utilisé pendant la grossesse seulement en cas de nécessité absolue et après une évaluation minutieuse des besoins de la mère et des risques pour le fœtus. Les femmes enceintes doivent être averties du risque d'effet néfaste sur le fœtus. Pendant leur traitement par le lenvatinib, les femmes ne doivent pas devenir enceintes et doivent utiliser une méthode de contraception efficace.

Femmes qui allaitent : On ignore si le lenvatinib est excrété dans le lait humain. Le lenvatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates à des concentrations supérieures à celles mesurées dans le plasma maternel, d'où un possible transfert de lenvatinib par l'allaitement. Les risques pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peuvent être exclus; par conséquent, le lenvatinib ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent (voir TOXICOLOGIE).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, 118 (45 %) des 261 patients traités par LENVIMA avaient 65 ans ou plus. D'après la tendance observée chez les patients âgés (≥ 65 ans), les effets indésirables graves et sérieux ou ayant mené à l'abandon du traitement ont été plus fréquents (20,8 % vs 13,5 %) que chez les patients plus jeunes (< 65 ans). Chez les patients recevant le placebo, la différence entre les groupes d'âge a été moins apparente. Bien qu'aucune différence sur le plan de l'efficacité n'ait été observée dans l'ensemble entre les patients âgés et les patients plus jeunes traités par LENVIMA + évérolimus durant l'étude de phase II portant sur l'hypernéphrome, les effets indésirables courants qui suivent sont survenus plus fréquemment chez les patients de 65 ans ou plus que chez les sujets plus jeunes : toux, dyspnée, léthargie, nausées, gonflement périphérique et vomissements. Les patients âgés doivent être traités avec prudence et l'apparition de signes de toxicité doit faire l'objet d'une surveillance.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les résultats des études menées chez les animaux laissent croire à un effet défavorable du lenvatinib sur la croissance osseuse chez les enfants (voir TOXICOLOGIE).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose initiale est de 14 mg (1 capsule de 10 mg et 1 capsule de 4 mg), 1 fois par jour. Chez les patients atteints d'un hypernéphrome qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée de lenvatinib est de 10 mg en association avec l'évérolimus à la dose recommandée dans la monographie de cet agent pour les patients présentant une insuffisance hépatique grave. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérance de chaque patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Patients atteints d'insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde qui présentent une insuffisance rénale grave, la dose initiale est de 14 mg, 1 fois par jour. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérance de chaque patient. Chez les patients atteints d'un hypernéphrome, la dose recommandée de lenvatinib est de 10 mg en association avec l'évérolimus à 5 mg, 1 fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale). Comme les patients atteints de néphropathie terminale n'ont pas fait l'objet d'études, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée.

Race : Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, l'incidence d'œdème périphérique, d'hypertension, de fatigue, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, de protéinurie, de thrombocytopenie et d'élévation du taux sanguin de TSH a été plus élevée chez les patients d'origine asiatique que chez les patients de race blanche.

Sexe : Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, l'incidence d'hypertension (y compris d'hypertension de grade 3 ou 4), de protéinurie et d'érythrodysesthésie palmo-plantaire a été plus élevée chez les femmes, alors que l'incidence de diminution de la fraction d'éjection, de perforation gastro-intestinale et de formation d'une fistule gastro-intestinale a été plus élevée chez les hommes. Durant l'étude pivot de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, l'incidence de manifestations d'ordre hépatique a été plus élevée chez les femmes, alors que l'incidence d'hémorragie, de manifestations d'ordre rénal, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire et de protéinurie a été plus élevée chez les hommes.

Patients pesant moins de 60 kg : Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, chez les patients de faible poids corporel (< 60 kg), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la protéinurie de même que l'hypocalcémie et l'hyponatrémie de grade 3 ou 4 ont été plus fréquentes, et une tendance vers une incidence supérieure de perte d'appétit de grade 3 ou 4 a été constatée.

Surveillance et essais de laboratoire

La tension artérielle doit être vérifiée après la première semaine de traitement par LENVIMA, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois et tous les mois par la suite. Si un patient

présente une tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou une tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg, une prise en charge active est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypertension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut surveiller l'apparition d'éventuels symptômes ou signes cliniques de décompensation cardiaque chez les patients, car il peut alors être nécessaire de modifier les doses de LENVIMA ou d'en cesser temporairement ou définitivement l'administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Insuffisance cardiaque et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il convient de surveiller les éléments du sang par une formule sanguine complète.

Les taux d'électrolytes et les électrocardiogrammes doivent aussi être vérifiés régulièrement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement de l'intervalle QT).

Le taux urinaire de protéines doit être vérifié régulièrement. Si la protéinurie mesurée par bandelette urinaire est $\geq 2+$, il peut être nécessaire de modifier les doses de LENVIMA ou d'en cesser temporairement ou définitivement l'administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Protéinurie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une évaluation du taux de TSH doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA, puis chaque mois durant le traitement. Il faut modifier au besoin la dose d'hormones thyroïdiennes de substitution (voir MISES EN GARDE PRÉCAUTIONS, Altération de la suppression de la thyroïdostimuline).

Une évaluation de la fonction hépatique doit être effectuée avant le début du traitement par LENVIMA et être répétée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement. En cas d'atteinte hépatique de grade 3 ou plus, il faut interrompre le traitement par LENVIMA jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial. Par la suite, on peut reprendre le traitement par LENVIMA à une dose réduite ou y mettre fin, selon la gravité et la persistance de l'hépatotoxicité. Il faut mettre fin au traitement par LENVIMA en présence d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données sur l'innocuité dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde décrites ci-dessous sont tirées de l'essai pivot de phase III SELECT, où des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif ont été affectés de façon aléatoire (2:1) à un traitement par LENVIMA (n = 261) ou par un placebo (n = 131).

Les données sur l'innocuité dans le traitement de l'hypernéphrome décrites ci-dessous sont tirées de l'étude 205 de phase Ib+II, où des patients atteints d'un hypernéphrome non résécable avancé ou métastatique ont été affectés de façon aléatoire (1:1:1) à un traitement par LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62), par LENVIMA à 24 mg (n = 52) ou par l'évérolimus à 10 mg (n = 50), 1 fois par jour.

Les essais cliniques se tiennent dans des conditions très spécifiques. Les taux de réactions indésirables observés dans ces cas n'indiquent pas nécessairement les taux observés en pratique. En outre, il ne faut pas les comparer aux taux obtenus dans d'autres essais cliniques relatifs à des médicaments différents. Les renseignements liés aux réactions indésirables au médicament tirés des essais cliniques sont utiles pour l'identification des événements indésirables découlant du médicament et l'obtention de taux approximatifs.

Effets indésirables survenus lors des essais cliniques portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Le groupe de traitement par LENVIMA et le groupe placebo de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde étaient bien équilibrés pour ce qui est des données démographiques et des caractéristiques initiales. Tous les sujets (100 %) avaient auparavant subi une intervention chirurgicale comme traitement du cancer de la thyroïde. Tous les patients (100 %) du groupe placebo et 98,6 % des sujets du groupe lenvatinib avaient une maladie métastatique (4 sujets du groupe lenvatinib avaient une maladie localement avancée qui répondait aux critères d'admission). La forme et la fréquence de la maladie métastatique étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Tous les patients étaient atteints d'un cancer de la thyroïde réfractaire/résistant à l'iode radioactif ^{131}I documenté. La durée médiane de traitement a été de 16,1 mois pour LENVIMA et de 3,9 mois pour le placebo. Les 261 patients traités par LENVIMA au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde présentaient les caractéristiques suivantes : âge médian de 64 ans, 52 % de femmes, 80 % patients de race blanche, 18 % de patients asiatiques, 2 % de patients noirs et 4 % de patients hispaniques ou latino-américains (origine ethnique déclarée par les patients).

Durant l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde, les effets indésirables ayant touché le plus de patients traités par LENVIMA (≥ 30 %) ont été, par ordre décroissant de fréquence, les suivants : hypertension, diarrhée, diminution de l'appétit, perte de poids, nausées, fatigue, stomatite, vomissements, protéinurie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, douleurs abdominales et dysphonie. Les effets indésirables graves signalés à la fréquence la plus élevée (au moins 2 %) ont été la pneumonie (4 %), l'hypertension (3 %), l'insuffisance rénale ou l'altération de la fonction rénale (3 %) et la déshydratation (3 %).

Des effets indésirables ont entraîné des réductions de doses chez 68 % des patients recevant LENVIMA et 5 % des patients prenant le placebo; le taux d'abandon dû à des effets indésirables a été de 18 % dans le groupe LENVIMA et de 5 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence d'au moins 10 %) ayant mené à des réductions de la dose de LENVIMA ont été l'hypertension (13 %), la protéinurie (11 %), une diminution de l'appétit (10 %) et la diarrhée (10 %); les effets indésirables les plus fréquents (fréquence d'au moins 1 %) ayant conduit à l'abandon du traitement par LENVIMA ont été l'hypertension (1 %) et l'asthénie (1 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les effets indésirables graves cliniquement importants ont été les suivants : hypertension (3,4 %), insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (3,4 %), embolie pulmonaire (1,9 %), insuffisance cardiaque (0,7 %), hémorragie tumorale intracrânienne (0,7 %), syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (0,4 %), insuffisance hépatique (0,4 %), thromboembolies artérielles [AVC (0,8 %), accident ischémique transitoire (0,4 %) et infarctus du myocarde (1,1 %)], perforation gastro-intestinale (0,8 %) et fistule gastro-

intestinale (0,4 %). Les effets indésirables mortels ont été les suivants : infarctus du myocarde, arrêt cardiorespiratoire, hémorragie tumorale intracrânienne, AVC hémorragique, embolie pulmonaire, insuffisance hépatique et insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Mises en garde et précautions importantes).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Tableau 1 Incidence des effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients et comportant une différence entre les groupes $\geq 5\%$ (tous les grades CTCAE) ou $\geq 2\%$ (grades CTCAE 3 et 4) au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 24 mg n = 261		Placebo n = 131	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Lymphopénie	7,3	1,1	1,5	0
Thrombocytopénie	13,8	1,9	2,3	0
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	5,4	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	67,4	9,2	16,8	0
Nausées	46,7	2,3	25,2	0,8
Stomatite ^a	41,0	4,6	8,4	0
Vomissements	35,6	1,9	14,5	0
Douleurs abdominales ^b	31,4	2,3	10,7	0,8
Constipation	28,7	0,4	15,3	0,8
Douleur buccale ^c	24,9	1,1	2,3	0
Sécheresse buccale	16,9	0,4	8,4	0
Dyspepsie	13,0	0,4	3,8	0
Flatulences	6,1	0	0,8	0
Troubles d'ordre général et complications au point d'administration				
Fatigue	42,5	4,6	24,4	1,5
Asthénie	25,3	6,1	13,0	2,3
Œdème périphérique	20,7	0,4	7,6	0
Malaise	5,4	0	0	0
Détérioration générale de l'état physique	4,2 ^d	2,7	0,8	0
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	11,5	1,1	5,3	0

Examens				
Perte de poids	51,3	13,4	14,5	0,8
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	8,8	1,5	1,5	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	54,4	6,9	18,3	0,8
Déshydratation	8,8	2,3	2,3	0,8
Hypoalbuminémie	9,6	0,4	1,5	0
Hypocalcémie	12,6	5,0	0	0
Hypokaliémie	13,8	3,4	3,8	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	26,1	0,4	6,9	0,8
Myalgie	19,2	1,5	4,6	0
Dorsalgie	17,6	1,9	9,2	0
Douleur musculosquelettique	16,1	0,4	8,4	0,8
Douleur aux mains et aux pieds	15,3	1,1	6,9	1,5
Troubles du système nerveux				
Céphalées	38,3	3,1	11,5	0,8
Dysgueusie	18,0	0	3,1	0
Étourdissements	15,3	0,4	9,2	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie	11,9	0	3,1	0
Troubles rénaux et urinaires				
Protéinurie	33,7	10,7	3,1	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dysphonie	31,4	1,1	5,3	0
Toux	23,8	0	17,6	0
Épistaxis	11,9	0	0,8	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	32,2	3,4	0,8	0
Éruption cutanée	18,8	0,4	1,5	0
Alopécie	12,3	0	5,3	0
Hyperkératose	6,9	0	1,5	0
Troubles vasculaires				
Hypertension ^e	72,8	44,4	16,0	3,8
Hémorragie ^{d,f}	34,9	1,5	18,3	3,1
Hypotension	8,8	1,5	2,3	0

^a Terme comprenant : stomatite aphteuse, stomatite, glossite, ulcération buccale, inflammation des muqueuses

^b Terme comprenant : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne épigastrique, douleur gastro-intestinale

^c Terme comprenant : douleur buccale, glossodynie, douleur oropharyngée

^d Chiffre comprenant des cas de manifestations mortelles

^e Terme comprenant : hypertension, crise hypertensive, élévation de la tension artérielle diastolique, élévation de la tension artérielle

^f Terme comprenant : épistaxis, hématurie, contusion, saignement gingival, hématochézie, hémorragie pulmonaire, hémorragie vaginale, hémorragie rectale, hématome, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie laryngée, pétéchies, hémorragie tumorale intracrânienne, AVC hémorragique, hémothorax, hémorragie splénique, hématurie, hémorragie conjonctivale, hémorragie oculaire, gastro-duodénite hémorragique, hématomèse, sensibilité accrue aux ecchymoses, rectite hémorragique, purpura, hématome rénal, hémorragie cutanée, hémorragies linéaires sous-unguéales

L'embolie pulmonaire a été un effet indésirable cliniquement important observé plus souvent chez les patients sous LENVIMA que chez les patients sous placebo, mais à une incidence inférieure à 5 % (3,1 % [comprenant les cas mortels] vs 1,5 %, respectivement).

