

LENFRA

FRAPHARMA

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

1. NOM DE LA MÉDICINAL PRODUIT

LENFRA 4 mg, gélules

LENFRA 10mg dur gélules

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

LENFRA 4 mg dur gélules

Chaque gélule contient 4 mg de lenvatinib

(sous forme de mésilate).LENFRA dix mg dur

gélules

Chaque dur capsule contient dix mg de lenvatinib

(comme mésilate).Pour le complet liste de

excipients, voir section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Différencié Thyroïde Carcinome (DTC)

LENFRA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien (CDT) avancé ou métastatique, différencié (papillaire/folliculaire/cellules de Hürthle), réfractaire à radioactif iode (RAI).

Hépatocellulaire Carcinome (CHC)

LENFRA comme monothérapie est indiqué pour le traitement de adulte les patients avec carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'a reçu aucun traitement systémique préalable thérapie (voir section 5.1).

Endomètre Carcinome (CE)

LENFRA en association avec le pembrolizumab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome de l'endomètre (CE) avancé ou récurrent dont la maladie a progressé au cours ou après un précédent traitement avec une thérapie contenant du platine dans n'importe quel contexte et ne sont pas candidats à une chirurgie curative ou radiation.

3.2 Posologie et méthode de administration

Le traitement par LENFRA doit être instauré et supervisé par un

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

professionnel de santé expérimenté dans le utiliser de anticancéreux thérapies.

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

Posologie

Si un patient oublie une dose et qu'elle ne peut pas la prendre dans les 12 heures, cette dose doit être sautée et la suivante dose devrait être prise à le habituel temps de administration.

Traitement devrait continuer comme long comme clinique avantage est observé ou jusqu'à inacceptable toxicité se produit.

Différencié thyroïde cancer (DTC)

Le recommandé tous les jours dose de lenvatinib est 24 mg (deux 10 mg gélules et un 4 mg capsule) une fois tous les jours. Le tous les jours dose est à être modifié comme nécessaire selon à le dose/toxicité gestion plan.

Dose ajustements et abandons pour DTC

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption, un

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

ajustement ou l'arrêt du traitement. traitement par lenvatinib (voir rubrique 4.4). Effets indésirables légers à modérés (par exemple, grade 1 ou 2) en général ne justifient pas l'interruption du lenvatinib, sauf intolérance pour le patient malgré une prise en charge optimale. Les effets indésirables graves (par exemple, grade 3) ou intolérables nécessitent l'interruption du traitement par le lenvatinib jusqu'à ce que amélioration de le réaction à Grade 0 à 1 ou ligne de base.

Pour les toxicités liées au lenvatinib (voir Tableau 4), après résolution/amélioration d'un effet indésirable De grade 0 à 1 ou au départ, le traitement doit être repris à une dose réduite de lenvatinib comme suggéré dans Tableau 1.

Tableau 1 Dose modifications depuis recommandé lenvatinib tous les jours dose dans DTC des patients ^{un}		
Dose niveau	Tous les jours dose	Nombre de gélules
Recommandé quotidiennement dose	24 mg oralement une fois tous les jours	Deux 10 mg gélules plus un 4 mg capsule
D'abord dose réduction	20mg oralement une fois tous les jours	Deux 10 mg gélules
Deuxième dose réduction	14 mg oralement une fois tous les jours	Un 10 mg capsule plus un 4 mg capsule
Troisième dose réduction	10mg oralement une fois quotidiennement ^{un}	Un 10 mg capsule
^{a:} Plus loin dose réductions devrait être considéré sur un individuel patient base comme limité données sont disponible pour doses ci-dessous dix mg.		

Le traitement doit être interrompu en cas de réactions potentiellement mortelles (par exemple, grade 4) avec le à l'exception des anomalies de

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

laboratoire jugées ne mettant pas la vie en danger, auquel cas elles doivent être gérées comme graves réactions (par exemple, Grade 3).

Hépatocellulaire Carcinome

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 8 mg (deux gélules de 4 mg) une fois par jour pour les patients présentant un poids de < 60 kg et 12 mg (trois 4 mg gélules) une fois tous les jours pour les patients avec un poids de ≥ 60 kg. Les ajustements de dose sont basés uniquement sur les toxicités observées et non sur les changements de poids corporel pendant le traitement. La dose quotidienne est à modifier, si nécessaire, en fonction de la dose/toxicité gestion plan.

Dose ajustements et Arrêt pour CHC

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption, un ajustement ou un arrêt du traitement par lenvatinib. Les effets indésirables légers à modérés (par exemple, grade 1 ou 2) ne justifient généralement pas l'interruption du lenvatinib, sauf intolérance pour le patient malgré une prise en charge optimale. Pour les toxicités liées au lenvatinib, voir Tableau 4. Détails sur la surveillance, l'ajustement de la dose et l'arrêt. sont fournis dans le tableau 2.

Tableau 2 Dose modifications depuis recommandé lenvatinib tous les jours dose dans CHC les patients		
	≥ 60 kg PC 12 mg (trois 4 mg gélules)	<60 kg PC 8 mg (deux 4 mg gélules)

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Départ Dose		oralement une fois tous les jours)	par voie orale une fois tous les jours)
Persistant et Intolérable Grade 2 ou Grade 3 Toxicités ^{un}			
Négatif Réaction	Modification	Ajusté Dose ^b (≥60 kg PC)	Ajusté Dose ^b (<60 kg PC)
D'abord occurrence ^c	Interrompre jusqu'à résolu à Grade 0-1 ou ligne de base ^d	8 mg (deux 4 mg gélules) oralement une fois tous les jours	4 mg (un 4 mg capsule) oralement une fois tous les jours
Deuxième occurrence (même réaction ou nouveau réaction)	Interrompre jusqu'à résolu à Grade 0-1 ou ligne de base ^d	4 mg (un 4 mg capsule) oralement une fois tous les jours	4 mg (un 4 mg capsule) oralement un sur deux jour
Troisième occurrence (même réaction ou nouveau réaction)	Interrompre jusqu'à résolu à Grade 0-1 ou ligne de base ^d	4 mg (une capsule de 4 mg) oralement chaque autre jour	Cesser
Mettant la vie en danger toxicités (Grade 4) : Arrêter ^e			
<p>a. Lancer médical gestion pour nausée, vomissement, ou diarrhée avant à interruption ou dose réduction.</p> <p>b. Réduire dose dans Succession basé sur le précédent dose niveau (12 mg, 8 mg, 4 mg ou 4 mg chaque autre jour).</p> <p>c. Hématologique toxicité ou protéinurie : Non dose ajustement requis pour</p>			

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

- d'abord occurrence.
- d. Pour hématologique toxicité, dosage peut redémarrage quand résolu à Grade 2 ; protéinurie, CV quand résout à moins que 2 g/24 heures.
 - e. À l'exclusion laboratoire anomalies jugé à être ne mettant pas la vie en danger, lequel devrait être géré comme Grade 3.

Notes sont basé sur le National Cancer Institut (NCI) Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements (CTCAE).

Endomètre Carcinome (CE)

La posologie recommandée de LENFRA est de 20 mg par voie orale une fois par jour, en association avec pembrolizumab soit 200 mg toutes les 3 semaines, soit 400 mg toutes les 6 semaines, administré en intraveineux infusion sur 30 minutes, jusqu'à inacceptable toxicité ou maladie progression (voir section 5.1).

Se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du pembrolizumab pour connaître la posologie supplémentaire. information.

Dose ajustements et Arrêt pour CE

Pour les toxicités liées au lenvatinib, voir le tableau 4. Lors de l'administration de LENFRA en association avec le pembrolizumab, interrompre, dose réduire, ou cesser LENFRA comme approprié (voir Tableau 3).

Suspendre ou arrêter le pembrolizumab conformément aux instructions du RCP pour pembrolizumab. Non dose réductions sont recommandé

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

pour pembrolizumab.

Tableau 3 Dose modifications depuis recommandé lenvatinib tous les jours dose dans CE des patients ^{un}		
Départ Dose dans combinaison avec pembrolizumab		20 mg oralement une fois tous les jours (deux 10 mg gélules)
Persistant et Intolérable Grade 2 ou Grade 3 Toxicités		
Négatif Réaction	Modification	Ajusté Dose
D'abord occurrence	Interrompre jusqu'à résolu à Grade 0-1 ou ligne de base	14mg oralement une fois tous les jours (un 10 mg capsule + un 4 mg capsule)
Deuxième occurrence (même réaction ou nouveau réaction)	Interrompre jusqu'à résolu à Grade 0-1 ou ligne de base	dix mg oralement une fois tous les jours (un 10 mg capsule)
Troisième occurrence (même réaction ou nouveau réaction)	Interrompre jusqu'à résolu à Grade 0-1 ou ligne de base	8 mg oralement une fois tous les jours (deux 4 mg gélules)
Mettant la vie en danger toxicités (Grade 4) : Arrêter ^b		
a.	Limité données sont disponible pour doses ci-dessous 8 mg.	
b.	Traitement devrait être abandonné dans cas de mettant la vie en danger réactions (par exemple, Grade 4) avec le à l'exception des anomalies de laboratoire jugées ne mettant pas la vie en danger, auquel cas elles devrait être géré comme grave réactions (par exemple, Grade 3).	

Tableau 4 Négatif réactions exigeant dose modification de lenvatinib			
Négatif réaction	Gravité	Action	Réduire la dose et CV lenvatinib
Hypertension	Grade 3 (malgré optimal antihypertenseur thérapie)	Interrompre	Résout à Grade 0, 1 ou 2. Voir détaillé conseils dans Tableau 5 dans section 4.4.
	Grade 4	Cesser	Faire pas CV.
Protéinurie	≥ 2 g / 24 heures	Interrompre	Résout à moins que 2g / 24 heures.
Néphrotique syndrome	-----	Cesser	Faire pas CV.
Insuffisance rénale ou échec	Grade 3	Interrompre	Décide de Grade 0-1 ou ligne de base.
	Grade 4*	Cesser	Faire pas CV.
Cardiaque dysfonctionnement	Grade 3	Interrompre	Résout à Grade 0-1 ou ligne de base.
	Grade 4	Cesser	Faire pas CV.
Tableau 4 Négatif réactions exigeant dose modification de lenvatinib			
Négatif réaction	Gravité	Action	Dose réduire et CV lenvatinib
Postérieur réversible encéphalopathie syndrome (PRES)/réversible postérieur leucoencéphalopathie syndrome (RPL)	N'importe lequel grade	Interrompre	Pensez à reprendre à réduit dose si résout à Grade 0-1.
Hépatotoxicité	Grade 3	Interrompre	Résout à Grade 0-1 ou ligne de base.

	Grade 4*	Cesser	Faire pas CV.
Artériel thromboembolies	N'importe lequel grade	Cesser	Faire pas CV.
Hémorragie	Grade 3	Interrompre	Résout à Grade 0-1.
	Grade 4	Cesser	Faire pas CV.
Gastro-intestinal perforation ou fistule	Grade 3	Interrompre	Résout à Grade 0-1 ou ligne de base.
	Grade 4	Cesser	Faire pas CV.
Non gastro-intestinal fistule	Grade 4	Cesser	Faire pas CV.
QT intervalle prolongement	>500 MS	Interrompre	Résout à <480 MS ou ligne de base.
Diarrhée	Grade 3	Interrompre	Résout à Grade 0-1 ou ligne de base.
	Grade 4 (malgré médical gestion)	Cesser	Faire pas CV.
*Grade 4 laboratoire anomalies jugé à être ne mettant pas la vie en danger, peut être géré comme grave réactions (par exemple, Grade 3).			