Tableau 2 Incidence des effets indésirables graves survenus chez ≥ 1 % des patients traités par LENVIMA au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 24 mg n = 261	Placebo n = 131
Troubles gastro-intestinaux		
Déshydratation	2,7	0
Dysphagie	1,1	2,3
Vomissements	1,5	0
Troubles d'ordre général et complications au point d'administration		
Détérioration générale de l'état physique	2,7	0
Infection		
Pneumonie	3,8	2,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	1,1	3,8
Épanchement pleural malin	1,1	0,8
Troubles vasculaires		
Hypertension	3,4	0
Hypotension	1,5	0
Embolie pulmonaire	1,9	1,5

Électrocardiographie : Durant l'essai clinique de phase III portant sur le cancer différencié de la thyroïde, la proportion de sujets ayant eu des valeurs d'intervalle QT corrigé au moyen de la formule de Fridericia (QTcF) > 480 ms a été de 30/225 (11,5 %) pendant le traitement par LENVIMA et de 3/123 (2,3 %) pendant le traitement par le placebo.

La proportion de sujets ayant eu un intervalle PR > 220 ms a été de 27/251 (10,3 %) pendant le traitement par LENVIMA et de 5/125 (3,8 %) pendant le traitement par le placebo.

La proportion de sujets ayant eu une fréquence cardiaque < 50 battements par minute (bpm) a été de 28/252 (10,7 %) pendant le traitement par LENVIMA et de 2/128 (1,5 %) pendant le traitement par le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires et Surveillance et essais de laboratoire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie).

Tension artérielle : Le jour 1 du cycle 2 au cours de l'essai contrôlé par placebo sur le cancer différencié de la thyroïde, LENVIMA a été associé à des élévations moyennes statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de la tension artérielle systolique et diastolique ajustées en fonction du placebo de 12,4 mm Hg et de 9,0 mm Hg, respectivement, par rapport aux valeurs initiales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires et Surveillance et essais de laboratoire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie).

Effets indésirables graves et peu courants du médicament au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables graves énumérés ci-dessous ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 % au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde chez les patients affectés au hasard à un traitement par LENVIMA.

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie, neutropénie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : infarctus aigu du myocarde, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bloc de branche droit, arrêt cardiorespiratoire, sténose des artères coronaires, infarctus du myocarde, épanchement péricardique, hypertrophie ventriculaire droite

Troubles oculaires : thrombose veineuse rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale haute, fistule anale, colite, constipation, diarrhée, trouble gastro-intestinal fonctionnel, reflux gastro-œsophagien pathologique, occlusion intestinale, pancréatite, pneumatose intestinale, stomatite

Troubles d'ordre général et complications au point d'administration : asthénie, mort, trouble de la cicatrisation, défaillance multiviscérale, douleur thoracique d'origine non cardiaque, mort subite

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, mucocèle de la vésicule biliaire, perforation de la vésicule biliaire, insuffisance hépatique, dysfonctionnement hépatique, atteinte hépatique

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Infections et infestations : abcès sur un membre, abcès sur des tissus mous, appendicite, bactériémie, bronchite, abcès sur la paroi thoracique, sinusite chronique, diverticulite, érysipèle, gastroentérite, discite intervertébrale, infection pulmonaire, pneumonie nécrosante, pyélonéphrite, abcès testiculaire, urosepsie, infection de la plaie

Blessures, empoisonnement et complications dues aux interventions : fracture du fémur, fracture de la hanche, hématome rénal, pseudoanévrisme vasculaire, déhiscence de la plaie, suintement de la plaie

Examens : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines, hausse du taux sanguin de créatine-phosphokinase, hausse du taux sanguin d'acide urique, hausse du taux de lipase, baisse du nombre de plaquettes, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypercalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur osseuse, douleur thoracique d'origine musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, arthrose, douleur aux pieds et aux mains, fracture pathologique, rhabdomyolyse

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) :

adénocarcinome, hémorragie tumorale intracrânienne, évolution d'une tumeur maligne, douleur métastatique, plasmocytome

Troubles du système nerveux : ischémie cérébrale, AVC, étourdissements, épilepsie, AVC hémorragique, AVC ischémique, perte de conscience, encéphalopathie métabolique, monoparésie, parésie, maladie de Parkinson, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, paralysie postcritique, compression de la moelle épinière, syncope, paralysie des cordes vocales

Troubles psychiatriques : anxiété, état confusionnel

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, dysurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, altération de la fonction rénale, nécrose tubulaire rénale, rétention urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein : cystocèle, rectocèle, prolapsus utérin

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : insuffisance respiratoire aiguë, aspiration, bronchospasme, maladie pulmonaire obstructive chronique, dyspnée à l'effort, épistaxis, hypoxie, hémorragie laryngée, œdème laryngé, épanchement pleural, hémorragie pleurale, pneumonie par aspiration, pneumonite, toux productive, hémorragie pulmonaire, détresse respiratoire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème, éruption cutanée, ulcère cutané

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Le tableau 3 présente les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire décelées chez au moins 5 % des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et à une fréquence plus élevée dans le groupe LENVIMA que dans le groupe placebo au cours de la période à double insu de l'étude pivot de phase III SELECT.

Tableau 3 Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire décelées chez ≥ 5 % des patients et à une fréquence plus élevée dans le groupe LENVIMA^a que dans le groupe placebo au cours de l'essai pivot de phase III SELECT portant sur le cancer différencié de la thyroïde

Anomalie des résultats des épreuves de laboratoire	LENVIMA à 24 mg n = 261		Placebo n = 131	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Biologie				
Hausse de la créatininémie	87,0	2,7	80,2	0
Hyperglycémie	52,9	0,8	35,9	3,8
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	51,7	4,2	9,9	0
Hypoalbuminémie	49,4	1,9	17,6	0,8
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	49,0	4,6	11,5	0
Hypocalcémie	39,5	8,8	13,0	1,5
Hausse du taux de phosphatases alcalines	27,6	1,9	10,7	0,8
Hypernatrémie	24,9	0	13,0	0
Hypokaliémie	23,8	6,1	5,3	0,8
Hyponatrémie	21,5	5,0	10,7	3,8
Hypomagnésémie	20,3	1,5	2,3	0
Hypoglycémie	19,2	0	6,1	0
Hausse du taux de créatine-phosphokinase (CPK)	18,0	1,1	17,6	0
Hypertriglycémie	14,9	0	7,6	0
Hausse du taux de lipase	11,5	3,8	5,3	0,8
Hypophosphatémie	11,1	1,1	7,6	0,8
Hausse du taux sanguin de bilirubine	11,1	1,1	4,6	0
Hypercalcémie	11,1	0,8	5,3	0,8
Hypercholestérolémie	10,0	0,4	3,1	0
Hausse du taux sérique d'amylase	9,6	3,1	5,3	1,5
Hyperkaliémie	8,0	1,1	1,5	0,8

Hématologie				
Baisse du nombre de lymphocytes	36,8	8,0	33,6	7,6
Baisse du nombre de plaquettes	33,0	2,3	5,3	0
Baisse du nombre de leucocytes	29,9	1,5	20,6	0
Baisse du nombre de neutrophiles	17,2	1,5	13,0	0
Hausse du taux d'hémoglobine	14,9	0	1,5	0

^g Aggravation d'au moins 1 grade par rapport aux valeurs initiales

Effets indésirables chez les patients atteints d'un hypernéphrome

Les données décrites ci-dessous sont tirées de l'étude 205 de phase II où des patients atteints d'un hypernéphrome non résecable avancé ou métastatique ont été affectés de façon aléatoire (1:1:1) à un traitement par LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 51), par LENVIMA à 24 mg (n = 52) ou par l'évérolimus à 10 mg (n = 50), 1 fois par jour [voir *Études cliniques (14.2)*]. Ces données comprennent également les patients participant au volet d'augmentation de la dose (Ib) de l'étude qui ont reçu LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 11). La durée médiane du traitement a été de 8,1 mois dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 4,1 mois dans le groupe évérolimus. L'âge médian des 62 patients qui ont reçu LENVIMA + évérolimus durant l'étude Ib+II était de 61 ans; 71 % d'entre eux étaient des hommes et 98 % étaient de race blanche.

Les effets indésirables ayant touché le plus de patients (> 30 %) dans le groupe LENVIMA + évérolimus ont été, par ordre décroissant de fréquence, les suivants : diarrhée, fatigue, arthralgie/myalgie, diminution de l'appétit, vomissements, nausées, stomatite/inflammation de la muqueuse buccale, hypertension, œdème périphérique, toux, douleurs abdominales, dyspnée, éruption cutanée, perte de poids, hémorragies et protéinurie. Les effets indésirables graves signalés à la fréquence la plus élevée (≥ 5 %) ont été l'insuffisance rénale (11 %), la déshydratation (10 %), l'anémie (6 %), la thrombocytopenie (5 %), la diarrhée (5 %), les vomissements (5 %) et la dyspnée (5 %).

Durant l'étude portant sur l'hypernéphrome, les effets indésirables signalés chez plus de 15 % des sujets et à une fréquence d'au moins 10 % plus élevée dans le groupe LENVIMA + évérolimus que dans le groupe évérolimus en monothérapie ont été les suivants : hypothyroïdie (24 % vs 2 %), diarrhée (81 % vs 34 %), douleurs abdominales (37 % vs 8 %), nausées (45 % vs 16 %), douleur buccale (23 % vs 4 %), vomissements (48 % vs 12 %), fatigue (73 % vs 40 %), œdème périphérique (42 % vs 20 %), pyrexie (21 % vs 10 %), perte de poids (34 % vs 8 %), diminution de l'appétit (53 % vs 18 %), arthralgie/myalgie (55 % vs 32 %), douleur thoracique d'origine musculosquelettique (18 % vs 4 %), insomnie (16 % vs 2 %), protéinurie (31 % vs 14 %), dysphonie (18 % vs 4 %) et hypertension (42 % vs 10 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 signalés à une fréquence d'au moins 4 % plus élevée dans le groupe LENVIMA + évérolimus que dans le groupe évérolimus en monothérapie ont été les suivants : diarrhée (19 % vs 2 %), nausées (5 % vs 0 %), vomissements (7 % vs 0 %), fatigue (18 % vs 2 %), diminution de l'appétit (5 % vs 0 %), arthralgie/myalgie (5 % vs 0 %), protéinurie (8 % vs 2 %) et hypertension (13 % vs 2 %).

Des effets indésirables ont entraîné des réductions de dose ou l'interruption du traitement chez 89 % des patients qui recevaient LENVIMA + évérolimus et 54 % des patients qui recevaient l'évérolimus. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant mené à des réductions de la dose dans le groupe LENVIMA + évérolimus ont été la diarrhée (21 %), la fatigue (8 %), la thrombocytopénie (6 %), les vomissements (6 %), les nausées (5 %) et la protéinurie (5 %).

Le traitement a été abandonné en raison d'un effet indésirable chez 29 % des patients du groupe LENVIMA + évérolimus et 12 % des patients du groupe évérolimus. Les manifestations les plus fréquentes ayant mené à un arrêt du traitement dans le groupe LENVIMA + évérolimus ont été la protéinurie (4,8 %) et la thrombocytopénie (3,2 %).

Effets indésirables survenus lors des essais cliniques portant sur l'hypernéphrome

Tableau 4 Effets indésirables survenus chez > 15 % des patients du groupe LENVIMA + évérolimus – Étude 205 de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome				
	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62)		Évérolimus à 10 mg (n = 50)	
Classe par système et organe Terme privilégié	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie	24	0	2	0
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	16	0	18	0
Diarrhée	81	19	34	2
Dyspepsie/reflux gastro-œsophagien	21	0	12	0
Douleurs abdominales ^a	37	3	8	0
Nausées	45	5	16	0
Douleur buccale ^b	23	2	4	0
Stomatite/inflammation de la muqueuse buccale ^c	44	2	50	4
Vomissements	48	7	12	0
Troubles d'ordre général et complications au point d'administration				
Fatigue ^d	73	18	40	2
Œdème périphérique	42	2	20	0
Pyrexie/hausse de la température corporelle	21	2	10	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	53	5	18	0
Perte de poids	34	3	8	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie/myalgie ^e	55	5	32	0
Douleur thoracique d'origine musculosquelettique	18	2	4	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	19	2	10	2
Troubles psychiatriques				
Insomnie	16	2	2	0
Troubles rénaux et urinaires				
Protéinurie/présence de protéines dans l'urine	31	8	14	2
Épisode d'insuffisance rénale ^f	18	10	12	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	37	0	30	0

Tableau 4 Effets indésirables survenus chez > 15 % des patients du groupe LENVIMA + évérolimus – Étude 205 de phase Ib+II portant sur l’hypernéphrome				
	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62)		Évérolimus à 10 mg (n = 50)	
Classe par système et organe Terme privilégié	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Dysphonie	18	0	4	0
Dyspnée/dyspnée à l’effort	35	5	28	8
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^g	35	0	40	0
Troubles vasculaires				
Épisode hémorragique ^h	32	6	26	2
Hypertension/hausse de la tension artérielle	42	13	10	2

^a Terme comprenant : gêne abdominale, douleur gastro-intestinale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute

^b Terme comprenant : douleur gingivale, glossodynie, douleur oropharyngée

^c Terme comprenant : stomatite aphteuse, inflammation gingivale, glossite, ulcération buccale

^d Terme comprenant : asthénie, fatigue, léthargie, malaise

^e Terme comprenant : arthralgie, dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur musculosquelettique, myalgie

^f Terme comprenant : hausse de la créatininémie, hausse de l’urémie, diminution de la clairance rénale de la créatinine, néphropathie toxique, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale

^g Terme comprenant : érythème, rash érythémateux, rash génital, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash septique

^h Terme comprenant : diarrhée hémorragique, épistaxis, hémorragie gastrique, hémarthrose, hématome, hématurie, hémoptysie, hémorragie labiale, hématome rénal, hématocèle scrotale

Tableau 5 Incidence des effets indésirables graves survenus chez ≥ 4 % des patients – Étude 205 de phase Ib+II portant sur l’hypernéphrome

Classe par système et organe Terme privilégié	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 62)	Évérolimus à 10 mg (n = 50)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie	6,5	8
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	4,8	0
Vomissements	4,8	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Déshydratation	9,7	0
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale aiguë	8,1	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	4,8	4,0

Effets indésirables graves et peu courants du médicament au cours des essais cliniques (< 4 %)

Les effets indésirables graves énumérés ci-dessous ont été signalés à une fréquence inférieure à 4 % au cours de l'essai pivot de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome chez les patients affectés au hasard à un traitement par LENVIMA :

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie sidéroblastique, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, hémorragie gastrique, gastrite, hémorroïdes, iléus

Troubles d'ordre général et complications au point d'administration : asthénie, malaise thoracique, fatigue, détérioration générale de l'état physique, douleur, pyrexie

Troubles hépatobiliaires : cholangite, cholécystite

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Infections et infestations : appendicite, appendicite perforante, bronchopneumonie, cellulite, infection, infection pulmonaire, sepsie

Blessures, empoisonnement et complications dues aux interventions : dislocation articulaire

Examens : hausse du taux sanguin de bilirubine, hausse de la température corporelle, diminution de la fraction d'éjection, hausse du taux sanguin des D-dimères dérivés de la fibrine, hausse du taux de transaminases, baisse du nombre de leucocytes

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie, hémarthrose, douleur thoracique d'origine musculosquelettique

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : épanchement pleural malin

Troubles du système nerveux : hémorragie cérébrale, convulsions, somnolence

Troubles psychiatriques : anxiété, état confusionnel

Troubles rénaux et urinaires : protéinurie, altération de la fonction rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épanchement pleural, pneumonite, embolie pulmonaire

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur, thrombose veineuse

Électrocardiographie : Durant l'essai clinique de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome, la proportion de sujets ayant obtenu des seuils aberrants d'intervalle élevé à l'ECG se présentait comme suit :

- Intervalle QTc > 480 ms : 1/50 (2,0 %) dans le groupe évérolimus à 10 mg et 4/62 (6,5 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg
- Intervalle QTc > 500 ms : 0/50 dans le groupe évérolimus à 10 mg et 4/62 (6,5 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg
- Durée du complexe QRS > 110 ms : 7/50 (14,0 %) dans le groupe évérolimus à 10 mg et 19/62 (30,6/51) (31,4 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg
- Intervalle PR > 200 ms : 8/50 (16,0 %) dans le groupe évérolimus à 10 mg et 15/62 (24,2/51) (27,5 %) dans le groupe LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Tableau 6 Fréquence d'anomalie des résultats des épreuves de laboratoire^{a,b} – Essai de phase Ib+II portant sur l'hypernéphrome

Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg n = 62		Évérolimus à 10 mg n = 50	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Biologie				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	32 (51,6)	2 (3,2)	26 (52,0)	1 (2,0)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	29 (46,8)	2 (3,2)	13 (26,0)	0 (0,0)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	35 (56,5)	2 (3,2)	22 (44,0)	0 (0,0)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	3 (4,8)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse du taux de créatine kinase	32 (51,6)	2 (3,2)	22 (44,0)	2 (4,0)
Hypercholestérolémie	48 (77,4)	7 (11,3)	39 (78,0)	0 (0,0)
Hausse du taux de créatinine	56 (90,3)	1 (1,6)	40 (80,0)	1 (2,0)
Hypercalcémie	4 (6,5)	0 (0,0)	3 (6,0)	0 (0,0)
Hyperglycémie	42 (67,7)	2 (3,2)	34 (68,0)	8 (16,0)
Hyperkaliémie	20 (32,3)	4 (6,5)	10 (20,0)	1 (2,0)
Hypermagnésémie	17 (27,4)	0 (0,0)	7 (14,0)	0 (0,0)
Hypernatrémie	14 (22,6)	0 (0,0)	6 (12,0)	0 (0,0)
Hypertriglycéridémie	54 (87,1)	11 (17,7)	38 (76,0)	9 (18,0)
Hypoalbuminémie	25 (40,3)	0 (0,0)	13 (26,0)	0 (0,0)
Hypocalcémie	27 (43,5)	4 (6,5)	12 (24,0)	1 (2,0)
Hypoglycémie	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Hypokaliémie	21 (33,9)	4 (6,5)	6 (12,0)	1 (2,0)
Hypomagnésémie	12 (19,4)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatrémie	15 (24,2)	7 (11,3)	15 (30,0)	3 (6,0)
Hypophosphatémie	33 (53,2)	7 (11,3)	18 (36,0)	3 (6,0)
Hausse du taux de lipase	23 (37,1)	8 (12,9)	15 (30,0)	6 (12,0)
Hausse du taux de thyroïdostimuline (TSH)	39 (62,9)	S.O.	9 (18,0)	S.O. ^c
Hématologie				
Anémie	30 (48,4)	5 (8,1)	33 (66,0)	8 (16,0)
Hausse du taux d'hémoglobine	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de lymphocytes	26 (41,9)	6 (9,7)	19 (38,0)	10 (20,0)
Hausse du nombre de lymphocytes	3 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de neutrophiles	8 (12,9)	1 (1,6)	3 (6,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de plaquettes	25 (40,3)	3 (4,8)	20 (40,0)	0 (0,0)
Baisse du nombre de leucocytes	13 (21,0)	1 (1,6)	13 (26,0)	0 (0,0)

^a Aggravation d'au moins 1 grade par rapport aux valeurs initiales

^b Sujets ayant obtenu au moins un résultat aux épreuves de laboratoire après l'évaluation initiale

^c Sans objet, car il n'existe aucune classification CTCAE pour la hausse du taux de TSH

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de LENVIMA. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence avec fiabilité ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles rénaux et urinaires : syndrome néphrotique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumothorax

Troubles vasculaires : dissection aortique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le lenvatinib subit un métabolisme intensif et son élimination fait principalement intervenir les isoenzymes 3A du cytochrome P450 (CYP3A), l'aldéhyde oxydase et des processus non enzymatiques chez l'être humain.

Interactions médicament-médicament

Effet d'autres médicaments sur LENVIMA

Inhibiteurs et inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 : LENVIMA (lenvatinib) peut être administré en concomitance, sans modification de la dose, avec des inhibiteurs ou des inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

Inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (gp-P) : LENVIMA (lenvatinib) peut être administré en concomitance, sans modification de la dose, avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la gp-P.

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) : LENVIMA (lenvatinib) peut être administré en concomitance, sans modification de la dose, avec des inhibiteurs de la BCRP.

Agents qui augmentent le pH gastrique : Dans une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients recevant LENVIMA à des doses allant jusqu'à 24 mg, 1 fois par jour, les agents qui augmentent le pH gastrique (antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de la pompe à protons, antiacides) n'ont pas eu d'effet notable sur l'exposition au lenvatinib (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Effet de LENVIMA sur d'autres médicaments

Le lenvatinib n'est considéré ni comme un inducteur puissant ni comme un inhibiteur puissant des enzymes du cytochrome P450 ou des enzymes UGT.

Enzymes du cytochrome P450 : Le lenvatinib a légèrement augmenté l'activité enzymatique de l'isoenzyme CYP3A, mais n'a pas eu d'effet sur les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 et

CYP2C9. Le lenvatinib a exercé un effet inhibiteur sur l'isoenzyme CYP2C8 et de faibles effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A, et n'a eu pratiquement aucun effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP2A6 et CYP2E1.

Il n'existe aucune donnée qui permettrait d'exclure le risque que le lenvatinib soit un inducteur de la CYP3A4 ou de la gp-P dans le tube digestif. Le cas échéant, l'exposition aux substrats oraux de la CYP3A4/gp-P pourrait potentiellement être réduite. Il faut en tenir compte s'il est très important que les substrats oraux de la CYP3A4/gp-P administrés en concomitance conservent leur efficacité. Les substrats de l'isoenzyme CYP3A4 dont l'index thérapeutique étroit est connu (p. ex., astémizole, terféndine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot [ergotamine, dihydroergotamine]) doivent donc être administrés avec prudence aux patients recevant le lenvatinib.

Inhibiteurs et inducteurs des glucuronyltransférases (UGT) : Le lenvatinib a inhibé directement l'UGT1A1 et l'UGT1A4, mais n'a eu aucun ou presque aucun effet inhibiteur sur l'UGT1A6, l'UGT1A9 et l'UGT2B7. Les enzymes UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 n'ont pas été induites par le lenvatinib.

Transporteurs d'anions organiques (OAT), transporteurs de cations organiques (OCT) et pompe d'exportation des sels biliaires : Le lenvatinib a eu des effets inhibiteurs sur l'OAT1 et l'OAT3, l'OCT1 et l'OCT2, sur le polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1 et sur la pompe d'exportation des sels biliaires, mais a eu peu ou pas d'effet inhibiteur sur l'OATP1B3.

Interactions médicament-aliment

Le lenvatinib peut se prendre avec ou sans nourriture. Un repas hypercalorique riche en matières grasses a augmenté l'exposition (aire sous la courbe [ASC]) d'environ 5 % et réduit la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) de 5 %. Le délai d'obtention de la C_{\max} (T_{\max}) a été retardé de 2 heures, d'où un T_{\max} moyen de 4 heures. Le délai d'absorption a augmenté de 1 heure, et sa valeur moyenne a été de 1 heure.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre le médicament et les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies. Selon les transporteurs ou les enzymes métabolisant le médicament que l'herbe médicinale modifie, les précautions mentionnées ci-dessus pour le transporteur ou l'enzyme en cause doivent être prises.

Effets du médicament sur le mode de vie

Les interactions entre le médicament et le mode de vie n'ont pas été établies.

Médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR

LENVIMA entraîne une baisse de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires et Surveillance et essais de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie). Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation de LENVIMA en concomitance avec d'autres médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR, notamment les antiarythmiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les

glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes des récepteurs alpha₂-adrénergiques, les modulateurs du récepteur de la sphingosine-1 phosphate et les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc

L'utilisation concomitante de LENVIMA et de médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc est à éviter dans la mesure du possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires et Surveillance et essais de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES, Électrocardiographie, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie). Les médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, ceux qui figurent dans la liste ci-dessous. Les classes chimiques/pharmacologiques sont énumérées si certains, mais pas nécessairement la totalité, des agents qui en font partie ont été mis en cause dans un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou une torsade de pointes.

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone)
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone)
- antipsychotiques (p. ex., olanzapine, chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone)
- antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, agents tricycliques/tétracycliques [p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline])
- opioïdes (p. ex., méthadone)
- antibiotiques de la classe des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine, tacrolimus)
- antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- pentamidine
- antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine)
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- dompéridone
- antagonistes du récepteur 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., ondansétron)
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib, vandétanib)
- trioxyde d'arsenic
- inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex., vorinostat)
- agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol)

Médicaments qui modifient les électrolytes

Dans la mesure du possible, LENVIMA ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes, notamment les médicaments suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive de médicaments susceptibles d'interagir avec LENVIMA. Il faut consulter les sources d'information courantes concernant les médicaments nouvellement approuvés qui diminuent la fréquence cardiaque, allongent l'intervalle QT/QTc ou PR ou abaissent les taux d'électrolytes, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont récemment été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde

La dose quotidienne recommandée de LENVIMA (lenvatinib) est de 24 mg (2 capsules à 10 mg et 1 capsule à 4 mg) par voie orale 1 fois par jour. La dose quotidienne peut être modifiée au besoin selon le plan de prise en charge établissant la dose en fonction de la toxicité. Le traitement doit se poursuivre aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques.

Posologie recommandée chez les patients atteints d'un hypernéphrome

La dose quotidienne recommandée de LENVIMA (lenvatinib) est de 18 mg (1 capsule à 10 mg et 2 capsules à 4 mg) en association avec 5 mg d'évérolimus, par voie orale 1 fois par jour. La dose quotidienne peut être modifiée au besoin selon le plan de prise en charge établissant la dose en fonction de la toxicité. Le traitement doit se poursuivre aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques.

Modifications de la dose chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome

La prise en charge de certains effets indésirables peut exiger un arrêt temporaire du traitement par LENVIMA (voir le tableau 6 et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Lorsqu'un effet indésirable est résolu ou atténué, le traitement doit être repris à une dose réduite, comme l'indique le tableau 7 pour le cancer différencié de la thyroïde ou le tableau 8 pour l'hypernéphrome.