Spécial populations

DTC

Patients âgés de ≥ 75 ans, de race asiatique, présentant des comorbidités (telles que l'hypertension et les troubles hépatiques ou insuffisance rénale) ou un poids corporel inférieur à 60 kg semblent avoir une tolérance réduite au lenvatinib (voir section 4.8). Tous les patients autre que ceux avec hépatique sévère ou rénal déficience (voir ci-dessous) devrait débuter le traitement à la dose recommandée de 24 mg, après quoi la dose doit être augmentée davantage. ajusté sur le base de individuel tolérance.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

CHC

Patients ≥ 75 ans, de race blanche ou de sexe féminin ou présentant une insuffisance hépatique initiale plus grave (Enfant-Pugh UN score de 6 par rapport à score de 5) apparaître à avoir réduit tolérance à lenvatinib.

Patients atteints de CHC autres que ceux présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère ou une insuffisance rénale sévère. la déficience doit initier le traitement à la dose initiale recommandée de 8 mg (deux gélules de 4 mg).pour un poids corporel < 60 kg et 12 mg (trois gélules de 4 mg) pour un poids corporel ≥ 60 kg, après qu'elle dose devrait être plus loin ajusté sur le base de individuel tolérance.

Les patients avec hypertension

La tension artérielle doit être bien contrôlée avant le traitement par le lenvatinib et doit être régulièrement surveillé pendant traitement (voir sections 4.4 et 4.8).

Les patients avec hépatique déficience

DTC

Non ajustement de départ dose est requis sur le base de hépatique fonction dans les patients avec bénin (Enfant-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Chez les patients présentant une forme sévère (Child-Pugh C) En cas d'insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour. Dose supplémentaire ajustements peut être nécessaire sur le base de individuel

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

tolérance. Référez aussi à section 4.8.

CHC

Dans les populations de patients inclus dans l'étude CHC, aucun ajustement posologique n'a été nécessaire en raison de fonction hépatique chez les patients qui présentaient une légère insuffisance hépatique (Enfant-Pugh A). Les données disponibles des données très limitées ne sont pas suffisantes pour permettre une recommandation posologique pour les patients atteints de CHC avec insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée dans ces patients (voir sections 4.4 et 5.2). Lenvatinib a pas été étudié dans les patients avec grave hépatique déficience (Enfant-Pugh C) et est pas recommandé pour utiliser dans ces les patients.

CE

Des données limitées sont disponibles pour l'association du lenvatinib avec le pembrolizumab chez les patients atteints de insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la dose initiale de l'association n'est nécessaire en fonction de fonction hépatique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la dose initiale recommandée de le lenvatinib est à raison de 10 mg une fois par jour. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab pour la posologie dans les patients avec hépatique déficience. Plus loin dose ajustements peut être nécessaire sur le base de individuel tolérance.

*Les patients avec rénal déficience**DTC*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de la fonction rénale chez les patients atteints de insuffisance rénale modérée. Dans patients atteints de graves insuffisance rénale, le dose initiale recommandée est de 14 mg pris une fois par jour. Des ajustements posologiques supplémentaires peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'ont pas été étudiés, d'où l'utilisation du lenvatinib chez ces patients. est pas recommandé (voir section 4.8).

CHC

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. déficience. Les données disponibles ne permettent pas de recommander une dose pour les patients atteints de CHC et grave rénal déficience.

CE

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de la fonction rénale chez les patients atteints de insuffisance rénale modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la dose initiale recommandée correspond à 10 mg de lenvatinib pris une fois par jour. Veuillez vous référer au RCP du pembrolizumab pour la posologie dans patients présentant une insuffisance rénale. Des ajustements posologiques

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

supplémentaires peuvent être nécessaires en fonction de chaque cas. tolérance.

Les patients avec étape finale rénal maladie avoir pas a été étudié, donc le

utiliser de lenvatinib dans ces les patients est pas recommandé.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Âgé population

Non ajustement de départ dose est requis sur le base de âge. Limité données sont disponible sur utiliser dansles patients vieilli ≥ 75 années (voir section 4.8).

Pédiatrique population

Lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans en raison de problèmes de sécurité. identifiés dans les études animales (voir rubrique 5.3). La sécurité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants âgés2 à <18 années avoir pas encore a été établi (voir section 5.1). Non données sont disponible.

Course

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de la race (voir rubrique 5.2). Des données limitées sont disponible sur utiliser dans les patients depuis ethnique origines autre que caucasien ou asiatique (voir section 4.8).

Méthode de administration

Le lenvatinib est destiné à un usage oral. Les gélules doivent être prises à peu près à la même heure chaque jour, avec ousans nourriture (voir rubrique 5.2). Les soignants ne doivent pas ouvrir la capsule afin d'éviter des exposition à le Contenu de le capsule.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

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

Si elle n'est pas utilisée au moment de la préparation, la suspension de lenvatinib peut être conservée dans un récipient couvert et doit être réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 24 heures. Après la sortie du réfrigérateur, la suspension doit être agitée pendant environ 30 secondes avant utilisation. S'il n'est pas administré dans les 24 heures, la suspension devrait être mis au rebut.

Pour utiliser dans combinaison avec le pembrolizumab, référer à le RCP pour pembrolizumab.

3.3 Contre-indications

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

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Hypertension

Une hypertension a été rapportée chez des patients traités par lenvatinib, survenant généralement au début du traitement. cours du traitement (voir rubrique 4.8). La tension artérielle (TA) doit être bien contrôlée avant le traitement avec le lenvatinib et, si les patients sont hypertendus, ils doivent recevoir une dose stable de traitement antihypertenseur pendant au moins 1 semaine avant le traitement par lenvatinib. De graves complications d'hypertension mal contrôlée, y compris une dissection aortique, ont été rapportées. La détection précoce et une prise en charge efficace de l'hypertension sont importantes pour minimiser le besoin d'une dose de lenvatinib interruptions et réductions. Les antihypertenseurs doivent être instaurés dès que la tension artérielle est élevée. confirmé. La tension artérielle doit être surveillée après 1 semaine de traitement par lenvatinib, puis toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis mensuellement par la suite. Le choix du traitement antihypertenseur doit être individualisés en fonction des circonstances cliniques du patient et suivent les pratiques médicales standard. Pour chez les sujets précédemment normotendus, une monothérapie avec l'une des classes d'antihypertenseurs doit être commencée lorsqu'une tension artérielle élevée est observée. Pour les patients déjà sous traitement antihypertenseur produit, le dose de le actuel agent peut être augmenté, si approprié, ou un ou plus agents de un une classe différente d'antihypertenseurs doit être ajoutée. Si nécessaire, prenez en charge l'hypertension comme recommandé dans

Tableau 5.

Tableau 5 Gestion recommandée de hypertension	
Sang Pression (PA) niveau	Recommandé action
Systolique PA ≥ 140 mmHg en haut à < 160 mmHg ou diastolique TA ≥ 90 mmHg en haut à < 100 mmHg	Continuer lenvatinib et lancer antihypertenseur thérapie, sinon déjà recevoir O U Continuer lenvatinib et augmenter le dose de le traitement antihypertenseur en cours ou début supplémentaire antihypertenseur thérapie
TA systolique ≥ 160 mmHg ou diastolique PA ≥ 100 mmHg malgré optimal antihypertenseur thérapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retenir lenvatinib 2. Lorsque la TA systolique ≤ 150 mmHg, diastolique TA ≤ 95 mmHg et le patient a été sous dose stable de traitement antihypertenseur pour à au moins 48 heures, CV lenvatinib à un réduit dose (voir section 4.2)
Mettant la vie en danger conséquences (malin hypertension, neurologique	Urgent intervention est indiqué. Cesser lenvatinib et instituer un traitement médical approprié gestion.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

déficit,ou hypertendu crise)	
------------------------------	--

Anévrismes et artère dissection

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie du VEGF chez les patients avec ou sans hypertension peut favoriser la formation de anévrismes et/ou artère dissection. Avant initier le lenvatinib, ce risque devrait être soigneusement considéré dans les patients avec risque facteurs tel comme hypertension ou histoire de anévrisme.

Protéinurie

Une protéinurie a été rapportée chez des patients traités par lenvatinib, survenant généralement au début du traitement.de traitement (voir rubrique 4.8). Les protéines urinaires doivent être surveillées régulièrement. Si la jauge d'urine protéinurie $\geq 2+$ est détecté, dose interruptions, ajustements, ou arrêt peut être nécessaire (voir paragraphe 4.2). Des cas de syndrome néphrotique ont été rapportés chez des patients utilisant du lenvatinib. Lénvatinib devrait être abandonné dans le événement de néphrotique syndrome.

Hépatotoxicité

En DTC, les effets indésirables d'origine hépatique sont les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par lenvatinib. inclus des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et du sang la bilirubine. Une insuffisance hépatique et une hépatite aiguë (<1 % ; voir

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

rubrique 4.8) ont été rapportées chez des patients présentant DTC traité par lenvatinib. Les cas d'insuffisance hépatique ont généralement été rapportés chez des patients présentant progressive métastatique foie métastases maladie.

Chez les patients atteints d'un CHC traités par lenvatinib dans l'essai REFLECT, des effets indésirables d'origine hépatique y compris une encéphalopathie hépatique et une insuffisance hépatique (y compris des réactions mortelles) ont été signalées à un moment donné. plus haut fréquence (voir Section 4.8) par rapport à les patients traité avec sorafénib . Les patients avec pire hépatique déficience et/ou plus grand foie tumeur fardeau à ligne de base avait un plus haut risque de développement encéphalopathie hépatique et insuffisance hépatique. L'encéphalopathie hépatique est également survenue plus fréquemment chez patients âgés de 75 ans et plus. Environ la moitié des cas d'insuffisance hépatique et un tiers des le événements de le hépatique encéphalopathie étaient signalé dans les patients avec maladie progression.

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

Dans la CE, les effets indésirables d'origine hépatique ont été le plus souvent

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

rapportés chez les patients traités par lenvatinib et le pembrolizumab incluait des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (AST). Une insuffisance hépatique et une hépatite (<1 % ; voir rubrique 4.8) ont été rapportées chez des patients atteints de CE. traité avec lenvatinib et pembrolizumab.

Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. déficience (voir sections 4.2 et 5.2). Les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés avant le début du traitement. traitement, puis toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois et mensuellement par la suite pendant le traitement. Les patients atteints de CHC doivent être surveillés pour déceler une aggravation de la fonction hépatique, y compris une encéphalopathie hépatique. Dans le cas d'hépatotoxicité, des interruptions, des ajustements ou un arrêt du traitement peuvent être nécessaires (voir section 4.2).

Rénal échec et déficience

Une insuffisance rénale et une insuffisance rénale ont été rapportées chez des patients traités par lenvatinib (voir paragraphe 4.8). Le principal facteur de risque identifié était la déshydratation et/ou l'hypovolémie due à toxicité gastro-intestinale. La toxicité gastro-intestinale doit être activement gérée afin de réduire le risque de développement d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance rénale. Interruptions de dose, ajustements ou arrêt peut être nécessaire (voir section 4.2).

Si les patients présentent une insuffisance rénale sévère, la dose initiale de

lenvatinib doit être ajustée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Diarrhée

Des diarrhées ont été fréquemment rapportées chez des patients traités par lenvatinib, survenant généralement au début du traitement. au cours du traitement (voir rubrique 4.8). Une prise en charge médicale rapide de la diarrhée doit être instituée afin de prévenir la déshydratation. Lenvatinib doit être arrêté en cas de persistance de Grade 4 diarrhée malgré médical gestion.