Tableau 7 Effets indésirables exigeant une modification de la dose de LENVIMA chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome

Effet indésirable	Grade CTCAE	Mesure	Réduction de la dose de LENVIMA et reprise du traitement
Hypertension	Grade 3 ¹	Interrompre	Régression au grade 0, 1 ou 2
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Dysfonctionnement cardiaque	Grade 3	Interrompre	Régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Thromboembolie artérielle	Tous les grades	Arrêter	Ne pas reprendre
Hépatotoxicité	Grade 3 ou 4	Interrompre OU arrêter	Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial
Insuffisance hépatique	Grade 3 ou 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Protéinurie	≥ 2 g/24 heures	Interrompre	Régression à moins de 2 g/24 h
Syndrome néphrotique	-----	Arrêter	Ne pas reprendre
Nausées, vomissements et diarrhée ²	Grade 3	Interrompre	Régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial
Vomissements et diarrhée ²	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale	Grade 3 ou 4	Interrompre OU arrêter	Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1 ou à l'état initial
Perforation gastro-intestinale	Tous les grades	Arrêter	Ne pas reprendre
Fistule	Grade 3 ou 4	Arrêter	Ne pas reprendre
Allongement de l'intervalle QTc	> 500 ms	Interrompre	Régression à moins de 480 ms ou à la valeur initiale
Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible	Tous les grades	Interrompre OU arrêter	Envisager de reprendre à une dose réduite s'il y a régression au grade 0 ou 1
Hémorragie	Grade 3	Interrompre	Régression au grade 0 ou 1
	Grade 4	Arrêter	Ne pas reprendre

^{1.} Grade 3 malgré un traitement antihypertenseur optimal

^{2.} En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer rapidement des mesures de prise en charge médicale. Cesser définitivement l'administration en cas de vomissements et de diarrhée de grade 4 malgré une prise en charge médicale.

Les autres effets indésirables doivent être pris en charge conformément aux directives indiquées au tableau 8 pour les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde et au tableau 9 pour les patients atteints d'un hypernéphrome. En raison de l'absence d'expérience clinique, il n'y a pas de recommandations sur la reprise du traitement après des effets indésirables cliniques de grade 4 qui se résolvent.

Tableau 8 Modifications de la dose de LENVIMA recommandées lors d'effets indésirables de grade 2 ou 3 persistants et intolérables ou d'anomalies de grade 4 des résultats des épreuves de laboratoire chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde^a

Effet indésirable	Prise en charge	Dose modifiée^b
Première occurrence	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	20 mg (2 capsules à 10 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Deuxième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	14 mg (1 capsule à 10 mg plus 1 capsule de 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Troisième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	10 mg (1 capsule à 10 mg) par voie orale, 1 fois par jour ^c

^a En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer des mesures de prise en charge médicale avant d'interrompre le traitement de LENVIMA ou d'en réduire la dose.

^b Procéder à des réductions successives, basées sur la dose précédente (24, 20 ou 14 mg par jour). Une fois qu'elle a été réduite, la dose ne doit pas être augmentée à nouveau.

^c Occurrence de l'effet indésirable qui a déjà nécessité une modification posologique ou d'un autre.

Tableau 9 Modifications de la dose de LENVIMA recommandées lors d'effets indésirables de grade 2 ou 3 persistants et intolérables ou d'anomalies de grade 4 des résultats des épreuves de laboratoire chez les patients atteints d'un hypernéphrome^a

Effet indésirable	Prise en charge	Dose modifiée^b
Première occurrence	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	14 mg (1 capsule à 10 mg et 1 capsule à 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Deuxième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	10 mg (1 capsule à 10 mg) par voie orale, 1 fois par jour
Troisième occurrence ^c	Interruption jusqu'à la régression au grade 0-1 ou à l'état initial	8 mg (2 capsules à 4 mg) par voie orale, 1 fois par jour

^a En cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée, instaurer des mesures de prise en charge médicale avant d'interrompre le traitement par LENVIMA ou d'en réduire la dose.

^b Procéder à des réductions successives, basées sur la dose précédente (18 mg, 14 mg, 10 mg ou 8 mg par jour). Une fois qu'elle a été réduite, la dose ne doit pas être augmentée à nouveau.

^c Occurrence de l'effet indésirable qui a déjà nécessité une modification posologique ou d'un autre.

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose basée sur la fonction hépatique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée de LENVIMA est de 14 mg (1 capsule de 10 mg et 1 capsule de 4 mg) pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde et de 10 mg pour le traitement de l'hypernéphrome, à prendre par voie orale 1 fois par jour dans les deux cas. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérabilité (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance rénale

Aucune modification de la dose basée sur la fonction rénale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 49 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min), la dose recommandée de LENVIMA est de 14 mg (1 capsule de 10 mg et 1 capsule de 4 mg) pour le traitement du cancer différencié de la thyroïde et de 10 mg pour le traitement de l'hypernéphrome, à prendre par voie orale 1 fois par jour dans les deux cas. D'autres modifications posologiques peuvent être nécessaires, selon la tolérabilité. Comme les patients atteints de néphropathie terminale n'ont pas fait l'objet d'études, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Race, âge et poids

La tolérabilité du lenvatinib semble être réduite chez les patients âgés de 75 ans ou plus, qui sont d'origine asiatique, qui présentent des affections concomitantes (telles que l'hypertension et l'insuffisance hépatique ou rénale) ou qui pèsent moins de 60 kg.

Modifications de la dose d'évérolimus recommandées

En vue d'une administration concomitante avec l'évérolimus, consulter la monographie du produit publiée par le fabricant afin d'obtenir les directives de modification posologique en cas d'effet toxique ainsi que d'autres renseignements importants concernant l'innocuité et les contre-indications. En cas d'effets toxiques considérés comme étant liés uniquement à l'évérolimus, cesser ou interrompre l'administration de ce dernier ou l'administrer un jour sur deux. En cas d'effets toxiques considérés comme étant liés à la fois à LENVIMA et à l'évérolimus, réduire d'abord la dose de LENVIMA puis celle de l'évérolimus.

Dose oubliée

Si une dose de LENVIMA (cancer différencié de la thyroïde) ou de LENVIMA + évérolimus (hypernéphrome) est oubliée et ne peut être prise dans les 12 heures suivantes, elle doit être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle de son administration.

Administration

LENVIMA (cancer différencié de la thyroïde) et LENVIMA + évérolimus (hypernéphrome) doivent être pris à la même heure tous les jours, avec ou sans nourriture. Les capsules LENVIMA doivent être avalées entières avec de l'eau.

SURDOSAGE

Des cas de surdose de lenvatinib ont été signalés, dont l'administration unique de 144 mg, soit 6 ou 8 fois la dose quotidienne recommandée chez les patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome, respectivement. Certains de ces cas ont été associés à des effets indésirables qui concordent avec le profil d'innocuité connu du lenvatinib, et d'autres n'ont donné lieu à aucun effet indésirable.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour une surdose de lenvatinib. En cas de surdose présumée, il faut interrompre le traitement par le lenvatinib et instaurer des soins de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le lenvatinib est un inhibiteur de multiples récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement l'activité kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) 1 (FLT1), 2 (KDR) et 3 (FLT4), ainsi que d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogènes, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) 1, 2, 3 et 4, le récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR α) et les récepteurs KIT et RET. Lors d'études portant sur l'association de lenvatinib et d'évérolimus dans des modèles non cliniques, un accroissement de l'activité antiangiogène et antitumorale a été observé.

Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie : Une étude croisée à 3 groupes et à 3 traitements, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif, a été effectuée chez des sujets en santé (n = 52) dans le but d'évaluer les effets électrocardiographiques possibles de LENVIMA administré à une dose unique 32 mg. Les données de l'ECG ont été recueillies 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 et 24 heures après l'administration de la dose.

LENVIMA a abaissé la fréquence cardiaque, qui a diminué à tous les points d'évaluation dans la période de 1 à 24 heures suivant l'administration. La différence moyenne maximale par rapport au placebo a été de -8,09 bpm (IC à 90 % : -9,554 à -6,64) après 12 heures. La proportion de sujets dont la diminution de la fréquence cardiaque a donné lieu à des valeurs aberrantes

< 50 bpm a été plus élevée dans le groupe LENVIMA (41,2 %) que dans le groupe placebo (16,0 %).

LENVIMA a entraîné de légères différences moyennes négatives de l'intervalle QTcF par rapport au placebo dans la période de 1 à 12 heures suivant l'administration, inclusivement, la valeur de zéro étant exclue des IC à 90 %. La différence moyenne maximale par rapport au placebo a été de -5,72 ms (IC à 90 % : -7,76 à -3,69) après 6 heures. Un allongement de l'intervalle QTc a été observé, toutefois, pendant le traitement par LENVIMA après l'atteinte de l'état d'équilibre au cours de l'essai clinique de phase III sur le cancer différencié de la thyroïde. Un allongement de l'intervalle QTc a aussi été observé au cours de l'essai clinique de phase II portant sur l'hypernéphrome (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Une dose unique de 32 mg de LENVIMA a provoqué un retard de la conduction auriculo-ventriculaire. L'intervalle PR s'est allongé dans la période de 1 à 24 heures suivant l'administration. La différence moyenne maximale par rapport au placebo a été de 8,45 ms (IC à 90 % : 5,96 à 10,94) après 5 heures.

Les données sur la tension artérielle ont été recueillies avant l'administration de la dose ainsi que 2, 4, 6 et 8 heures plus tard. Dans la période de 2 à 8 heures suivant l'administration de la dose, le traitement par LENVIMA à 32 mg a été associé à un effet hypertenseur statistiquement significatif. Les élévations moyennes maximales à partir de la valeur initiale ont été de 8,3 mm Hg (IC à 90 % : 6,1 à 10,5) pour la tension artérielle systolique et de 8,6 mm Hg (IC à 90 % : 6,9 à 10,4) pour la tension artérielle diastolique, toutes deux mesurées après 8 heures (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires et Surveillance et essais de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Pharmacocinétique

Absorption : Le lenvatinib est rapidement absorbé après son administration par voie orale, le T_{max} étant généralement observé après 1 à 4 heures. La nourriture ne modifie pas le degré d'absorption, mais ralentit la vitesse d'absorption. Lorsque le lenvatinib est administré avec de la nourriture à des sujets en santé, l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales est différée de 2 heures (2 à 4 heures). La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée chez l'humain; toutefois, des données issues d'une étude de bilan massique semblent indiquer qu'elle est de l'ordre de 85 %. Le lenvatinib a présenté une bonne biodisponibilité orale chez les chiens (70,4 %) et les singes (78,4 %).

Proportionnalité et accumulation des doses : Chez des patients atteints de tumeurs solides ayant reçu des doses uniques et multiples de lenvatinib 1 fois par jour, l'exposition au lenvatinib (C_{max} et ASC) a augmenté de façon directement proportionnelle à la dose administrée pour la gamme posologique de 3,2 à 32 mg 1 fois par jour. L'accumulation de lenvatinib a été minimale à l'état d'équilibre. Pour cette gamme posologique, l'indice d'accumulation médian (R_{ac}) s'est situé entre 0,96 (20 mg) et 1,54 (6,4 mg).

Distribution : *In vitro*, le lenvatinib affiche un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines variant entre 98 et 99 % (0,3 à 30 µg/mL, mésylate). Il se lie principalement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l'alpha₁-glycoprotéine acide et à la gammaglobuline.

In vitro, le rapport des concentrations sanguines/plasmatiques du lenvatinib a oscillé entre 0,589 et 0,608 (0,1 à 10 µg/mL, mésylate).

Le lenvatinib est un substrat pour la gp-P et la BCRP. Le lenvatinib n'est pas un substrat pour l'OAT1, l'OAT3, l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT1 et l'OCT2, ni pour la pompe d'exportation des sels biliaires.

Chez les patients, le volume de distribution apparent médian (V_z/F) de la première dose a été de 50,5 à 92 L, étant généralement constant pour toute la gamme posologique de 3,2 à 32 mg. Le volume de distribution apparent médian analogue à l'état d'équilibre (V_z/F_{eq}), qui était aussi généralement constant, s'est situé entre 43,2 et 121 L.

Métabolisme : Les principales voies métaboliques établies chez l'humain sont l'oxydation par l'aldéhyde oxydase, la déméthylation par l'intermédiaire de la CYP3A4, la conjugaison du glutathion (GSH) avec élimination du groupe *O*-aryle (fraction chlorobenzyle) et des combinaisons de ces voies. D'autres biotransformations prennent ensuite place (p. ex., glucuronidation, hydrolyse de la fraction glutathion, dégradation de la fraction cystéine et réarrangement intramoléculaire des conjugués cystéinylglycine et cystéine avec dimérisation subséquente).

In vitro, la CYP3A4 a été l'isoforme prédominante (> 80 %) dans le métabolisme du lenvatinib médié par le cytochrome P450. *In vivo*, un inducteur et un inhibiteur de la CYP3A4 (rifampine et kétoconazole, respectivement) ont eu peu d'effet sur l'exposition au lenvatinib.

Dans les microsomes hépatiques humains, la forme déméthylée du lenvatinib (M2) a été définie comme le principal métabolite. Les métabolites majeurs trouvés dans les fèces humaines, M2' et M3', sont formés à partir de M2 et du lenvatinib, respectivement, sous l'action de l'aldéhyde oxydase.

Dans certains échantillons de plasma recueillis pendant une période d'au plus 24 heures après l'administration, 97 % de la radioactivité observée dans des radiochromatogrammes plasmatiques provenait du lenvatinib et 2,5 %, du métabolite M2. D'après l'ASC_{0-inf}, le lenvatinib représentait 60 % et 64 % de la radioactivité totale dans le plasma et le sang, respectivement.