Cardiaque dysfonctionnement

Une insuffisance cardiaque (<1 %) et une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été rapportées chez des patients. traité par lenvatinib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme ou signe clinique. de décompensation cardiaque, car des interruptions, des ajustements ou un arrêt du traitement peuvent être nécessaires (voir section 4.2).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) /

Leucoencéphalopathie postérieure réversible syndrome (RPL)

Un PRES, également connu sous le nom de RPLS, a été rapporté chez des patients traités par lenvatinib (<1 % ; voir section 4.8). PRÉS est un neurologique désordre lequel peut présent avec mal de tête, crise d'épilepsie, léthargie, confusion, altération de la fonction mentale, cécité et autres troubles visuels

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

ou neurologiques. Doux à une hypertension sévère peut être présente. L'imagerie par résonance magnétique est nécessaire pour confirmer diagnostic de SEPR. Des mesures appropriées doivent être prises pour contrôler la tension artérielle (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant des signes ou des symptômes de SEPR, des interruptions, des ajustements ou un arrêt du dosage peuvent être nécessaires (voir section 4.2).

Artériel thromboembolies

Thromboembolies artérielles (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et myocarde) infarctus) ont été rapportés chez des patients traités par lenvatinib (voir rubrique 4.8). Le lenvatinib n'a pas été étudié chez des patients ayant eu une thromboembolie artérielle au cours des 6 mois précédents, et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Une décision de traitement doit être prise en fonction après une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient. Le lenvatinib doit être arrêté suivant un artériel thrombotique événement.

Femmes de maternité potentiel

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant qu'elles prennent du lenvatinib et pendant un mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). On ne sait pas actuellement si le lenvatinib augmente le risque de thromboembolique événements quand combiné avec oral contraceptifs.

Hémorragie

Des hémorragies graves liées à des tumeurs, y compris des événements hémorragiques mortels, sont survenues lors d'essais cliniques et ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8). Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des hémorragies carotides graves et mortelles ont été observées plus fréquemment chez les patients atteints d'anaplasie carcinome thyroïdien (ATC) que dans le DTC ou d'autres types de tumeurs. Le degré de tumeur L'invasion/l'infiltration des principaux vaisseaux sanguins (p. ex., l'artère carotide) doit être envisagée en raison de la risque potentiel d'hémorragie sévère associé à un rétrécissement/nécrose tumorale après le lenvatinib thérapie. Quelques cas de saignement avoir s'est produit secondairement à tumeur rétrécissement et fistule formation, par exemple, trachéo-œsophagien fistules. Cas de fatal intracrânien hémorragie avoir a été signalé dans quelquesles patients avec ou sans cerveau métastases. Saignement dans des sites autre que le cerveau (par exemple, trachée, intra-abdominale, pulmonaire) a également été rapportée. Un cas mortel d'hémorragie tumorale hépatique chez unpatient avec CHC a a été signalé.

Le dépistage et le traitement ultérieur des varices œsophagiennes chez les patients atteints de cirrhose du foie doivent être effectué comme par standard de se soucier avant départ traitement avec lenvatinib

En cas de saignement, des interruptions, des ajustements ou un arrêt du traitement peuvent être nécessaires (voir section 4.2, Tableau 3).

Gastro-intestinal perforation et fistule formation

Des perforations gastro-intestinales ou des fistules ont été rapportées chez des patients traités par lenvatinib (voir paragraphe 4.8). Dans la plupart des cas, des perforations gastro-intestinales et des fistules sont survenues chez des patients à risque. facteurs tels qu'une intervention chirurgicale ou une radiothérapie antérieure. En cas de perforation gastro-intestinale ou de fistule, dose interruptions, ajustements, ou arrêt peut être nécessaire (voir section 4.2).

Non gastro-intestinal fistule

Les patients peuvent être à augmenté risque pour le développement des fistules quand traité avec lenvatinib. Cas de formation ou d'élargissement de fistule impliquant des zones du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été observés au cours des essais cliniques et au cours de l'expérience post-commercialisation (p. ex., trachéale, trachéo-œsophagienne, fistules œsophagiennes, cutanées, des voies génitales féminines). De plus, un pneumothorax a été rapporté avec et sans signe évident de fistule bronchopleurale. Quelques rapports de fistule et de pneumothorax survenu en association avec une régression tumorale ou une nécrose. Une intervention chirurgicale et une radiothérapie antérieures peuvent être facteurs de risque contributifs. Les métastases pulmonaires peuvent également augmenter le risque de pneumothorax. Lenvatinib ne doit pas être débuté chez les patients présentant une fistule pour éviter une aggravation et le lenvatinib doit être

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

arrêté de façon permanente. arrêté chez les patients présentant une atteinte œsophagienne ou trachéobronchique et tout grade 4 fistule (voir rubrique 4.2) ; des informations limitées sont disponibles sur le recours à l'interruption ou à la réduction du traitement. prise en charge d'autres événements, mais une aggravation a été observée dans certains cas et la prudence est de mise. Lénvatinib peut défavorablement affecter le blessé guérison processus comme pour autre agents de la même classe.

QT intervalle prolongement

Un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté avec une incidence plus élevée chez les patients traités par lenvatinib que chez les patients traités par placebo (voir rubrique 4.8). Les électrocardiogrammes doivent être surveillé à ligne de base et périodiquement pendant traitement dans tous les patients avec particulier attention à ceux atteints du syndrome congénital du QT long, d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmies et de ceux qui prennent médicamenteux des produits connus à prolonger le QT intervalle, y compris Classe I et III antiarythmiques.

Le lenvatinib doit être suspendu en cas d'allongement de l'intervalle QT > 500 ms. Le lenvatinib doit être repris à une dose réduite lorsque l'allongement de l'intervalle QTc est résolu à <480 ms ou ligne de base.

Les troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT ; par conséquent, les anomalies électrolytiques doivent être surveillées et corrigées dans tous les cas. patients avant de commencer le traitement. Les électrolytes (magnésium, potassium et calcium) doivent être surveillé périodiquement pendant le traitement. Les taux de calcium dans le sang doivent être surveillés

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

au moins une fois par mois et le calcium doit être remplacé si nécessaire pendant le traitement par lenvatinib. La dose de lenvatinib doit être interrompu ou dose ajustée si nécessaire en fonction de la gravité, de la présence de modifications de l'ECG et persistance de hypocalcémie.

Dépréciation de thyroïde stimulant hormone suppression/ Thyroïde dysfonctionnement

Une hypothyroïdie a été rapportée chez des patients traités par lenvatinib (voir rubrique 4.8). Thyroïde la fonction doit être surveillée avant le début et périodiquement tout au long du traitement par lenvatinib.

L'hypothyroïdie doit être traitée conformément aux pratiques médicales standard afin de maintenir euthyroïdien État.

Le lenvatinib altère la suppression exogène de la thyroïde (voir rubrique 4.8). Hormone stimulant la thyroïde Les taux de TSH doivent être surveillés régulièrement et l'administration d'hormones thyroïdiennes doit être ajusté à atteindre approprié TSH les niveaux, selon à le les patients thérapeutique cible.

Blesses guérison complications

Aucune étude formelle de l'effet du lenvatinib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée. Plaie altérée une guérison a été rapportée chez des patients recevant du lenvatinib. L'interruption temporaire du lenvatinib devrait être envisagé chez les patients subissant des interventions chirurgicales majeures. L'expérience clinique est limitée concernant le moment de la réinitiation du

lenvatinib après une intervention chirurgicale majeure. Par conséquent, la La décision de reprendre le lenvatinib après une intervention chirurgicale majeure doit être basée sur des jugement de adéquat blesser guérison.

Ostéonécrose de le mâchoire (ONJ)

Des cas d'ONM ont été rapportés chez des patients traités par lenvatinib. Certains cas ont été signalés dans les patients ayant reçu un traitement antérieur ou concomitant par thérapie osseuse antirésorption, et/ou d'autres inhibiteurs de l'angiogenèse, par exemple le bevacizumab, les ITK, les inhibiteurs de mTOR. Il convient donc d'être prudent exercé lorsque le lenvatinib est utilisé simultanément ou séquentiellement avec un traitement antirésorptif et/ou autre angiogenèse inhibiteurs.

Les procédures dentaires invasives constituent un facteur de risque identifié. Avant le traitement par lenvatinib, un examen dentaire Un examen médical et une dentisterie préventive appropriée doivent être envisagés. Chez les patients qui ont avez déjà reçu ou recevez des bisphosphonates par voie intraveineuse, les procédures dentaires invasives doivent être évité si possible (voir section 4.8).

Spécial populations

Des données limitées sont disponibles pour les patients d'origine ethnique autre que caucasienne ou asiatique, et chez les patients âgés de ≥ 75 ans. Le lenvatinib doit être utilisé avec prudence chez ces patients, compte tenu de sa tolérance réduite.de lenvatinib dans asiatique et âgé les patients (voir paragraphe 4.8).

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du lenvatinib immédiatement après le sorafénib ou d'autres médicaments anticancéreux. traitements et il peut y avoir un risque potentiel de toxicités additives à moins qu'il n'y ait un lavage adéquat période entre traitements. Le lessivage minimal période dans clinique essais était 4 semaines.

Les patients avec ECOG PS ≥ 2 étaient exclu depuis clinique études (sauf pour thyroïde carcinome).

3.5 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction

Effet de autre médicinal des produits sur lenvatinib

Chimiothérapeutique agents

L'administration concomitante de lenvatinib, de carboplatine et de paclitaxel n'a pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique de n'importe lequel de ces 3 substances.

Effet de lenvatinib sur autre médicinal des produits

Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses (DDI) chez des patients atteints de cancer a montré que les concentrations plasmatiques de le midazolam (un substrat sensible du CYP3A et de la Pgp) n'a pas été modifié en présence de lenvatinib. Non une interaction médicamenteuse significative est donc attendue entre le lenvatinib et d'autres CYP3A4/Pgp substrats.

Oral contraceptifs

On ignore actuellement si le lenvatinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, et par conséquent les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux doivent ajouter une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de maternité potentiel

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de tomber enceintes et utiliser des médicaments très efficaces. contraception pendant le traitement par lenvatinib et pendant au moins un mois après la fin du traitement. Il n'est pas actuellement connu si le lenvatinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, et donc les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux devraient ajouter une méthode barrière.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du lenvatinib chez la femme enceinte. Le lenvatinib était embryotoxique et tératogène quand administré à des rats et lapins (voir section 5.3).

Le lenvatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue et après une minutieuse considération des besoins de la mère et le risque à l'égard du fœtus.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le lenvatinib est excrété dans le lait maternel. Le lenvatinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait de rat (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu et, par conséquent, le lenvatinib est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir section 4.3).

La fertilité

Les effets chez l'homme sont inconnus. Cependant, une toxicité testiculaire et ovarienne a été observée chez le rat, chiens, et singes (voir section 5.3).

3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

Le lenvatinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison d'effets indésirables comme la fatigue et les étourdissements. Les patients qui présentent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou en fonctionnement Machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

DTC

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez ≥ 30 % des patients) sont l'hypertension. (68,6%), diarrhée (62,8%), diminué appétit

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

(51,5%), diminué poids (49,1%), fatigue (45,8%), nausées (44,5%), protéinurie 36,9%), stomatite (35,8%), vomissements (34,5%), dysphonie (34,1%), céphalées (34,1 %) et syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPI) (32,7 %). Hypertension et protéinurie tendre à se produire tôt pendant lenvatinib traitement (voir sections 4.4 et 4.8). La majorité Des effets indésirables de grade 3 à 4 sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement, à l'exception de la diarrhée, lequel s'est produit tout au long de traitement, et poids perte, lequel soigné à être cumulatif sur temps.