Excrétion : Les concentrations plasmatiques ont diminué de façon bi-exponentielle après l'atteinte de la C_{max}. La demi-vie d'élimination terminale du lenvatinib est d'environ 28 heures.

Après l'administration de lenvatinib radiomarqué à 6 sujets atteints de tumeurs solides, environ deux tiers et un quart de la substance radiomarquée ont été retrouvés dans les fèces et l'urine, respectivement. La dose radioactive a été excrétée sous forme de métabolites M2, M2' et M3' dans des proportions totales de 4,4 %, de 11 % et de 17 %, respectivement, et 2,9 % de la dose a été éliminée sous forme de lenvatinib.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Il n'y a pas eu d'études visant à évaluer la pharmacocinétique du lenvatinib chez les enfants.

Gériatrie : D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients prenant le lenvatinib à des doses univoitidiennes d'au plus 24 mg, l'âge n'a pas eu d'effets notables sur la clairance après administration par voie orale.

Sexe : D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients prenant le lenvatinib à des doses univoitidiennes d'au plus 24 mg, le sexe n'a pas eu d'effets notables sur la clairance apparente après administration par voie orale.

Race : D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients prenant le lenvatinib à des doses univoitidiennes d'au plus 24 mg, la race (sujets japonais vs autres, sujets blancs vs autres) n'a pas eu d'effets notables sur la clairance après administration par voie orale.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du lenvatinib après l'administration d'une dose unique de 10 mg a été évaluée chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh, respectivement). Une dose de 5 mg a été évaluée chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Une dose de 10 mg a été administrée à 8 sujets témoins en santé, démographiquement appariés.

La demi-vie médiane a été similaire chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, ainsi que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale, et a varié de 26 à 31 heures.

Le pourcentage de la dose de lenvatinib excrété dans l'urine a été faible (< 2,16 %) dans toutes les cohortes de traitement.

L'exposition au lenvatinib, basée sur les données de l' ASC_{0-inf} , a été de 119 %, de 107 % et de 180 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement, par rapport à celle mesurée chez les patients ayant une fonction hépatique normale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du lenvatinib après l'administration d'une dose unique de 24 mg a été évaluée chez 18 sujets (6/6/6) atteints respectivement d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min), modérée (ClCr de 30 à 49 mL/min) ou grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) et comparée à celle de 8 sujets témoins en santé (ClCr \geq 81 mL/min), démographiquement appariés. Les sujets atteints d'une néphropathie terminale n'ont pas été étudiés. Les estimations de l'exposition ajustée selon la dose de lenvatinib (ASC_{0-inf}) ont été de 101 %, de 90 % et de 122 %, respectivement, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave par rapport à la valeur observée chez les patients ayant une fonction rénale normale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

LENVIMA (lenvatinib) doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être jeté conformément aux exigences locales.

Ne pas ouvrir la capsule. Éviter de répéter l'exposition au contenu de la capsule.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsule dure de 4 mg : capsule dure d'hypromellose contenant 4 mg de lenvatinib sous forme de mésylate de lenvatinib, à corps jaunâtre-rouge et à coiffe jaunâtre-rouge, d'une longueur d'environ 14,3 mm, avec marquage à l'encre noire des mentions « € » sur la coiffe et « LENV 4 mg » sur le corps.

Capsule dure de 10 mg : capsule dure d'hypromellose contenant 10 mg de lenvatinib sous forme de mésylate de lenvatinib, à corps jaune et à coiffe jaunâtre-rouge, d'une longueur d'environ 14,3 mm, avec marquage à l'encre noire des mentions « € » sur la coiffe et « LENV 10 mg » sur le corps.

Ingrédients non médicinaux : carbonate de calcium, mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible substitution, talc. Capsules : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). Encre d'impression : gomme laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium et propylèneglycol.

Conditionnement : Les capsules LENVIMA (lenvatinib) sont offertes en plaquettes alvéolées de PA/aluminium/PVC à opercules d'aluminium enfonçables, dans les configurations suivantes d'emballage favorisant l'observance :

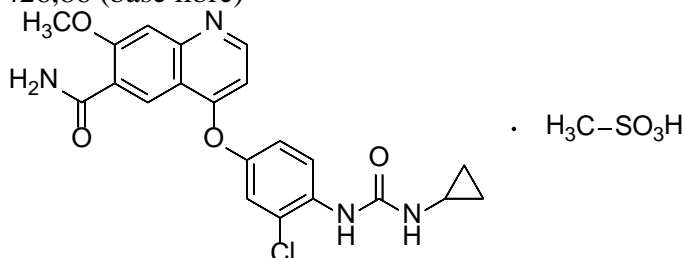
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 24 mg (chaque plaquette de 5 jours contient dix capsules à 10 mg et cinq capsules à 4 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 20 mg (chaque plaquette de 5 jours contient dix capsules à 10 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 18 mg (chaque plaquette de 5 jours contient cinq capsules à 10 mg et dix capsules à 4 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 14 mg (chaque plaquette de 5 jours contient cinq capsules à 10 mg et cinq capsules à 4 mg);
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 10 mg (chaque plaquette de 5 jours contient cinq capsules à 10 mg).
- boîte contenant 6 plaquettes alvéolées de doses quotidiennes de 8 mg (chaque plaquette de 5 jours contient dix capsules à 4 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Mésylate de lenvatinib
Nom chimique :	4-[3-chloro-4-(N'-cyclopropyluréido)phénoxy]-7-méthoxyquinoline-6-carboxamide méthanesulfonate
Code de la société :	E7080
Formule moléculaire :	$C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$
Masse moléculaire :	522,96 (mésylate) 426,86 (base libre)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Apparence : poudre blanche
	Solubilité : Le mésylate de lenvatinib est peu soluble dans l'acide acétique et légèrement soluble dans l'eau. Dans des solutions aqueuses, le mésylate de lenvatinib est très légèrement soluble dans une solution d'acide chlorhydrique à 0,1 mol/L, et pratiquement insoluble dans un tampon de Britton-Robinson (pH de 3 à 11).
	pK_a : 5,05
	Coefficient de partage : constante de partage (log P [octanol/eau] : 3,30)
	Point de fusion : 221 à 224 °C

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité cliniques de LENVIMA ont été étudiées chez des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde ou d'un hypernéphrome.

Cancer différencié de la thyroïde

Un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo, a été mené chez 392 patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif chez qui des signes radiographiques d'évolution de la maladie avaient été décelés dans les 12 mois (fenêtre d'un mois de plus) précédant la répartition aléatoire. Une maladie réfractaire à l'iode radioactif était définie par la présence d'au moins une lésion mesurable et de l'un des critères suivants : absence de fixation de l'iode à la scintigraphie ou fixation de l'iode et

évolution dans les 12 mois suivant un traitement par l'iode radioactif, ou activité cumulative de l'iode radioactif supérieure à 600 mCi ou à 22 GBq, la dernière dose ayant été administrée au moins 6 mois avant l'admission à l'étude. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la région géographique (Europe, Amérique du Nord et Autre), le traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (0 ou 1 traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR) et l'âge (≤ 65 ans ou > 65 ans). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans évolution, déterminée par un examen radiologique indépendant fait à l'insu, à l'aide des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse global et la survie globale. Les patients du groupe placebo pouvaient recevoir un traitement par LENVIMA (lenvatinib) après une évolution confirmée de la maladie.

Les patients admissibles ayant une maladie mesurable selon les critères RECIST 1,1 ont été affectés au hasard, selon un rapport 2:1, à un traitement par LENVIMA à 24 mg 1 fois par jour ($n = 261$) ou à un placebo ($n = 131$). Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. Des 392 patients affectés à un traitement, 23,7 % avaient reçu 1 traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR. Sur le plan histologique, 66,1 % avaient un diagnostic confirmé de cancer papillaire de la thyroïde et 33,9 % avaient un cancer folliculaire de la thyroïde, ce qui comprenait des formes à cellules de Hürthle (14,8 %) et des formes à cellules claires (3,8 %). La quasi-totalité (99 %) des patients étaient atteints d'un cancer métastatique : 89,3 % avaient des métastases aux poumons, 51,5 % aux ganglions lymphatiques, 38,8 % aux os, 18,1 % au foie et 4,1 % au cerveau. L'activité cumulative médiane de l'iode radioactif administré avant le début de l'étude était de 350 mCi (12,95 GBq).

L'exposition à la dose de 24 mg (97,6 années-sujets) a été plus forte qu'avec toute autre dose.

Une prolongation de la survie sans évolution a été démontrée de façon statistiquement significative chez les patients traités par LENVIMA par rapport aux patients du groupe placebo ($p < 0,0001$). L'effet positif sur la survie sans évolution a été similaire dans les sous-groupes ayant reçu ou non un traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR. Par ailleurs, l'effet positif sur la survie sans évolution a été observé dans l'ensemble des sous-groupes établis selon l'âge, le sexe, la race, le sous-type histologique et la région géographique. Chez 70,4 % des sujets qui ont obtenu une réponse complète ou partielle, celle-ci s'est produite après 30 jours ou moins de traitement par la dose de 24 mg de LENVIMA. Après une évolution de la maladie confirmée par un examen indépendant, 109 (83 %) des patients affectés au placebo sont passés au traitement en mode ouvert par LENVIMA.

Tableau 10 Résultats sur l'efficacité (cancer différencié de la thyroïde)

	LENVIMA n = 261	Placebo n = 131
Survie sans évolution^a		
Nombre de cas d'évolution ou de mortalité (%)	107 (41)	113 (86,3)
Survie sans évolution médiane, en mois (IC à 95 %)	18,3 (15,1 à NE)	3,6 (2,2 à 3,7)
Rapport des risques instantanés (IC à 99 %) ^{b,c}	0,21 (0,14 à 0,31)	
Valeur p^b	< 0,0001	
<hr/>		
Patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (%)	195 (74,7)	104 (79,4)

Tableau 10 Résultats sur l'efficacité (cancer différencié de la thyroïde)

	LENVIMA n = 261	Placebo n = 131
Nombre de cas d'évolution ou de mortalité	76	88
Survie sans évolution médiane, en mois (IC à 95 %)	18,7 (16,4 à NE)	3,6 (2,1 à 5,3)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^{b,c}	0,20 (0,14 à 0,27)	
Patients ayant reçu 1 traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (%)		
Nombre de cas d'évolution ou de mortalité	66 (25,3)	27 (20,6)
Survie sans évolution médiane, en mois (IC à 95 %)	15,1 (8,8 à NE)	3,6 (1,9 à 3,7)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^{b,c}	0,22 (0,12 à 0,41)	
Taux de réponse global^a		
Nombre de réponses objectives (%)	169 (64,8)	2 (1,5)
(IC à 95 %)	(59,0 à 70,5)	(0,0 à 3,6)
Nombre de réponses complètes (%)	4 (1,5)	0
Nombre de réponses partielles (%)	165 (63,2)	2 (1,5)
Survie globale		
Nombre de cas de mortalité (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Survie globale médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (22,0 à NE)	NE (20,3 à NE)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^{b,d}	0,73 (0,50 à 1,07)	
Valeur $p^{\text{b,d}}$	0,1032	

^a Examen radiologique indépendant

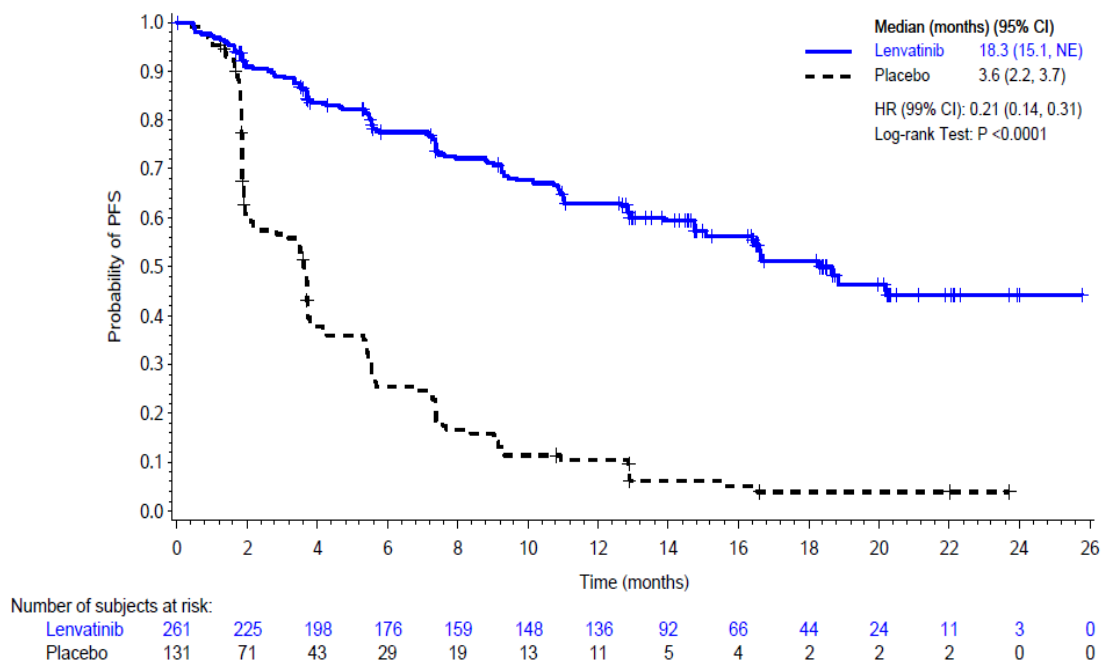
^b Stratification par région (Europe vs Amérique du Nord vs Autre), groupe d'âge (≤ 65 ans vs > 65 ans) et par traitement antérieur ciblant le VEGF/VEGFR (0 vs 1)