Le plus important sérieux négatif réactions étaient rénal échec et déficience (2,4%), thromboembolies artérielles (3,9%), insuffisance cardiaque (0,7%), hémorragie tumorale intracrânienne (0,7%), PRES/RPLS (0,2 %), insuffisance hépatique (0,2 %) et thromboembolies artérielles (cérébrovasculaires). accident (1,1%), transitoire ischémique attaque (0,7%), et myocardique infarctus (0,9%).

Chez 452 patients atteints de DTC réfractaire au RAI, les mesures prises ont été la réduction de la dose et l'arrêt du traitement. pour un effet indésirable chez 63,1 % et 19,5 % des patients, respectivement. Les effets indésirables les plus répandus les plus fréquentes (chez ≥ 5 % des patients) ont entraîné une réduction de la dose : hypertension, protéinurie, diarrhée, fatigue, EPI, perte de poids et diminution de l'appétit. Effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du lenvatinib étaient une protéinurie, une asthénie, une hypertension, un accident vasculaire cérébral, diarrhée, et pulmonaire embolie.

CHC

Le la plupart fréquemment signalé négatif réactions (se produisant dans $\geq 30\%$ de les patients) sont hypertension (44,0%), diarrhée (38,1%), diminué appétit (34,9%), fatigue (30,6%), et diminué poids (30,4%).

Les effets indésirables graves les plus importants étaient l'insuffisance hépatique (2,8 %), l'encéphalopathie hépatique. (4,6 %), hémorragie des varices œsophagiennes (1,4 %), hémorragie cérébrale (0,6 %), hémorragie artérielle événements thromboemboliques (2,0 %), notamment infarctus du myocarde (0,8 %), infarctus cérébral (0,4 %) et accident vasculaire cérébral (0,4 %) et insuffisance/insuffisance rénale (1,4 %). Il y avait un plus haut incidence d'une diminution du nombre de neutrophiles chez les patients atteints de CHC (8,7 % sous lenvatinib par rapport aux autres patients non traités). CHC tumeur les types (1,4%), lequel était pas associé avec infection, état septique ou bactérien péritonite.

Chez 496 patients atteints de CHC, la modification de la dose (interruption ou réduction) et l'arrêt ont été les facteurs déterminants. mesures prises en cas d'effet indésirable chez 62,3 % et 20,2 % des patients, respectivement. Effets indésirables les causes les plus fréquentes de modifications posologiques (chez $\geq 5\%$ des patients) étaient une diminution de l'appétit, de la diarrhée, protéinurie, hypertension, fatigue, EPI et diminution du nombre de plaquettes. Les effets indésirables les plus répandus les principales causes de l'arrêt du traitement par le lenvatinib étaient une encéphalopathie hépatique, une fatigue, une augmentation du taux de sang. la bilirubine, protéinurie et hépatique échec.

CE

La sécurité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab a été évaluée chez 530 patients atteints de CE avancée recevant 20 mg de lenvatinib une fois par jour et 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 20 % des patients) étaient l'hypertension (63 %), la diarrhée (57%), hypothyroïdie (56%), nausée (51%), diminué appétit (47%), vomissement (39%), fatigue (38%), diminué poids (35%), arthralgie (33%), protéinurie (29%), constipation (27%), mal de tête (27%), urinaire tract infection (27%), dysphonie (25%), abdominal douleur (23%), asthénie (23%), palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome (23%), stomatite (23%), anémie (22%), et hypomagnésémie (20%).

Les effets indésirables graves (grade ≥ 3) les plus fréquents (survenant chez ≥ 5 % des patients) étaient hypertension (37,2%), diminué poids (9,1%), diarrhée (8,1%), augmenté lipase (7,7%), diminué appétit (6,4%), asthénie (6%), fatigue (6%), hypokaliémie (5,7%), anémie (5,3%), et protéinurie (5,1%).

L'arrêt du lenvatinib est survenu chez 30,6 % des patients, et l'arrêt du lenvatinib et dupembrolizumab s'est produit dans 15,3% de les patients exigible à un négatif réaction. Le la plupart commun (survenant chez ≥ 1 % des patients), les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du lenvatinib ont été hypertension (1,9 %), diarrhée (1,3 %), asthénie (1,3 %), diminution de l'appétit (1,3 %), protéinurie (1,3 %).et diminué poids (1,1%).

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Une interruption du traitement au lenvatinib en raison d'un effet indésirable est survenue chez 63,2 % des patients. Dose l'interruption du traitement par le lenvatinib et le pembrolizumab en raison d'un effet indésirable est survenue chez 34,3 % des patients. les patients. Le la plupart commun (se produisant dans $\geq 5\%$ de les patients) négatif réactions menant à interruption de lenvatinib étaient hypertension (12,6%), diarrhée (11,5%), protéinurie (7,2%), vomissement (7%), fatigue (5,7%), et diminué appétit (5,7%).

Une réduction de la dose de lenvatinib en raison d'effets indésirables est survenue chez 67,0 % des patients. Le la plupart effets indésirables fréquents (survenant chez $\geq 5\%$ des patients) entraînant une réduction de la dose de lenvatinib étaient hypertension (16,2%), diarrhée (12,5%), palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome (9,1%), fatigue (8,7%), protéinurie (7,7%), diminué appétit (6,6%), nausée (5,5%), asthénie (5,1%), et diminution du poids (5,1

%). Tabulé liste de négatif

réactions

Le profil de sécurité du lenvatinib en monothérapie est basé sur les données de 452 patients DTC et 496 HCC. les patients; permettant la caractérisation uniquement des effets indésirables courants des médicaments chez les patients DTC et HCC. Les effets indésirables présentés dans cette section sont basés sur les données de sécurité des patients atteints de DTC et de CHC. (voir section 5.1).

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Le profil d'innocuité du lenvatinib en association est basé sur les données de 530 patients atteints de CE traités avec lenvatinib dans combinaison avec pembrolizumab (voir section 5.1).

Effets indésirables observés dans les essais cliniques en DTC, HCC et EC, et rapportés depuis la commercialisation utilisation du lenvatinib sont répertoriées dans le tableau 6. La catégorie de fréquence des effets indésirables représente la plus estimation prudente de la fréquence à partir des populations individuelles. Effets indésirables connus avec lenvatinib ou combinaison thérapie Composants donné seul peut se produire pendant traitement avec ces médicaments en association, même si ces réactions n'ont pas été rapportées dans les études cliniques avec combinaison thérapie.

Pour des informations supplémentaires en matière de sécurité lorsque le lenvatinib est administré en association, reportez-vous au RCP pour le respectif combinaison thérapie composant (pembrolizumab).

Fréquences sont défini comme:

- ☐ Très fréquent ($\geq 1/10$)
- ☐ Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- ☐ Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- ☐ Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- ☐ Très rares ($< 1/10\ 000$)
- ☐ Pas connu (ne peut pas être estimé depuis le disponible données)

Dans chaque fréquence catégorie, indésirable effets sont présenté dans commande de décroissant gravité.

Tableau 6 Négatif réactions signalé dans les patients traité avec lenvatinib [§]
--

Système Organe	Lenvatinib	Combinaison avec
Classe	monothérapie	pembrolizumab
(MedDRA terminologie)		
Infections et infestations		
Très commun	Urinaire tract infection	Urinaire tract infection
Rare	Périnéal abcès	Périnéal abcès
Sang et lymphatique troubles		
Très commun	Thrombopénie ‡Lymphopénie a,‡ Leucopénie a,‡ Neutropénie a,‡	Thrombopénie ‡Lymphopénie a,‡ Leucopénie a,‡ Neutropénie a,‡ Anémie
Rare	Splénique infarctus	
Endocrine troubles		
Très commun	Hypothyroïdie	Hypothyroïdie
	Augmenté sang thyroïdestimulant hormone* ,‡	Augmenté sang thyroïde stimulant hormone* Hyperthyroïdie
Commun		Surrénal insuffisance
Rare	Surrénal insuffisance	
Métabolisme et nutrition troubles		
Très commun	Hypocalcémie* ,‡	Hypocalcémie * ,‡ Hypokaliémie ‡

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

	Hypokaliémie † Hypercholestérolémie ^{b,‡} Hypomagnésémie ^{b,‡}	Hypercholestérolémie ^{b,‡}
	Diminué poids	Hypomagnésémie ^{b,‡}
	Diminué appétit	Diminution du poids Diminué appétit
Commun	Déshydratation	Déshydratation
Psychiatrique troubles		
Très commun	Insomnie	
Commun		Insomnie

Nerveux système troubles		
Très commun	Vertiges	Vertiges
	Mal de tête	Mal de tête
	Dysgueusie	Dysgueusie
Commun	Cérébrovasculaire accident [†]	
Rare	Postérieur réversible encéphalopathie syndrome	Postérieur réversible encéphalopathiesyndrome
	Monoparésie	Cérébrovasculaire accident [†]
	Transitoire ischémique attaque	Monoparésie
		Transitoire ischémique attaque
Cardiaque troubles		
Commun	Myocardique infarctus ^{c,†}	Prolongé électrocardiogramme QT
	Cardiaque échec	
	Prolongé électrocardiogramme QT	
	Diminué éjection fraction	
Rare		Myocardique infarctus ^{c,†}
		Cardiaque échec
		Diminué éjection fraction
Vasculaire troubles		

Très commun	Hémorragie ^{d, *, †}	Hémorragie ^{d, *, †}
	Hypertension ^{e, *} Hypotension	Hypertension ^{e, *}
Commun		Hypotension
Inconnu	Anévrismes et artèredissection	
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles		
Très commun	Dysphonie	Dysphonie
Commun	Pulmonaire embolie [†]	Pulmonaire embolie [†]
Rare	Pneumothorax	Pneumothorax
Gastro-intestinal troubles		
Très commun	Diarrhée	Diarrhée
	Gastro-intestinal et abdominaldouleurs ^f	Gastro-intestinal et abdominal douleurs ^f
	Vomissement	Vomissement
	Nausée	Nausée
	Oral inflammation ^g	Oral inflammation ^g
	Oral douleur ^h	Oral douleur ^h
	Constipation	Constipation
	Dyspepsie	Sec bouche
Bouche sèche Augmentation de la lipase [‡] Augmenté	Augmentation de la lipase Augmenté amylase [‡]	

	amylase ‡	
Commun	Anal fistule	Pancréatite ^{je}
	Flatulence	Flatulence
		Dyspepsie
		Colite
Rare	Pancréatite ^{je} Colite	Anal fistule
Hépatobiliaire troubles		
Très commun	Augmentation de la bilirubine sanguine ^{j, *} ‡Hypoalbuminémie ^{j, *} ‡ Augmentation de l'alanine aminotransférase* , ‡	Augmenté sang bilirubine ^{j, *, ‡} Hypoalbuminémie ^{j, *} ‡ Augmenté alanine aminotransférase* , ‡
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase* ‡ Augmenté sang alcalin phosphatase ‡ Augmentation du gamma-glutamyltransférase ‡	Augmenté aspartate aminotransférase* , ‡ ‡ Augmenté sang alcalin phosphatase ‡
Commun	Hépatique échec ^{k, *, †}	Cholécystite
	Hépatique	Anormal hépatique fonction

	encéphalopathie ^{l, *, †}	
	Anormal hépatique fonction	Augmenté gamma- glutamyltransférase
	Cholécystite	
Rare	Hépatocellulaire dommage/hépatite ^m	Insuffisance hépatique ^{k, *, †} Hépatique encéphalopathie ^{l, †}
		Hépatocellulaire dommage/hépatite ^m
Peau et sous-cutané tissu troubles		
Très commun	Palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome	Érythrodysesthésie palmo- plantairesyndrome
	Éruption cutanée	Éruption cutanée
	Alopécie	
Commun	Hyperkératose	Alopécie
Rare		Hyperkératose
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles		
Très commun	Dos douleur	Dos douleur
	Arthralgie	Arthralgie
	Myalgie	Myalgie
	Douleur dans extrémité	Douleur dans extrémité
	Appareil locomoteur douleur	
Commun		Appareil locomoteur douleur