^c Estimation par un modèle des risques proportionnels de Cox

^d Sans ajustement pour l'effet de permutation

NE = non estimable

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans évolution (cancer différencié de la thyroïde)



Median (months) (95 % CI)	Médiane (mois) (IC à 95 %)
Lenvatinib 18.3 (15.1, NE)	Lenvatinib 18,3 (15,1 à NE)
Placebo 3.6 (2.2, 3.7)	Placebo 3,6 (2,2 à 3,7)
HR (99 % CI): 0.21 (0.14, 0.31)	RRI (IC à 99 %) : 0,21 (0,14 à 0,31)
Log-rank Test: P < 0.0001	Test de Mantel-Haenzel : $p < 0,0001$
Probability of PFS	Probabilité de SSÉ
1.0 0.9 0.8 0.7 0.6 0.5 0.4 0.3 0.2 0.1	1,0 0,9 0,8 0,7 0,6 0,5 0,4 0,3 0,2 0,1
Time (months)	Temps (mois)
Number of subjects at risk:	Nombre de sujets à risque :

Hypernéphrome

Un essai multicentrique ouvert à répartition aléatoire a été mené en vue de déterminer l'innocuité et l'efficacité du lenvatinib administré seul ou en association avec l'évérolimus chez des sujets atteints d'un hypernéphrome non résécable avancé ou métastatique. L'étude comportait un volet de détermination de la dose de phase Ib et un volet de phase II. La phase Ib comprenait des patients qui recevaient l'association LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg. La phase II comptait en tout 153 patients atteints d'un hypernéphrome non résécable avancé ou métastatique qui avaient reçu un traitement antérieur ciblant le VEGF. Au total, 62 patients ont reçu l'association de LENVIMA et d'évérolimus à la dose recommandée. Les patients devaient notamment avoir obtenu une confirmation histologique d'hypernéphrome à cellules claires prédominantes, avoir montré des signes radiographiques d'évolution de la maladie selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*), version 1.1, avoir reçu un traitement antérieur ciblant le VEGF et avoir un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative*

Oncology Group) de 0 ou 1.

Les patients ont été affectés aléatoirement, dans un rapport de 1:1:1, à l'un des trois groupes, à savoir : LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg, LENVIMA à 24 mg ou évérolimus à 10 mg. Ils ont été stratifiés en fonction du taux d'hémoglobine (≤ 13 g/dL vs > 13 g/dL chez les hommes et $\leq 11,5$ g/dL vs $> 11,5$ g/dL chez les femmes) et de la calcémie corrigée (≥ 10 mg/dL vs < 10 mg/dL).

L'âge médian des 101 patients affectés aléatoirement au groupe LENVIMA + évérolimus ou au groupe évérolimus en monothérapie était de 60 ans; 72 % étaient des hommes, 31 % avaient plus de 65 ans et 96 % étaient de race blanche. Des métastases étaient présentes chez 95 % des patients, et 5 % étaient atteints de la maladie à un stade avancé ne se prêtant pas à une résection. Tous les patients affichaient au départ un indice fonctionnel ECOG de 0 (54 %) ou de 1 (46 %); leur distribution étant similaire dans les deux groupes de traitement. D'après la classification pronostique MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), la répartition des patients selon un pronostic bon, intermédiaire et mauvais était respectivement de 24 %, 37 % et 39 % dans le groupe LENVIMA + évérolimus, et de 24 %, 38 % et 38 % dans le groupe évérolimus. Le délai médian entre le diagnostic et la première dose a été de 32 mois dans le groupe LENVIMA + évérolimus et de 26 mois dans le groupe évérolimus. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du VEGF, dont 65 % par le sunitinib, 23 % par le pazopanib, 4 % par le tivozanib, 3 % par le bévécizumab, 2 % par le sorafénib et 2 % par l'axatinib.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie sans évolution évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST, version 1.1. Les résultats de l'étude 205 de phase II portant sur l'hypernéphrome pour ce qui est de l'efficacité sont résumés au tableau 10 et aux figures 2 et 3.

L'efficacité du traitement associatif à améliorer la survie sans évolution a été corroborée par un examen rétrospectif indépendant des clichés d'imagerie à l'insu.

Tableau 11 Résultats sur l'efficacité (hypernéphrome)

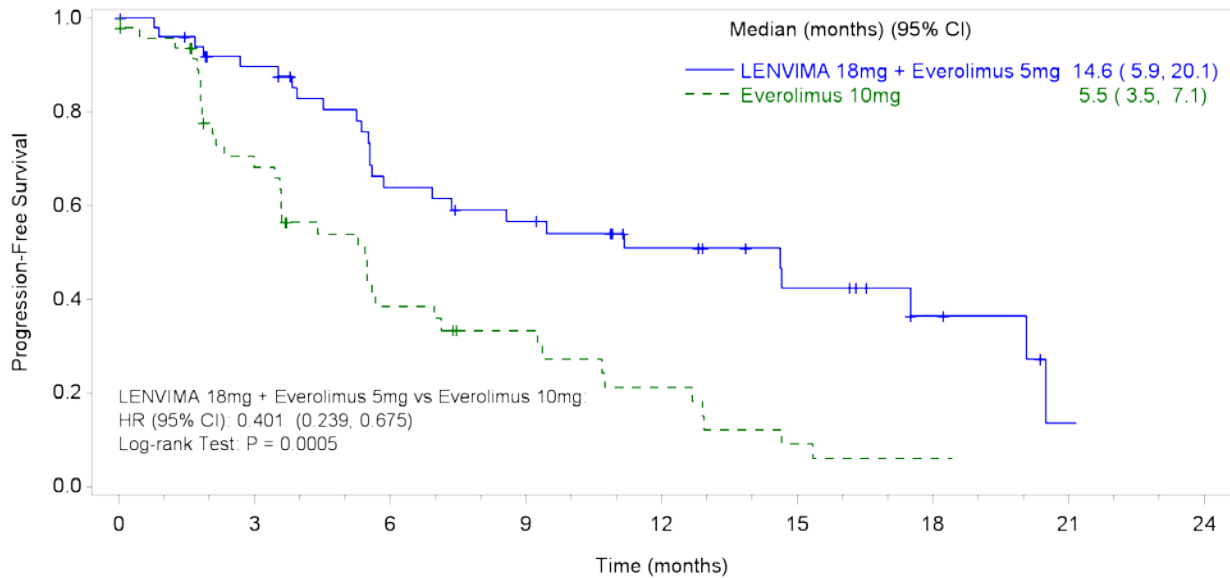
	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 51)	Évérolimus à 10 mg (n = 50)
Survie sans évolution (SSÉ)^a		
Nombre de cas, n (%)	26 (51)	37 (74)
Évolution de la maladie	21 (41)	35 (70)
Mortalité	5 (10)	2 (4)
SSÉ médiane en mois (IC à 95 %)	14,6 (5,9 à 20,1)	5,5 (3,5 à 7,1)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b	0,40 (0,24 à 0,68)	
LENVIMA + évérolimus vs évérolimus		
Valeur p	0,0005	-
LENVIMA + évérolimus vs évérolimus		
Survie globale (SG)		
Nombre de cas de mortalité (%)	19 (37)	26 (52)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	25,5 (20,8 à 25,5)	17,5 (11,8 à NE)

Tableau 11 Résultats sur l'efficacité (hypernéphrome)

	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg (n = 51)	Évérolimus à 10 mg (n = 50)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^b LENVIMA + évérolimus vs évérolimus	0,55 (0,30 à 1,01)	-
Valeur <i>p</i> LENVIMA + évérolimus vs évérolimus	0,0623	-
Taux de réponse objective		
Taux de réponse objective (%)	22 (43)	3 (6)
Nombre de réponses complètes (%)	1 (2)	0
Nombre de réponses partielles (%)	21 (41)	3 (6)
Nombre de cas de maladie stable (%)	21 (41)	31 (62)
Nombre de cas d'évolution de la maladie (%)	2 (4)	12 (24)
Durée médiane de la réponse en mois (IC à 95 %)	13,0 (3,7 à NE)	8,5 (7,5 à 9,4)
<p>Évaluation de la tumeur selon les critères RECIST, version 1.1. Date limite de collecte des données = 13 juin 2014</p> <p>Les pourcentages ont été calculés en fonction du nombre total de sujets dans l'ensemble d'analyse intégral à l'intérieur du groupe de traitement en question.</p> <p>IC = intervalle de confiance, NE = non estimable</p> <p>^a Les estimations ponctuelles ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et les IC à 95 % ont été calculés selon la formule de Greenwood par une transformation logarithmique.</p> <p>^b Le rapport des risques instantanés stratifié est calculé à partir du 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 manifestations liées.</p>		

**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans évolution
(Évaluation par l'investigateur – Hypernéphrome)**

Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival
(Investigator Assessment - RCC)



Number of Subjects at risk:

L(18mg) + E(5mg) 51 41 27 23 16 10 5 1 0

E(10mg) 50 29 15 11 7 3 1 0
L(18mg) + E(5mg)=LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg; E(10mg)=Everolimus 10mg.

Hazard ratio is based on a stratified Cox regression model including treatment as a factor and hemoglobin and corrected serum calcium as strata. The Efron method was used for correction for tied events.

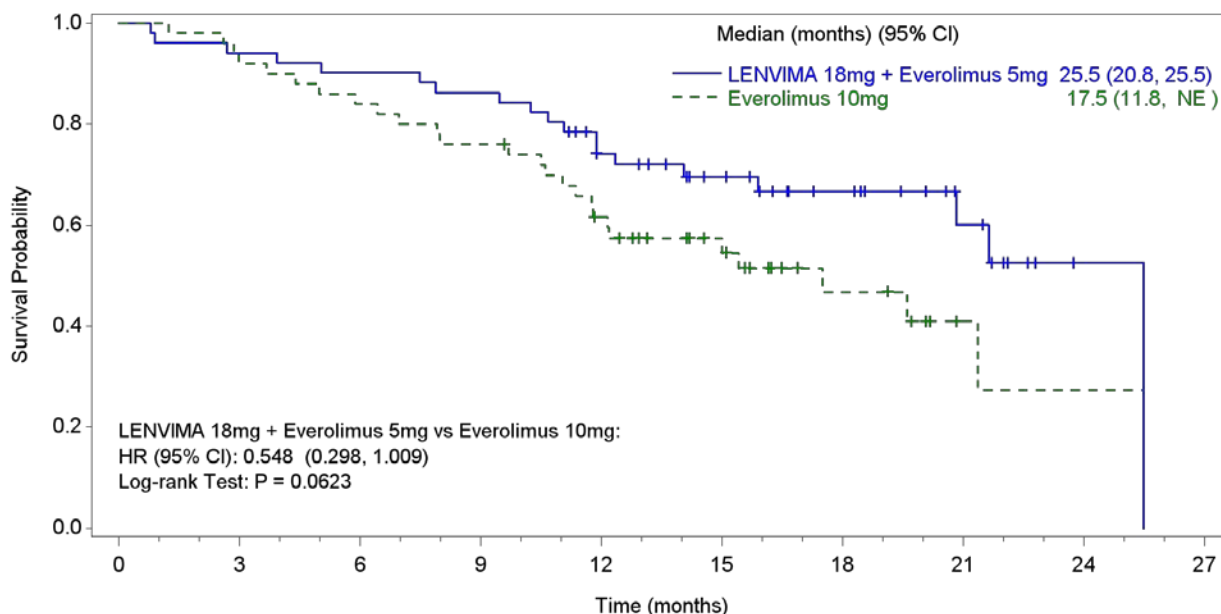
Median survival is based on Kaplan-Meier method and 95% confidence interval is based on the Greenwood Formula using log-log transformation. Data Cutoff Date: 13JUN2014

Median (months) (95 % CI)	Médiane (mois) (IC à 95 %)
LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg 14.6 (5.9, 20.1)	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg 14,6 (5,9 à 20,1)
Everolimus 10mg 5.5 (3.5, 7.1)	Évérolimus à 10 mg 5,5 (3,5 à 7,1)
LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg vs Everolimus 10mg	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg vs évérolimus à 10 mg
HR (95 % CI): 0.401 (0.239, 0.675)	RRI (IC à 95 %) : 0,401 (0,239 à 0,675)
Log-rank Test: P = 0.0005	Test de Mantel-Haenzel : p = 0,0005
Progression-Free Survival 0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0	Survie sans évolution 0,0 0,2 0,4 0,6 0,8 1,0
Time (months)	Temps (mois)
Number of subjects at risk:	Nombre de sujets à risque :
L(18mg) + E(5mg) E(10mg)	L (18 mg) + E (5 mg) E (10 mg)
L(18mg) + E(5mg)=LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg; E(10mg)=Everolimus 10mg.	L (18 mg) + E (5 mg) = LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg; E (10 mg) = évérolimus à 10 mg.
Hazard ratio is based on a stratified Cox regression	Le rapport des risques instantanés est calculé à

model including treatment as a factor and hemoglobin and corrected serum calcium as strata.	partir du modèle de régression de Cox stratifié incluant le traitement comme covariable, et le taux d'hémoglobine et la calcémie corrigée comme facteurs de stratification.
The Efron method was used for correction for tied events.	La méthode d'Efron a été utilisée pour la correction des manifestations liées.
Median survival rate is based on Kaplan-Meier method and 95% confidence interval is based on the Greenwood Formula using log-log transformation.	Le taux de survie médian a été obtenu par la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95 % a été calculé selon la formule de Greenwood par une transformation logarithmique.
Data Cutoff Date: 13JUN2014	Date limite de collecte des données : 13 juin 2014

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Hypernéphrome)

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (RCC)



Number of Subjects at risk:

L(18mg) + E(5mg)	51	48	46	44	34	26	18	9	1	0
E(10mg)	50	46	42	38	29	20	10	3	1	0

L(18mg) + E(5mg)=LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg; E(10mg)=Everolimus 10mg.