Rare	Ostéonécrose de le mâchoire	
Rénal et urinaire troubles		
Très commun	Protéinurie*	Protéinurie*
	Augmenté sang créatinine ‡	Augmenté sang créatinine ‡
Commun	Insuffisance rénale ^{n, *, †}	Insuffisance rénale ^{n, *, †}
	Rénal déficience*	
	Augmenté sang urée	
Rare	Néphrotique syndrome	Insuffisance rénale* Augmenté sang urée
Général troubles et administration site conditions		
Très commun	Fatigue	Fatigue
	Asthénie	Asthénie
	Œdème périphérique	Œdème périphérique
Commun	Malaise	Malaise
Rare	Avec facultés affaiblies guérison	Avec facultés affaiblies guérison
Pas connu	Non gastro-intestinal fistule °	

§ : Négatif réaction fréquences présenté dans Tableau 6 peut pas être pleinement attribuable à lenvatinib seul, mais peut contenir contributions depuis le sous-jacent maladie ou depuis autre médicinal produits utilisés dans un combinaison.

* : Voir section 4.8 Description de choisi négatif réactions pour plus loin caractérisation.

† : Comprend cas avec un fatal résultat.

‡ : Fréquence basé sur laboratoire données.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Le suivant les termes ont a été combiné:

a : La thrombocytopénie comprend la thrombocytopénie et une diminution du nombre de plaquettes. La neutropénie comprend la neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles. La leucopénie comprend la leucopénie et une diminution du nombre de globules blancs. La lymphopénie comprend lymphopénie et lymphocyte compter diminué.

b : L'hypomagnésémie comprend l'hypomagnésémie et une diminution du magnésium sanguin. L'hypercholestérolémie comprend hypercholestérolémie et augmenté sang cholestérol.

c : L'infarctus du myocarde comprend l'infarctus du myocarde et l'infarctus aigu du myocarde. d: Comprend tous hémorragie termes.

Les termes hémorragiques survenus chez 5 sujets ou plus atteints de DTC étaient : épistaxis, hémoptysie, hématurie, contusion, hématochézie, saignement gingival, pétéchies, hémorragie pulmonaire, hémorragie rectale, présence de sang dans l'urine, hématome et vaginal hémorragie.

Les termes hémorragiques survenus chez 5 sujets ou plus atteints de CHC étaient : épistaxis, hématurie, saignement gingival, hémoptysie, hémorragie des varices œsophagiennes, hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale, hémorragie rectale et supérieur gastro-intestinal hémorragie. Hémorragie terme que s'est produit dans 5 ou plus sujets avec CE était: vaginal hémorragie.

e : L'hypertension comprend : l'hypertension, la crise hypertensive, l'augmentation de la pression artérielle diastolique, l'hypertension orthostatique et augmenté sang pression.

f : Les douleurs gastro-intestinales et abdominales comprennent : une gêne abdominale, des douleurs abdominales, des douleurs abdominales basses, abdominales. douleur supérieur, abdominal tendresse, épigastrique inconfort, et gastro-intestinal douleur.

g : L'inflammation buccale comprend : la stomatite aphteuse, l'ulcère aphteux, l'érosion gingivale, l'ulcération gingivale, la muqueuse buccale cloquant, stomatite, glossite, bouche ulcération, et muqueuse inflammation.

h : La douleur buccale comprend : la douleur buccale, la glossodynie, la douleur gingivale, l'inconfort oropharyngé, la douleur oropharyngée et la langue. inconfort.

je: Pancréatite comprend : pancréatite et aigu pancréatite.

j : L'augmentation de la bilirubine sanguine comprend : l'hyperbilirubinémie, l'augmentation de la bilirubine sanguine, la jaunisse et l'augmentation de la bilirubine conjugué. Hypoalbuminémie comprend hypoalbuminémie et diminué sang albumine.

k : Hépatique échec comprend : hépatique échec, aigu hépatique échec et chronique hépatique échec.

l : L'encéphalopathie hépatique comprend : l'encéphalopathie hépatique, le coma hépatique, l'encéphalopathie métabolique et l'encéphalopathie. m: Hépatocellulaire dommage et hépatite comprend : induit par la drogue foie blessure, hépatique la stéatose, et cholestatique foie blessure.

n : Les cas d'insuffisance rénale comprennent : l'insuffisance prérénale aiguë, l'insuffisance rénale, l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance rénale tubulaire. nécrose.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

o : La fistule non gastro-intestinale comprend les cas de fistule survenant en dehors de l'estomac et des intestins, comme la fistule trachéale, trachéo-œsophagien, œsophagien, femelle génital tract fistule, et cutané fistule.

Description de choisi négatif réactions

Hypertension (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), l'hypertension (y compris l'hypertension, crise hypertensive, augmentation de la pression artérielle diastolique et augmentation de la pression artérielle) a été rapportée chez 72,8 % des patients traités par lenvatinib et 16,0 % des patients du groupe traité par placebo. La médiane temps à début dans traité au lenvatinib les patients était 16 jours. Réactions de Grade 3 ou plus haut (y compris

1 réaction de grade 4) est survenue chez 44,4 % des patients traités par lenvatinib, contre 3,8 % des patients traités par placebo. La majorité des cas se sont rétablis ou résolus après une interruption du traitement ou réduction, survenue chez 13,0 % et 13,4 % des patients, respectivement. Chez 1,1% des patients, hypertension dirigé à permanent traitement arrêté.

CHC

Dans le Phase 3 REFLÉTER procès (voir section 5.1), hypertension (y compris hypertension, augmenté sang pression artérielle, augmentation de la pression artérielle diastolique et hypertension orthostatique) a été rapportée chez 44,5 % des Les patients traités par lenvatinib et une hypertension de grade 3 sont survenus chez 23,5 %. Le délai médian d'apparition était 26 jours. La majorité des cas se sont rétablis après une interruption ou une réduction du traitement, survenue en 3,6% et 3,4% des patients respectivement. Un sujet (0,2 %) a arrêté le lenvatinib en raison de hypertension.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), une hypertension a été rapportée chez 65 % des patients Groupe lenvatinib plus pembrolizumab. Des réactions de grade 3 ou plus sont survenues chez 38,4 % des patientsle groupe lenvatinib plus pembrolizumab. Délai médian d'apparition du traitement par lenvatinib plus le groupe pembrolizumab était de 15 jours. Interruption du traitement, réduction et arrêt du traitement au lenvatinib s'est produit dans 11,6%, 17,7% et 2,0% de les patients, respectivement.

*Protéinurie (voir section 4.4)**DTC*

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), une protéinurie a été rapportée chez 33,7 % des patients traités par lenvatinib. traité les patients et

3,1% de les patients dans le traité par placebo groupe. Le médian temps à début était 6,7 semaines. Des réactions de grade 3 sont survenues chez 10,7 % des patients traités par lenvatinib et aucune dans le groupe placebo. patients traités. La majorité des cas ont été guéris ou résolus après l'administration de la dose. interruption ou réduction, lequel s'est produit dans 16,9% et 10,7% de les patients, respectivement. Protéinurie dirigé à permanent traitement arrêt dans 0,8% de les patients.

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), une protéinurie a été rapportée chez 26,3 % des patients traités par lenvatinib. patients traités et des réactions de grade 3 sont survenues chez 5,9 %. Le délai médian d'apparition était de 6,1 semaines. Lela majorité des cas se sont rétablis après une interruption ou une réduction du traitement, ce qui s'est produit dans 6,9 % des cas et 2,5% des patients, respectivement. La protéinurie a entraîné un arrêt définitif du traitement dans 0,6 % des cas. les patients.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), une protéinurie a été rapportée chez 29,6 % des patients traités par lenvatinib plus traité par pembrolizumab les patients et Grade ≥ 3 réactions s'est produit dans 5,4% de les patients. Le médian tempsLe délai d'apparition était de 34,5 jours. Une interruption, une réduction et un arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 6,2%, 7,9% et 1,2% de les patients, respectivement.

Rénal échec et déficience (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot de Phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), 5,0 % des patients ont développé une insuffisance rénale et 1,9 % ont développé une insuffisance rénale (3,1 % des patients ont présenté un événement d'insuffisance rénale de grade ≥ 3 ou déficience). Dans le groupe placebo, 0,8 % des patients ont développé une insuffisance ou une insuffisance rénale (0,8 % Grade ≥ 3).

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), 7,1 % des patients traités par lenvatinib ont développé une insuffisance rénale.panne/déficience événement. Grade 3 ou plus grand réactions s'est produit dans 1,9% de traité au lenvatinib les patients.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), 18,2 % des patients traités par lenvatinib plus pembrolizumabdéveloppé une insuffisance ou une insuffisance rénale. Des réactions de grade ≥ 3 sont survenues chez 4,2 % des patients. Le le délai médian d'apparition était de 86,0 jours. Interruption du traitement, réduction et arrêt du traitement au lenvatinib s'est produit dans 3,0%, 1,7% et 1,2% de les patients, respectivement.

Cardiaque dysfonctionnement (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), une diminution de la fraction d'éjection/de l'insuffisance cardiaque a été observée. rapporté chez 6,5 % des patients (1,5 % étaient de grade ≥ 3) dans le groupe traité par lenvatinib et chez 2,3 % dans le groupe traité par lenvatinib. placebo groupe (aucun étaient Grade ≥ 3).

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), un dysfonctionnement cardiaque (y compris un trouble cardiaque congestif) échec, cardiogénique choc, et cardiopulmonaire échec) était signalé dans 0,6% de les patients (0,4% étaient Note ≥ 3) dans le traité au lenvatinib groupe.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), un dysfonctionnement cardiaque a été rapporté chez 1,0 % des patients traités par lenvatinib plus Des réactions de grade ≥ 3 ont été observées chez les patients traités par pembrolizumab. Le temps médianle délai d'apparition était de 112,0 jours. Une réduction de la dose et un arrêt du lenvatinib sont survenus chez 0,2 % des patients. les patients.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) /

Leucoencéphalopathie postérieure réversible syndrome (RPL) (voir section 4.4)

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

DTC

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), il y a eu 1 événement de SEPR (grade 2) chez les patients traités au lenvatinib groupe et Non rapports dans le placebo groupe.

CHC

Dans le Phase 3 REFLÉTER procès (voir section 5.1), là était 1 événement de PRÉS (Grade 2) dans le traité au lenvatinib groupe.

Parmi les 1 823 patients traités par lenvatinib en monothérapie lors des essais cliniques, il y a eu 5 cas.(0,3 %) des SEPR (0,2 % étaient de grade 3 ou 4), qui ont tous disparu après le traitement et/ou la dose. interruption, ou permanent arrêt.

CE

Dans l'étude 309 de phase 3 (voir rubrique 5.1), il y a eu un événement de SEPR (grade 1) dans le groupe lenvatinib plus traité par pembrolizumab groupe pour lequel lenvatinib était interrompu.

Hépatotoxicité (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot SELECT de phase 3 (voir rubrique 5.1), les troubles hépatiques les plus fréquemment rapportés les effets indésirables étaient une

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

hypoalbuminémie (9,6 % de lenvatinib contre 1,5 % de placebo) et une élévation de la fonction hépatique. taux d'enzymes, y compris augmentation de l'alanine aminotransférase (7,7 % de lenvatinib contre 0 placebo), aspartate aminotransférase (6,9 % de lenvatinib contre 1,5 % de placebo) et bilirubine sanguine (1,9 % de lenvatinib contre. 0 placebo). Le médian temps à début de foie réactions dans traité au lenvatinib les patients était 12,1 semaines. Réactions hépatiques de grade 3 ou plus (dont 1 cas d'insuffisance hépatique de grade 5) est survenu chez 5,4 % des patients traités par lenvatinib, contre 0,8 % chez les patients traités par placebo. Foie-les réactions associées ont entraîné des interruptions et des réductions de dose chez 4,6 % et 2,7 % des patients, respectivement, et à permanent arrêt en 0,4%.

Parmi les 1 166 patients traités par lenvatinib, il y a eu 3 cas (0,3 %) d'insuffisance hépatique, toutes avec un issue fatale. L'un s'est produit chez un patient sans métastases hépatiques. Il y a eu aussi un cas d'aigu hépatite dans un patient sans foie métastases.

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), l'effet hépatotoxique le plus fréquemment rapporté les réactions étaient une augmentation de la bilirubine sanguine (14,9 %), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (13,7 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (11,1 %), hypoalbuminémie (9,2 %), encéphalopathie hépatique (8,0 %), augmentation de la gamma-glutamyltransférase (7,8 %) et augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (6,7%). Le délai médian d'apparition des effets

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

indésirables d'hépatotoxicité était de 6,4 semaines. Hépatotoxicité des réactions de grade ≥ 3 sont survenues chez 26,1 % des patients traités par lenvatinib. Insuffisance hépatique (y compris mortelle événements chez 12 patients) sont survenus chez 3,6 % des patients (tous étaient de grade ≥ 3). Encéphalopathie hépatique (y compris des événements mortels chez 4 patients) sont survenus chez 8,4 % des patients (5,5 % étaient \geq Grade 3). Il y avait 17 (3,6 %) décès dus à des événements d'hépatotoxicité dans le bras lenvatinib et 4 (0,8 %) décès dans le groupe bras sorafénib. Les effets indésirables d'hépatotoxicité ont conduit à des interruptions de dose et à des réductions de 12,2 % et 7,4% de traité au lenvatinib les patients respectivement, et à permanent arrêt dans 5,5%.

Dans les essais cliniques au cours desquels 1 327 patients ont reçu du lenvatinib en monothérapie dans des indications autres que CHC, hépatique échec (y compris fatal événements) était signalé dans 4 les patients (0,3%), foie blessure dans 2 les patients (0,2%), aigu hépatite dans 2 les patients (0,2%), et hépatocellulaire blessure dans 1 patient (0,1%).

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), une hépatotoxicité a été rapportée pour 33,7 % du traitement par lenvatinib plus Des réactions de grade ≥ 3 ont été observées chez 12,1 % des patients traités par pembrolizumab. La médiane le délai d'apparition était de 56,0 jours. Une interruption, une réduction et un arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 5,2%, 3,0% et 1,2% de les patients, respectivement.

*Artériel thromboembolies (voir section 4.4)**DTC*

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 5,4% de traité au lenvatinib les patients et 2,3% de les patients dans le placebo groupe.

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés chez 2,3 % des patients. de les patients traité avec lenvatinib.

Parmi les 1 823 patients traités par lenvatinib en monothérapie lors des essais cliniques, il y a eu 10 cas. (0,5%) de thromboembolies artérielles (5 cas d'infarctus du myocarde et 5 cas d'accidents vasculaires cérébraux accident) avec un fatal résultat.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), des thromboembolies artérielles ont été rapportées chez 3,7 % des patients. Des réactions de grade ≥ 3 ont été observées chez 2,2 % des patients traités par lenvatinib plus pembrolizumab. Le délai médian d'apparition était de 59,0 jours. Une interruption du traitement et un arrêt du traitement au lenvatinib ont eu lieu dans 0,2% et 2,0% de les patients, respectivement.

Hémorragie (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), des hémorragies ont été rapportées chez 34,9 % des patients (1,9 % Grade \geq 3) des patients traités par lenvatinib versus 18,3 % (3,1 % étaient de grade \geq 3) des patients traités par placebo. Les réactions survenues à une incidence \geq 0,75 % au-dessus du placebo étaient : épistaxis (11,9 %), hématurie (6,5%), contusion (4,6%), gingival saignement (2,3%), hématochézie (2,3%), rectal hémorragie (1,5%), hématome (1,1%), hémorroïdaire hémorragie (1,1%), laryngé hémorragie (1,1 %), pétéchies (1,1 %) et hémorragie tumorale intracrânienne (0,8 %). Dans ce procès, il y a eu 1 cas d'hémorragie intracrânienne mortelle chez 16 patients ayant reçu du lenvatinib et présentant des métastases au SNC à ligne de base.

Le délai médian d'apparition de l'effet chez les patients traités par le lenvatinib était de 10,1 semaines. Aucune différence entre Des cas de réactions graves ont été observés chez les patients traités par le lenvatinib et par placebo (3,4 % contre 3,8 %), des réactions conduisant à un arrêt prématuré (1,1 % contre 1,5 %), ou des réactions conduisant à l'arrêt prématuré du traitement interruption (3,4% contre. 3,8%) ou réduction (0,4% contre. 0).

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), des hémorragies ont été

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

rapportées chez 24,6 % des patients et 5,0 % étaient de grade ≥ 3 . Des réactions de grade 3 sont survenues chez 3,4 %, des réactions de grade 4 chez 0,2 % et 7 patients. (1,5 %) ont présenté une réaction de grade 5 incluant une hémorragie cérébrale, une hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie intestinale et hémorragie tumorale. Le délai médian d'apparition était de 11,9 semaines. Un événement hémorragique a entraîné une interruption ou une réduction du traitement chez 3,2 % et 0,8 % des patients respectivement et un traitement arrêté dans 1,7% de les patients.

Dans les essais cliniques au cours desquels 1 327 patients ont reçu du lenvatinib en monothérapie dans des indications autres que CHC, Grade ≥ 3 ou plus grand hémorragie était signalé dans 2% de les patients, 3 les patients (0,2%) avait un hémorragie de grade 4 et 8 patients (0,6 %) ont eu une réaction de grade 5 incluant une hémorragie artérielle, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie intracrânienne, hémorragie tumorale intracrânienne, hématomène, Méléna, hémoptysie et tumeur hémorragie.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), des hémorragies ont été rapportées chez 24,4 % des patients traités par lenvatinib plus traité par pembrolizumab les patients et Grade ≥ 3 réactions s'est produit dans 3,0% de les patients. Le médian tempsLe délai d'apparition était de 65,0 jours. Une interruption, une réduction et un arrêt du traitement par le lenvatinib sont survenus chez 1,7%, 1,2% et 1,7% de les patients, respectivement.

*Hypocalcémie (voir section 4.4)**DTC*

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), une hypocalcémie a été rapportée chez 12,6 % des patients traités au lenvatinib contre 0 patient traité par placebo. Le médian temps à d'abord début dans lenvatinib- traités était de 11,1 semaines. Des réactions de gravité de grade 3 ou 4 sont survenues chez 5,0 % des patients traités par lenvatinib- traités contre 0 patient traité par placebo. La plupart des réactions ont disparu après un traitement de soutien, sans interruption ou réduction de la dose, survenue respectivement chez 1,5 % et 1,1 % des patients ; 1 malade avec Grade 4 hypocalcémie abandonné traitement en permanence.

CHC

Dans le Phase 3 REFLÉTER procès (voir section 5.1), hypocalcémie était signalé dans 1,1% de les patients, avec réactions de grade 3 survenant dans 0,4 %. Une interruption du traitement par le lenvatinib en raison d'une hypocalcémie est survenue un sujet (0,2%) et là étaient Non dose réductions ou abandons.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), une hypocalcémie a été rapportée chez 3,9 % des patients traités par lenvatinib plus traité par pembrolizumab les patients et Grade ≥ 3 réactions s'est produit dans 1,0% de les patients. Le médian temps à début était de 148,0 jours. Non lenvatinib dose

modifications étaient signalé.

Gastro-intestinal perforation et fistule formation (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), des événements de perforation gastro-intestinale ou de fistule étaient signalé dans 1,9% de traité au lenvatinib les patients et 0,8% de les patients dans le placebo groupe.

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), des événements de perforation gastro-intestinale ou de fistule ont été signalé dans 1,9% de traité au lenvatinib les patients.

CE

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

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

traitement au lenvatinib sont survenus chez 0,5 % et 3,0 % des patients. respectivement.

Non gastro-intestinal fistules (voir section 4.4)

L'utilisation du lenvatinib a été associée à des cas de fistules, notamment des réactions entraînant la mort. Des cas de fistules touchant des zones du corps autres que l'estomac ou les intestins ont été signalés. à travers diverses indications. Des réactions ont été rapportées à différents moments au cours du traitement, allant depuis deux semaines à plus grand que 1 an depuis initiation de le lenvatinib, avec médian latence de à propos 3 mois.

QT intervalle prolongement (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté chez 8,8 % des patients traités par lenvatinib et 1,5 % des patients du groupe placebo. L'incidence du QT intervalle prolongement de plus grand que 500 ms était 2% dans le traité au lenvatinib les patients par rapport à Non rapports dans le placebo groupe.

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté chez 6,9 % des patients. des patients traités par lenvatinib. L'incidence d'un allongement de l'intervalle QTcF

supérieur à 500 ms était 2,4%.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez 3,9 % des patients. Des réactions de grade ≥ 3 ont été observées chez des patients traités par lenvatinib plus pembrolizumab et chez 0,5 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 115,5 jours. Une interruption du traitement et une réduction du traitement au lenvatinib ont eu lieu chez 0,2% et 0,5% de les patients, respectivement.

Augmenté sang thyroïde stimulant hormone (voir section 4.4)

DTC

Dans le pivot Phase 3 SÉLECTIONNER procès (voir section 5.1), 88% de tous les patients avait un ligne de base TSH niveau inférieure ou égale à 0,5 mU/L. Chez les patients ayant une TSH normale au départ, une élévation du taux de TSH supérieure à 0,5 mU/L a été observée après l'inclusion chez 57 % des patients traités par lenvatinib, par rapport à 14% de traité par placebo les patients.

CHC

Dans l'essai de phase 3 REFLECT (voir rubrique 5.1), 89,6 % des patients avaient un taux de TSH de base inférieur à que la limite supérieure de la normale. Une élévation de la TSH au-dessus de la limite supérieure de la

normale a été observée après ligne de base dans 69,6% de traité au lenvatinib les patients.

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), une hypothyroïdie a été rapportée chez 68,2 % des patients traités par lenvatinib plus traité par pembrolizumab les patients et Grade ≥ 3 réactions s'est produit dans 1,2% de les patients. Le médian temps le délai d'apparition était de 62,0 jours.