Hazard ratio is based on a stratified Cox regression model including treatment as a factor and hemoglobin and corrected serum calcium as strata.

The Efron method was used for correction for tied events.

Median survival is based on Kaplan-Meier method and 95% confidence interval is based on the Greenwood Formula using log-log transformation.

Data Cutoff Date: 13JUN2014

Median (months) (95 % CI)	Médiane (mois) (IC à 95 %)
LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg 25.5 (20.8, 25.5)	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg 25,5 (20,8 à 25,5)
Everolimus 10mg 17.5 (11.8, NE)	Évérolimus à 10 mg 17,5 (11,8 à NE)
LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg vs Everolimus 10mg	LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg vs évérolimus à 10 mg
HR (95 % CI): 0.548 (0.298, 1.009)	RRI (IC à 95 %) : 0,548 (0,298 à 1,009)
Log-rank Test: P = 0.0623	Test de Mantel-Haenzel : p = 0,0623
Survival Probability 0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0	Probabilité de survie 0,0 0,2 0,4 0,6 0,8 1,0
Time (months)	Temps (mois)
Number of subjects at risk:	Nombre de sujets à risque :
L(18mg) + E(5mg) E(10mg)	L (18 mg) + E (5 mg) E (10 mg)
L(18mg) + E(5mg)=LENVIMA 18mg + Everolimus 5mg; E(10mg)=Everolimus 10mg.	L (18 mg) + E (5 mg) = LENVIMA à 18 mg + évérolimus à 5 mg; E (10 mg) = évérolimus à 10 mg.
Hazard ratio is based on a stratified Cox regression model including treatment as a factor and hemoglobin and corrected serum calcium as strata.	Le rapport des risques instantanés est calculé à partir du modèle de régression de Cox stratifié incluant le traitement comme covariable, et le taux d'hémoglobine et la calcémie corrigée comme facteurs de stratification.

The Efron method was used for correction for tied events.	La méthode d'Efron a été utilisée pour la correction des manifestations liées.
Median survival rate is based on Kaplan-Meier method and 95% confidence interval is based on the Greenwood Formula using log-log transformation.	Le taux de survie médian a été obtenu par la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95 % a été calculé selon la formule de Greenwood par une transformation logarithmique
Data Cutoff Date: 13JUN2014	Date limite de collecte des données : 13 juin 2014

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique principale

Le VEGF est considéré comme un régulateur crucial de l'angiogenèse tant physiologique que pathologique, son expression accrue étant associée à un pronostic sombre pour de nombreux types de tumeurs humaines. Des taux élevés de VEGF ont été détectés dans des tumeurs thyroïdiennes, et le degré d'expression du VEGF en cas de cancer papillaire de la thyroïde a été associé à un risque accru de métastases et à une survie sans maladie de plus courte durée.

Des études du profil d'inhibition des kinases, portant sur 66 protéines kinases, ont démontré que le lenvatinib a inhibé sélectivement l'activité tyrosine kinase des récepteurs 1 à 3 du VEGF (VEGFR1-3) et du récepteur RET avec des constantes d'inhibition (K_i) d'environ 1 nmol/L. Le lenvatinib a également inhibé d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogènes, dont les récepteurs 1 à 4 du FGF (FGFR1-4), le PDGFR α et le KIT, avec des valeurs de concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) en deçà de 100 nmol/L. La constante de dissociation (K_d) à l'équilibre du lenvatinib contre le VEGFR2 a été de 2,1 nmol/L. L'analyse par rayons X de la structure cristalline du complexe VEGFR2-lenvatinib a révélé que le lenvatinib se fixe au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) et à la région allostérique adjacente dans le domaine kinase en adoptant une conformation « acide aspartique-phénylalanine-glycine » (DFG) à l'intérieur », dite « DFG-in ».

Dans les épreuves basées sur les cellules, le lenvatinib a inhibé la phosphorylation du VEGFR2 induite par le VEGF, la prolifération et la formation de tubes dans des modèles de cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) avec des CI_{50} de 0,25, de 3,4 et de 2,1 nmol/L, respectivement, ce qui signifie que le lenvatinib a une activité antiangiogénique *in vitro*. Par contre, le lenvatinib n'a eu qu'une faible activité antiproliférative directe *in vitro* contre les lignées de cellules cancéreuses humaines H460 (cancer du poumon non à petites cellules) et Colo205 (cancer colorectal), avec des CI_{50} de 14 000 et de 26 000 nmol/L, respectivement. Combinés, ces résultats indiquent que le lenvatinib présente une puissante activité antiangiogénique *in vitro*.

L'activité antitumorale du lenvatinib, *in vivo*, a été évaluée dans divers modèles de xénogreffe de tumeurs humaines chez des souris athymiques. Le lenvatinib administré par voie orale a inhibé considérablement la croissance tumorale de K1 (carcinome papillaire de la thyroïde), R082-W-1 (carcinome folliculaire de la thyroïde), 8305C (carcinome anaplasique de la thyroïde), SW579 (carcinome épidermoïde de la thyroïde), TT (carcinome médullaire de la thyroïde), PLC/PRF/5 (carcinome hépatocellulaire [CHC]), Colo205 (colorectal cancer), MKN-74 (cancer de l'estomac), H460 et A549 (cancer du poumon non à petites cellules), A375 (mélanome), SEKI

(mélanome), IM95m (cancer de l'estomac) et A2780 (carcinome de l'ovaire), à des doses comprises entre 1 et 100 mg/kg (sous forme de mésylate de lenvatinib). Dans la plupart des modèles, la perte pondérale chez les souris n'a pas été grave. Dans le modèle 8305C, il y a eu une bonne corrélation entre la diminution de la vascularisation endothéliale et l'inhibition de la croissance tumorale, ce qui tend à démontrer que le lenvatinib a exercé un effet antitumoral en raison de son activité antiangiogénique. Dans le modèle TT, une inhibition marquée de l'autophosphorylation de l'oncogène codant un récepteur à activité tyrosine kinase (RET) dans la xénogreffe a été observée à toutes les doses auxquelles le lenvatinib a présenté une activité antitumorale. Comme la croissance des cellules TT est fortement dictée par un mutant actif constitutif de RET (C634W), il est présumé que cette inhibition du RET contribue à l'effet antitumoral du lenvatinib dans ce modèle.

Pharmacodynamique secondaire

L'évaluation des effets pharmacodynamiques secondaires potentiels du lenvatinib a été effectuée par la mesure de sa liaison, à des concentrations de 1 et de 10 µmol/L à un panel de 50 récepteurs non-kinase (Express Profile) reconnus pour jouer des rôles biologiques importants. Aucune liaison importante (inhibition > 50 %) entre le lenvatinib et un récepteur du panel Express Profile n'a été observée aux concentrations utilisées, sauf pour le récepteur 5-hydroxytryptamine 1B (58 %) et le transporteur de la noradrénaline humaine (50 %) à la concentration de 10 µmol/L.

Pharmacologie relative à l'innocuité

Les effets du lenvatinib sur le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et le système nerveux central (SNC) ont été évalués chez des rats et des chiens. L'effet du lenvatinib sur les courants de queue hERG enregistrés à partir de cellules HEK293 transfectées de façon stable (4 cellules/traitement) a été évalué par la méthode de scellement (« patch-clamp ») sur cellule entière. Le lenvatinib a inhibé le courant de queue hERG d'une manière dépendante de la concentration, avec une CI_{50} de 11,89 µmol/L (basée sur les concentrations cibles).

Les effets sur les paramètres du potentiel d'action ont été évalués dans des muscles papillaires isolés de cobaye (6/traitement) par la méthode de la microélectrode de verre. Aucun effet sur les paramètres du potentiel d'action n'a été observé aux concentrations de lenvatinib cibles de 1 et de 10 µmol/L.

Pour l'évaluation des effets sur le système cardiovasculaire, le mésylate de lenvatinib a été administré oralement par gavage à des chiens mâles et femelles (3/sexe/traitement) à des doses uniques de 6 et de 30 mg/kg. La fréquence cardiaque, la tension artérielle moyenne et les paramètres ECG (intervalle PR, durée du complexe QRS et intervalle QT) ont été mesurés, par télémétrie, avant l'administration du lenvatinib par voie orale de même que 1, 2, 4 et 8 heures après. Aux doses de 6 et 30 mg/kg, le lenvatinib n'a pas eu d'effet notable sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle moyenne ou les paramètres ECG.

Inhibition des enzymes métabolisant le médicament et des transporteurs du médicament

In vitro, le lenvatinib a exercé un effet inhibiteur sur l'isoenzyme CYP2C8 (CI_{50} : 10,1 µmol/L) et de faibles effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A, et n'a eu pratiquement aucun effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP2A6

et CYP2E1 dans les microsomes hépatiques humains. La formation de 1'-hydroxymidazolam à partir du midazolam (CYP3A) a été inhibée d'une façon dépendante du temps par le lenvatinib.

Dans les microsomes hépatiques humains, le lenvatinib a inhibé directement la 5'-diphosphoglucuronosyl-transférase (UGT) 1A1 et l'UGT1A4, mais n'a eu aucun ou presque aucun effet inhibiteur sur l'UGT1A6, l'UGT1A9 et l'UGT2B7. Le traitement d'hépatocytes humains cultivés par des doses de lenvatinib allant jusqu'à 3 µmol/L n'a pas induit l'activité des enzymes UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 ni leur expression d'ARNm.

Le lenvatinib a exercé un effet inhibiteur minime ou nul sur les activités de transport médiées par la gp-P et la BCRP.

Le lenvatinib a exercé des effets inhibiteurs sur les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3, les transporteurs de cations organiques (OCT) 1 et 2, le polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1 et la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), mais a eu peu ou pas d'effet inhibiteur sur l'OATP1B3.

Dans le cytosol de foie humain, le lenvatinib n'a pas inhibé l'activité de l'aldéhyde oxydase ($CI_{50} > 100$ µmol/L).

Induction des enzymes métabolisant le médicament et des transporteurs du médicament

Le traitement d'hépatocytes humains cultivés par des doses de lenvatinib allant jusqu'à 3 µmol/L a légèrement augmenté l'activité enzymatique de la CYP3A ($\leq 1,54$ fois) et l'expression d'ARNm de la CYP3A4 ($\leq 1,65$ fois). Aucun effet sur l'activité enzymatique de la CYP1A1, de la CYP1A2, de la CYP2B6 et de la CYP2C9 ou sur l'expression d'ARNm n'a été observé.

In vitro, le lenvatinib n'a pas induit l'activité des enzymes UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ou UGT2B7 ni leur expression d'ARNm.

Le traitement d'hépatocytes humains cultivés par des doses de lenvatinib allant jusqu'à 3 µmol/L n'a fait ressortir aucun potentiel d'induction de l'expression de l'ARNm de la gp-P.

TOXICOLOGIE

Le lenvatinib n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité. Le lenvatinib n'a pas été mutagène lors des tests d'Ames et du lymphome de souris *in vitro*, ni clastogène lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez des rats.

Dans les études sur la toxicité de doses répétées (ayant duré jusqu'à 39 semaines), le lenvatinib a eu des effets toxiques sur divers organes et tissus, causant des changements liés à ses effets pharmacologiques attendus en tant qu'inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase du VEGF et par suite de l'inhibition de l'angiogenèse, dont une hypocellularité testiculaire, une atrésie des follicules ovariens et des lésions artérielles (nécrose fibrinoïde artérielle, dégénérescence de la média ou hémorragie) chez des rats, des chiens et des singes (macaques de Buffon). À la fin d'une période de rétablissement de 4 semaines, les changements dus aux effets toxiques ont été réversibles chez toutes les espèces animales évaluées. Dans les études de doses

répétées réalisées chez des singes adultes, le lenvatinib (> 0,5 mg/kg/j) a entraîné des effets sur les os à des valeurs d'aire sous la courbe (ASC) d'environ 0,6 fois celles observées chez des humains après l'administration de la dose recommandée chez l'humain.

Les organes cibles chez les jeunes rats ayant reçu le lenvatinib à des doses d'au plus 10 mg/kg ont été les mêmes que chez les rats adultes, mais la dose de 10 mg/kg a été associée à une mortalité plus précoce chez les jeunes rats que chez les rats adultes. Un retard de croissance et un retard secondaire du développement physique ont aussi été observés chez les jeunes rats. D'après les résultats des études menées chez les animaux, le lenvatinib pourrait avoir un effet défavorable sur le cartilage de conjugaison chez les enfants. Par conséquent, le lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie).

L'effet du lenvatinib sur la fertilité n'a pas été évalué spécifiquement chez les animaux. Toutefois, des changements testiculaires et ovariens ont été notés pendant les études sur la toxicité de doses répétées chez des animaux, à des expositions moindres que l'exposition clinique prévue (d'après l'ASC) à la dose maximale recommandée chez l'humain. Le lenvatinib pourrait donc réduire la fertilité chez les deux sexes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle, reproduction et fertilité).