L'interruption du traitement et la réduction du traitement au lenvatinib sont survenues chez 2,2 % et 0,7 % des patients. les patients, respectivement.

Sang TSH augmenté était signalé dans 12,8% de lenvatinib plus traité par pembrolizumab les patients avec Non les patients rapport Grade ≥ 3 réactions.

Dose interruption s'est produit dans 0,2% de les patients.

Diarrhée (voir section 4.4)

DTC

Dans l'essai pivot de phase 3 SELECT (voir rubrique 5.1), une diarrhée a été rapportée chez 67,4 % des patients le groupe traité par lenvatinib (9,2 % étaient de grade ≥ 3) et chez 16,8 % des patients du groupe placebo (aucun étaient Grade ≥ 3).

CHC

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Dans le Phase 3 REFLÉTER procès (voir section 5.1), diarrhée était signalé dans 38,7% de les patients traité avec lenvatinib (4,2% étaient Grade \geq 3).

CE

Dans l'étude de phase 3 309 (voir rubrique 5.1), une diarrhée a été rapportée chez 54,2 % des patients traités par lenvatinib plus patients traités par pembrolizumab (7,6 % étaient de grade \geq 3). Interruption, réduction et réduction du traitement arrêt de lenvatinib s'est produit dans 10,6%, 11,1% et 1,2% de les patients, respectivement.

Pédiatrique population

Les données cliniques ne sont pas disponibles dans

cette population (voir rubrique 4.2). Autre spécial

populations

Âgé

DTC

Les patients âgés de \geq 75 ans étaient plus susceptibles de souffrir d'hypertension, de protéinurie, de grade 3 ou 4. diminué appétit, et déshydratation.

CHC

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Les patients âgés de ≥ 75 ans étaient plus susceptibles de souffrir d'hypertension, de protéinurie, de diminution de l'appétit, asthénie, déshydratation, vertiges, malaise, périphérique œdème, prurit et hépatique encéphalopathie.

L'encéphalopathie hépatique est survenue avec une incidence plus de deux fois supérieure chez les patients âgés de 75 ans ou plus (17,2 %) que chez les moins de 75 ans (7,1 %). L'encéphalopathie hépatique avait tendance à être associée à une maladie indésirable caractéristiques au départ ou avec l'utilisation de médicaments concomitants. Thromboembolique artérielle événements aussi s'est produit à un augmenté incidence dans ce âge groupe.

CE

Les patients âgés de ≥ 75 ans étaient plus susceptibles de souffrir d'infections des voies urinaires et de grade ≥ 3 .hypertension (\geq dix% augmenter par rapport à les patients de âge <65 années).

Genre

DTC

Les femmes présentaient une incidence plus élevée d'hypertension (y compris d'hypertension de grade 3 ou 4), de protéinurie, et EPI, tandis que les hommes présentaient une incidence plus élevée de diminution de la fraction d'éjection et des troubles gastro-intestinaux. perforation et fistule formation.

CHC

Femelles avait un plus haut incidence de hypertension, fatigue, ECG QT prolongement et alopecie. Hommes avait une incidence plus élevée (26,5 %) de dysphonie que les femmes (12,3 %), une perte de poids et une diminution plaquette compter. Hépatique échec événements étaient observé dans mâle les patients seulement.

*Ethnique origine**DTC*

Les patients asiatiques présentaient une incidence plus élevée (différence ≥ 10 %) que les patients caucasiens de pathologies périphériques. œdème, hypertension, fatigue, EPI, protéinurie, stomatite, thrombocytopenie et myalgie ; alors que Les patients de race blanche présentaient une incidence plus élevée de diarrhée, de perte de poids, de nausées, de vomissements, constipation, asthénie, abdominal douleur, douleur dans extrémité, et sec bouche. UN plus grand proportion de asiatiqueles patients ont présenté une réduction de la dose de lenvatinib par rapport aux patients de race blanche. le délai médian avant la première dose réduction et le moyenne tous les jours dose pris étaient inférieur dans asiatique que dans caucasien les patients.

CHC

Les patients asiatiques présentaient une incidence plus élevée de protéinurie et

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

de diminution du nombre de neutrophiles que les patients caucasiens. compter, diminué plaquette compter, diminué blanc sang compter et EPI, alors que caucasien les patients avait un incidence plus élevée de fatigue, d'encéphalopathie hépatique, d'insuffisance rénale aiguë, d'anxiété, d'asthénie, de nausées, thrombocytopénie et vomissement.

CE

Les patients asiatiques présentaient une incidence plus élevée (différence \geq 10 %) que les patients caucasiens d'anémie, de malaise, diminution du nombre de neutrophiles, stomatite, diminution du nombre de plaquettes, protéinurie et EPI chez les personnes de race blanche les patients présentaient une incidence plus élevée d'inflammation des muqueuses, de douleurs abdominales, de diarrhée et de voies urinaires. infection, poids diminué, hypomagnésémie, vertiges, asthénie et fatigue.

Référence hypertension

DTC

Les patients souffrant d'hypertension initiale présentaient une incidence plus élevée d'hypertension de grade 3 ou 4, de protéinurie, diarrhée et déshydratation, et ont connu des cas plus graves de déshydratation, d'hypotension, embolie pulmonaire, épanchement pleural malin, fibrillation auriculaire et symptômes gastro-intestinaux (abdominaux) douleur, diarrhée, vomissement).

Hépatique déficience

DTC

Les patients présentant une insuffisance hépatique initiale présentaient une incidence plus élevée d'hypertension et d'EPI, et un incidence plus élevée d'hypertension de grade 3 ou 4, d'asthénie, de fatigue et d'hypocalcémie par rapport aux patients avec normale hépatique fonction.

CHC

Les patients avec un score Child-Pugh (CP) initial de 6 (environ 20 % des patients de l'étude REFLECT) présentaient un incidence plus élevée de diminution de l'appétit, de fatigue, de protéinurie, d'encéphalopathie hépatique et d'insuffisance hépatique par rapport aux patients ayant une ligne de base Score CP de 5. Hépatotoxicité événements et hémorragie événements aussi s'est produit à un plus haut incidence dans CP score 6 les patients par rapport à CP score 5 les patients.

Rénal déficience

DTC

Les patients présentant une insuffisance rénale initiale présentaient une incidence plus élevée d'hypertension de grade 3 ou 4, protéinurie, fatigue, stomatite, œdème périphérique, thrombocytopénie, déshydratation, allongement de l'intervalle QT, hypothyroïdie, hyponatrémie, augmentation de la thyroïdostimuline dans le sang, pneumonie comparée avec sujets avec normale

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

rénal fonction. Ces les patients aussi avait un plus haut incidence de rénal réactions et un s'orienter vers un plus haut incidence de foie réactions.

CHC

Les patients présentant une insuffisance rénale initiale présentaient une incidence plus élevée de fatigue, d'hypothyroïdie, déshydratation, diarrhée, diminution de l'appétit, protéinurie et encéphalopathie hépatique. Ces patientsaussi avait un plus haut incidence de rénal réactions et artériel thromboembolique événements.

Les patients avec corps poids <60 kg

DTC

Les patients de faible poids corporel (<60 kg) présentaient une incidence plus élevée d'EPI et de protéinurie de grade 3 ou 4. hypocalcémie et hyponatrémie, et une tendance vers une incidence plus élevée de grade 3 ou 4 diminuée appétit.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé à rapport n'importe lequel soupçonné négatif réactions via le national rapport système répertorié dans annexe V. _

4.9 Surdosage

Les doses les plus élevées de lenvatinib étudiées cliniquement étaient de 32 mg et 40 mg par jour. Accidentel des erreurs de médication entraînant des doses uniques de 40 à 48 mg se sont produites lors d'essais cliniques. Le plus Les effets indésirables fréquemment observés à ces doses étaient l'hypertension, les nausées, la diarrhée, fatigue, stomatite, protéinurie, maux de tête et aggravation des EPI. Il y a également eu des rapports de surdosage en lenvatinib impliquant des administrations uniques de 6 à 10 fois la dose quotidienne recommandée dose. Ces cas étaient associé avec négatif réactions cohérent avec le connu sécurité profil de lenvatinib (c'est à dire, rénal et cardiaque échec), ou étaient sans négatif réactions.

Symptômes et Gestion

Là est Non spécifique antidote pour surdose avec lenvatinib. Dans cas de soupçonné surdose, lenvatinib devrait être retenu et approprié favorable se soucier donné comme requis.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: antinéoplasique agents, protéine kinase des inhibiteurs, ATC code: L01EX08

Le lenvatinib est un inhibiteur multikinase qui a montré principalement des propriétés antiangiogéniques *in vitro* et *chezvivant*, et direct inhibition de tumeur croissance était aussi observé dans *in vitro* des modèles.

Mécanisme de action

Le lenvatinib est un inhibiteur du récepteur tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinases derécepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) et VEGFR3 (FLT4), en plus d'autres RTK liées aux voies proangiogéniques et oncogènes, notamment Récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) FGFR1, 2, 3 et 4, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDF) récepteur PDGFR α , TROUSSE, et RET.

De plus, le lenvatinib avait une activité antiproliférative directe et sélective dans les lignées cellulaires hépatocellulaires. dépendant sur activé FGFR signalisation, lequel est attribué à le inhibition de FGFR signalisation par lenvatinib.

Dans les modèles de tumeurs syngéniques de souris, le lenvatinib a diminué le nombre de macrophages associés à la tumeur, augmenté activé les cellules T cytotoxiques et démontré une plus grande activité antitumorale en combinaison avec un anti-PD-1 monoclonal anticorps par rapport à soit traitement seul.

Bien qu'il n'ait pas été étudié directement avec le lenvatinib, le mécanisme d'action (MOA) de l'hypertension est postulé comme étant médié par l'inhibition de VEGFR2 dans les cellules endothéliales vasculaires. De la même

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

manière, bien qu'il n'ait pas été étudié directement, le mode d'action de la protéinurie est postulé comme étant médié par une régulation négative de VEGFR1 et VEGFR2 dans les podocytes du glomérule.

Le mécanisme de action pour l'hypothyroïdie est pas pleinement élucidé.

Clinique efficacité

Réfractaire à l'iode radioactif différencié thyroïde cancer

L'étude SELECT était un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. menée chez 392 patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif avec des études indépendantes, examen centralisé, preuves radiographiques de progression de la maladie dans les 12 mois (+1 mois) fenêtre) avant l'inscription. Les réfractaires à l'iode radioactif ont été définis comme une ou plusieurs lésions mesurables. soit avec un manque d'absorption d'iode, soit avec une progression malgré un traitement à l'iode radioactif (RAI), ou avoir une activité cumulée de RAI > 600 mCi ou 22 GBq avec la dernière dose au moins 6 mois avant pour étudier l'entrée. La randomisation a été stratifiée par région géographique (Europe, Amérique du Nord et Autre), traitement antérieur ciblé par le VEGF/VEGFR (les patients peuvent avoir reçu 0 ou 1 thérapie ciblée VEGF/VEGFR) et l'âge (≤ 65 ans ou > 65 ans). Le principal résultat d'efficacité mesure était sans progression survie (PFS) comme déterminé par aveugle indépendant radiologique revoir en utilisant les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) 1.1. Résultat d'efficacité secondaire les mesures comprenaient le taux de réponse global et la survie globale. Les patients du groupe placebo pouvaient choisir de recevoir lenvatinib traitement

à le temps de confirmé maladie progression.