L'administration de lenvatinib pendant l'organogenèse a donné lieu à une embryolétalité et à une tératogénicité chez les rats et les lapins à des expositions moindres que l'exposition clinique (basée sur l'ASC) à la dose maximale recommandée chez l'humain. Des anomalies squelettiques et externes ont été décelées chez les fœtus de rats aux doses de 0,1 mg/kg et plus, et aucune dose sans effet nocif observable (DSENO) pour le fœtus n'a été déterminée chez les rats. Chez les fœtus de lapins, des anomalies externes, viscérales ou squelettiques ont été notées aux doses de 0,1 et de 0,5 mg/kg. La DSENO pour le fœtus dans l'étude chez les lapins a été de 0,03 mg/kg. Ces résultats montrent que le lenvatinib a un potentiel tératogène, probablement lié à son activité pharmacologique en tant qu'agent antiangiogénique. Les femmes enceintes doivent donc être averties du risque potentiel d'effet néfaste pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières, Femmes enceintes).

RÉFÉRENCES

Chougnet C, Brassard M, Leboulleux S, Baudin E, et Schlumberger M. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(6). p. 448-55.

Licitra L, Locati LD, Greco A, Granata R, et Bossi P. Multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2010; 46(6). p. 1012-1018.

Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, et Watanabe T. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumour MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(17). p. 5459-5465.

Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T, *et al.* E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer*. 2008; 122(3). p. 664-671.

Matsui J, Minoshima Y, Tsuruoka A, Funahashi Y. Multi-targeted kinase inhibitor E7080 showed anti-tumor activity against medullary thyroid carcinoma and squamous thyroid carcinoma cell line based on RET and VEGFR2 tyrosine kinase inhibition. *Cancer Res*. 2010; 70:8 Suppl 1; résumé 3614.

Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol*. 2010; 80(5). p. 592-601.

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372:621-30.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr LENVIMA®
Capsules de lenvatinib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre LENVIMA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur LENVIMA sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par ce médicament doit être prescrit et pris en charge uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration d'anticancéreux.

Des effets secondaires graves peuvent survenir, dont les suivants :

- pression artérielle élevée et complications lui étant associées, dont la séparation des membranes de la paroi aortique;
- caillots sanguins;
- lésion au foie;
- lésion aux reins;
- saignements;
- trouble appelé « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ».

Pourquoi utilise-t-on LENVIMA?

LENVIMA est utilisé dans le traitement de certains types de cancer.

- LENVIMA est utilisé seul dans le traitement d'un type de cancer de la glande thyroïde qui ne peut plus être traité au moyen d'iode radioactif.
- LENVIMA est utilisé avec un autre médicament, l'évérolimus, dans le traitement d'un type de cancer du rein.

Comment LENVIMA agit-il?

LENVIMA cible l'activité d'un groupe de protéines qui participent à la croissance et à la propagation de certains types de cancers. Ces protéines favorisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent à certains types de tumeurs de grossir. LENVIMA agit en bloquant la production de ces protéines dans les cellules tumorales, ce qui ralentit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au sein des tumeurs. Celles-ci sont ainsi privées de nutriments et d'oxygène, ce qui permet de ralentir, voire d'empêcher leur progression. LENVIMA exerce aussi des effets directs sur les cellules cancéreuses afin de les détruire ou de ralentir leur croissance.

Quels sont les ingrédients de LENVIMA?

Ingrédient médicamenteux : mésylate de lenvatinib.

Ingrédients non médicinaux : carbonate de calcium, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde de potassium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose à faible

substitution, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, propylèneglycol et talc.

Sous quelles formes LENVIMA se présente-t-il?

LENVIMA se présente en capsules qui renferment 4 mg ou 10 mg de lenvatinib sous forme de mésylate de lenvatinib.

LENVIMA ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique :
 - au lenvatinib,
 - ou à tout autre ingrédient du produit.
- vous êtes enceinte ou vous planifiez le devenir. On ne sait pas si LENVIMA peut nuire à l'enfant à naître. Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez LENVIMA. Continuez d'utiliser une méthode de contraception pendant au moins 1 mois après la fin de votre traitement par LENVIMA. Les contraceptifs oraux peuvent être moins efficaces s'ils sont pris en même temps que LENVIMA. Utilisez une méthode barrière telle qu'un condom. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception fiables pour éviter une grossesse pendant que vous prenez LENVIMA; avertissez-le sans tarder si vous devenez enceinte ou pensez l'être durant votre traitement par LENVIMA.
- vous allaitez ou prévoyez le faire. On ignore si LENVIMA passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devrez choisir entre le traitement par LENVIMA et l'allaitement, car vous ne devez pas prendre LENVIMA si vous allaitez.

Fertilité : LENVIMA peut diminuer la capacité d'avoir un enfant, tant chez les hommes que chez les femmes. Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez avoir un enfant. Pendant leur traitement par LENVIMA, les hommes ne doivent pas engendrer d'enfant et doivent utiliser une méthode barrière (telle qu'un condom) jumelée à un spermicide.

Pour tenter d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre LENVIMA. Informez-le de toutes vos maladies ou de tout problème de santé, notamment si :

- votre pression artérielle est élevée;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez un rythme cardiaque anormal (problème aussi appelé **allongement de l'intervalle QT**);
- vous avez des antécédents familiaux de fréquence cardiaque anormale;
- vous souffrez de maux de tête, de convulsions ou de troubles de la vision;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes aux reins;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes au foie;
- vous avez des problèmes de saignement, peu importe le type;
- un caillot sanguin s'est déjà formé dans l'une de vos artères, causant notamment un accident vasculaire cérébral (AVC), une crise cardiaque ou des changements de la vision;
- vous avez déjà subi une déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin;
- vous avez déjà présenté une connexion anormale entre deux parties du tube digestif (fistule);
- vous avez subi une intervention chirurgicale récemment.

Autres mises en garde à connaître :

Votre pression artérielle doit être bien maîtrisée avant que vous commenciez à prendre LENVIMA. Votre médecin ou votre infirmière devra la surveiller régulièrement pendant votre traitement par LENVIMA. Si votre pression artérielle devient trop élevée, votre médecin pourrait vous prescrire un médicament pour l'abaisser; il pourrait également réduire votre dose de LENVIMA ou mettre fin à votre traitement par LENVIMA.

Le traitement par LENVIMA doit être arrêté avant une intervention chirurgicale majeure, afin que la plaie puisse guérir.

Formation d'un caillot sanguin dans une artère – obtenez une aide médicale d'urgence et communiquez avec votre professionnel de la santé si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- douleur ou serrement dans la poitrine;
- douleur dans les bras, le dos, le cou ou les mâchoires;
- essoufflement;
- engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps;
- difficulté à parler;
- mal de tête soudain et violent;
- changements soudains de la vision.

L'apparition d'une insuffisance rénale a été recensée chez des patients qui prenaient LENVIMA. Durant votre traitement, assurez-vous de boire suffisamment pour prévenir une perte de liquide trop importante (déshydratation). Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous souffrez de diarrhée ou de vomissements.

Le traitement par LENVIMA peut exercer des effets sur l'activité électrique de votre cœur et causer un problème appelé **allongement de l'intervalle QT**. Des changements dans vos battements cardiaques pourraient alors se produire et mettre votre vie en danger. Votre médecin déterminera s'il est nécessaire de surveiller le fonctionnement de votre cœur ou de vous soumettre à des analyses de sang durant votre traitement par LENVIMA.

La capacité de tolérer LENVIMA peut être réduite chez les types de patients suivants :

- les patients âgés de 75 ans ou plus;
- les patients d'origine asiatique;
- les patients ayant déjà une pression artérielle élevée ou une maladie du foie ou des reins;
- les patients qui pèsent moins de 60 kg;
- les femmes.

Vous ne devez pas prendre LENVIMA si vous avez reçu d'autres traitements anticancéreux dans les 4 dernières semaines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Vos taux d'hormones thyroïdiennes pourraient fluctuer pendant votre traitement par LENVIMA. Il faudra peut-être modifier la dose de votre médicament pour la thyroïde. Votre médecin doit vérifier vos taux d'hormones thyroïdiennes chaque mois pendant le traitement par LENVIMA.

Les produits suivants pourraient interagir avec LENVIMA :

- médicaments ayant l'effet connu de causer des variations du rythme cardiaque;
- antipsychotiques;
- antidépresseurs;
- analgésiques (médicaments qui soulagent la douleur);
- antibiotiques;
- pentamidine;
- médicaments utilisés pour traiter la malaria;
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- certains médicaments pour soulager les nausées;
- médicaments utilisés pour traiter le cancer;
- médicaments pour traiter l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique;
- contraceptifs oraux (la « pilule » pourrait être moins efficace si elle est prise en même temps que LENVIMA);
- médicament pour réguler la thyroïde.

Comment prendre LENVIMA :

Prenez LENVIMA :

- exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit;
- une fois par jour;
- toujours à la même heure;
- avec ou sans aliments;
- chaque jour, jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter ou modifie votre dose.

Avalez chaque capsule LENVIMA entière avec de l'eau. Vous NE devez PAS ouvrir, mâcher, écraser, ni couper les capsules LENVIMA.

Instructions pour la prise de LENVIMA :

Votre médecin déterminera la dose quotidienne qui est la meilleure pour vous.

Une dose quotidienne de LENVIMA de :

8 mg correspond à 2 capsules

10 mg correspond à 1 capsule

14 mg correspond à 2 capsules

18 mg correspond à 3 capsules

20 mg correspond à 2 capsules

24 mg correspond à 3 capsules

Toutes les doses quotidiennes de LENVIMA sont emballées dans des plaquettes. Il vous sera ainsi plus facile de prendre la bonne dose chaque jour. Chaque plaquette contient 5 doses. Prenez une dose par jour. Chaque boîte contient 6 plaquettes. Il y a 30 doses quotidiennes dans une boîte. Notez la date à laquelle vous entamez la plaquette sur la ligne au-dessus de la première dose de chaque plaquette.

Votre médecin pourrait décider :

- de modifier votre dose en cours de traitement;
- d'interrompre votre traitement pendant un certain temps (et de le reprendre ensuite à la même dose ou à une dose plus faible);
- d'arrêter complètement votre traitement.

Une fois que votre dose est réduite, vous ne devez jamais revenir à une dose plus forte.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de LENVIMA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de LENVIMA, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée – attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LENVIMA?

Lorsque vous prenez LENVIMA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez aussi consulter l'encadré **Mises en garde et précautions importantes**.

Les effets secondaires les plus fréquents liés à l'emploi de LENVIMA comprennent les suivants :

- diminution de l'appétit et perte de poids;
- nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales;
- fatigue, maux de tête;
- lésions dans la bouche, voix enrouée;
- présence de protéines dans l'urine;
- éruption cutanée, rougeur, démangeaisons ou desquamation de la peau des mains et des pieds.

LENVIMA peut entraîner des résultats anormaux aux examens médicaux. Votre médecin déterminera s'il est nécessaire de surveiller le fonctionnement de votre cœur (au moyen d'électrocardiogrammes [ECG]) et de vous soumettre à des analyses de sang ou d'urine. Le cas échéant, votre médecin décidera du moment propice pour effectuer ces examens et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Pression artérielle élevée (hypertension) : maux de tête, troubles de la vision, nausées, vomissements			X
Saignements : Selles noires, goudroneuses ou sanguinolentes, ou toux accompagnée de sang.			X
FRÉQUENT Problèmes au foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, tendance à saigner ou à faire des ecchymoses (« bleus ») plus facilement qu'à l'habitude, démangeaisons, sensation de fatigue extrême			X
Caillots sanguins : douleur ou serrement dans la poitrine; douleur dans les bras, le dos, le cou ou les mâchoires; essoufflement; engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps; difficulté à parler; mal de tête soudain et violent, changements soudains de la vision			X
Déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin, ou connexion anormale entre deux ou plusieurs parties du corps (fistule) : douleurs abdominales intenses, frissons, fièvre, nausées, vomissements, ou fuite d'air des poumons vers la poitrine causant une douleur thoracique soudaine et/ou une difficulté à respirer			X
Problèmes aux reins : nausées, vomissements, enflure (mains, pieds, autour des yeux), urine mousseuse et fatigue			X
Allongement de l'intervalle QT : évanouissement, convulsions ou crises d'épilepsie, mort subite			X
RARE Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi efficacement qu'il le devrait) : essoufflement, enflure des chevilles et des pieds			<u>X</u>
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : maux de tête, convulsions,			X

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
faiblesse, confusion, pression artérielle élevée, cécité ou changements de la vision, difficulté à réfléchir			
TRÈS RARE Dissection aortique (séparation des membranes de la paroi aortique) : douleur intense et soudaine dans le dos, la poitrine ou l'abdomen			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.</p> <p>Trois façons de déclarer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aller sur le site Web de MedEffet^{MC}; • Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou • Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir : <ul style="list-style-type: none"> - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais) - par la poste : Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice postal : 1908C Ottawa (Ontario) K1A 0K9 <p>Des étiquettes affranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC}.</p> <p><i>REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p>

Conservation :

LENVIMA doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

N'utilisez pas de capsules LENVIMA dont la date de péremption est passée ou dont vous n'avez plus besoin. Consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien pour savoir comment

vous en débarrasser de façon sécuritaire.

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

Pour en savoir plus sur LENVIMA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant au www.eisai.ca, ou en composant le 1-877-873-4724.

Le présent feuillet a été rédigé par Eisai limitée, Mississauga (Ontario) L5N 7K2.

Dernière révision : 5 septembre 2018

LENVIMA[®] est une marque déposée appartenant à Eisai R&D Management Co., Ltd.