Les patients éligibles présentant une maladie mesurable selon RECIST 1.1 ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir lenvatinib 24 mg une fois par jour (n = 261) ou placebo (n = 131). Données démographiques de base et maladie les caractéristiques étaient bien équilibrées pour les deux groupes de traitement. Sur les 392 patients randomisés, 76,3% étaient naïfs de thérapies antérieures ciblant le VEGF/VEGFR, 49,0 % étaient des femmes, 49,7 % étaient européennes et l'âge médian était de 63 ans. Histologiquement, 66,1 % avaient un diagnostic confirmé de thyroïde papillaire cancer et 33,9 % avaient un cancer folliculaire de la thyroïde qui comprenait 14,8 % de cellules de Hürthle et 3,8 % de cellules claires. Les métastases étaient présenter à 99% de la les patients: les poumons dans 89,3%, lymphes nœuds dans 51,5%, os dans 38,8 %, foie dans 18,1 %, plèvre dans 16,3 % et cerveau dans 4,1 %. La majorité des patients avaient un ECOG état de performance de 0 ; 42,1 % avaient un statut de 1 ; 3,9% avaient un statut supérieur à 1. La médiane cumulée RAI activité administré avant à étude entrée était 350 mCi (12.95 GBq).

Une prolongation statistiquement significative de la SSP a été démontrée chez les patients traités par lenvatinib. par rapport à ceux recevant un placebo ($p < 0,0001$) (voir figure 1). L'effet positif sur la SSP a été observé dans les sous-groupes d'âge (au-dessus ou en dessous de 65 ans), sexe, race, sous-type histologique, zone géographique région et ceux qui ont reçu 0 ou 1 traitement antérieur ciblé sur le VEGF/VEGFR. Suite indépendantel'examen de la confirmation de la progression de la maladie, 109 (83,2 %) patients randomisés pour recevoir le placebo avaient traversé sur à étiquette ouverte

lenvatinib à le temps de le primaire efficacité analyse.

Le taux de réponse objective (réponse complète [CR] plus réponse partielle [PR]) par indépendant l'examen radiologique était significativement ($p < 0,0001$) plus élevé dans le groupe traité par lenvatinib (64,8 %) que dans le groupe traité par placebo (1,5 %). Quatre (1,5 %) sujets traités par lenvatinib ont obtenu une RC et 165 les sujets (63,2 %) avaient un PR, alors qu'aucun sujet traité avec le placebo n'avait de RC et 2 (1,5 %) sujets avaient un RP.

Le médian temps à d'abord dose réduction était 2.8 mois. Le médian temps à objectif sensible était 2,0 (IC à 95 % : 1,9, 3,5) mois ; cependant, parmi les patients qui ont présenté un syndrome complet ou partiel réponse au lenvatinib, 70,4 % ont développé une réponse au cours ou dans les 30 jours suivant le traitement. le 24 mg dose.

L'ensemble survie analyse était confus par le fait que traité par placebo sujets avec confirmé la progression de la maladie avait la possibilité de passer au lenvatinib en ouvert. Il n'y avait pas statistiquement différence significative de survie globale entre les groupes de traitement au moment de la primaire analyse d'efficacité (HR = 0,73 ; IC à 95 % : 0,50, 1,07, $p = 0,1032$). La survie globale (SG) médiane était pas a été atteint pour soit le lenvatinib groupe ou le placebo croisement groupe.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Tableau 7 Efficacité résultats dans DTC les patients		
	Lénavatin ib N=261	Place bo N=13 1
Sans progression Survie (PFS) ^{un}		
Nombre de progressions ou décès (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Médian PSF dans mois (95 % CI)	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2, 3.7)
Danger rapport (99 % CI) ^{b,c}	0,21 (0,14, 0,31)	
P. valeur ^b	<0,00 01	
Les patients OMS avait reçu 0 avant Ciblé VEGF/VEGFR thérapie (%)		
Nombre de progressions ou décès	195 (74,7)	104 (79,4)
Médian PSF dans mois (95 % CI)	76	88
Médian PSF dans mois (95 % CI)	18.7 (16.4, NE)	3.6 (2.1, 5.3)
Danger rapport (95 % CI) ^{b,c}	0,20 (0,14, 0,27)	
Les patients OMS avait reçu 1 avant Ciblé VEGF/VEGFR thérapie (%)		
Nombre de progressions ou décès	66 (25.3)	27 (20.6)
Médian PSF dans mois (95 % CI)	31	25
Médian PSF dans mois (95 % CI)	15.1 (8,8, NE)	3.6 (1.9, 3.7)
Danger rapport (95 % CI) ^{b,c}	0,22 (0,12, 0,41)	
Objectif Réponse Evaluez ^{un}		
Nombre de objectif intervenants (%) (95 % CI)	169 (64,8) (59,0, 70.5)	2 (1.5) (0,0, 3.6)
P. valeur ^b	<0,00 01	
Nombre de complet réponses	4	0
Nombre de partiel réponses	16 5	2
Médian temps à objectif réponse, ^d mois (95 % CI)	2.0 (1.9, 3.5)	5.6 (1,8, 9.4)
Durée de réponse, ^d mois, médian (95 % CI)	NE (16,8, NE)	NE (NE, NE)
Dans l'ensemble Survie		
Nombre de décès (%)	71 (27.2)	47 (35,9)
Médian Système d'exploitation dans mois (95 % CI)	NE (22,0, NE)	NE (20.3, NE)
Rapport de risque (IC à 95 %) ^{b, e}	0,73 (0,50, 1,07)	
P. valeur ^{b, e}	0,103 2	

IC, intervalle de confiance ; NE, non estimable ; SG, survie globale ; PFS, survie sans progression ; RPSFT, rang conservation de construction échec temps modèle; VEGF/VEGFR, vasculaire endothélial croissancefacteur / vasculaire endothélial croissance facteur récepteur.

a : Indépendant radiologique revoir.

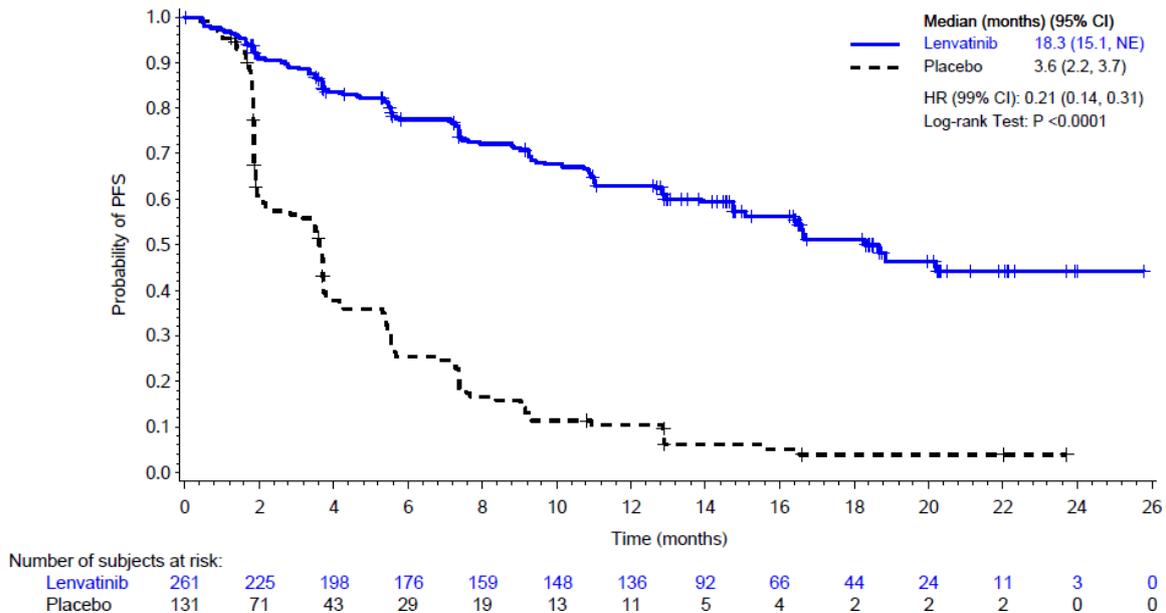
b : Stratifié par région (L'Europe □ contre. Nord Amérique contre. Autre), âge groupe (≤ 65 années contre > 65 années), et précédent Ciblé VEGF/VEGFR thérapie (0 contre. 1).

c : Estimé avec Barreur proportionnel danger modèle.

d: Estimé selon la méthode Kaplan-Meier ; l'IC à 95 % a été construit avec une approche généralisée Brookmeyer et Crowley méthode dans les patients avec un meilleur dans l'ensemble réponse de complet réponse ou partiel réponse.

e : Pas ajusté pour croisement effet.

Chiffre 1 Kaplan-Meier Courbe de Sans progression Survie - DTC



CI, confiance intervalle; NE, pas estimable.

Hépatocellulaire carcinome

L'efficacité clinique et la sécurité du lenvatinib ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale multicentrique, étude de phase 3 ouverte et randomisée (REFLECT) chez des patients présentant une atteinte hépatocellulaire non résécable carcinome (HCC).

Dans total, 954 les patients étaient randomisé 1:1 à recevoir soit lenvatinib (12 mg [ligne de base corps poids ≥ 60 kg] ou 8 mg [poids corporel initial < 60 kg]) administrés par voie orale une fois par jour ou 400 mg de sorafénib administrés oralement deux fois tous les jours.

Les patients étaient éligibles à participer s'ils avaient un statut de fonction hépatique de classe A de Child-Pugh et Statut de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 ou 1. Les patients ont été exclus qui ont déjà reçu un traitement anticancéreux systémique pour un CHC avancé/non résecable ou tout traitement anti-VEGF antérieur thérapeutique. Les lésions cibles préalablement traitées par radiothérapie ou thérapie locorégionale devaient montrer preuve radiographique de la progression de la maladie. Patients présentant une occupation hépatique $\geq 50\%$, une invasion nette du bile canal ou un principal bifurquer de la veine portale (Vp4) sur imagerie étaient aussi exclus.

- Démographique et ligne de base maladie caractéristiques étaient similaire entre le lenvatinib et lesorafénib groupes et sont montrés ci-dessous pour tous 954 randomisés les patients:
 - Médian âge: 62 années
 - Mâle: 84%
 - Blanc: 29%, Asiatique: 69%, Noir ou africain Américain: 1,4%
 - Corps poids: <60 kg -31%, 60-80 kg – 50%, >80 kg - 19%
 - Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 : 63 %, ECOG PS de 1: 37%
 - Child-Pugh UN: 99%, Child-Pugh B : 1%
 - Étiologie : Hépatite B (50%), Hépatite C (23%), alcool (6%)
 - Absence de macroscopique veine portale invasion (MPVI): 79%
 - Absence de MPVI, extra-hépatique tumeur propagé (EHS) ou les deux: 30%
 - Sous-jacent cirrhose (par indépendante imagerie revoir): 75%

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

- Barcelone Clinique Foie Cancer (BCLC) scène B : 20 % ; BCLC scène C : 80%
- Avant traitements : hépatectomie (28%), radiothérapie (11%), loco-régional thérapies y compris (chimio) embolisation transartérielle (52 %), ablation par radiofréquence (21 %) et percutanée éthanol injection (4%)

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Le lenvatinib n'était pas inférieur en termes de SG à sorafénib avec HR = 0,92 [IC à 95 % de (0,79 ; 1,06)] et une SG médiane de 13,6 mois contre 12,3 mois (voir Tableau 8 et Figure 2). Les résultats pour les critères de substitution (PFS et ORR) sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous.

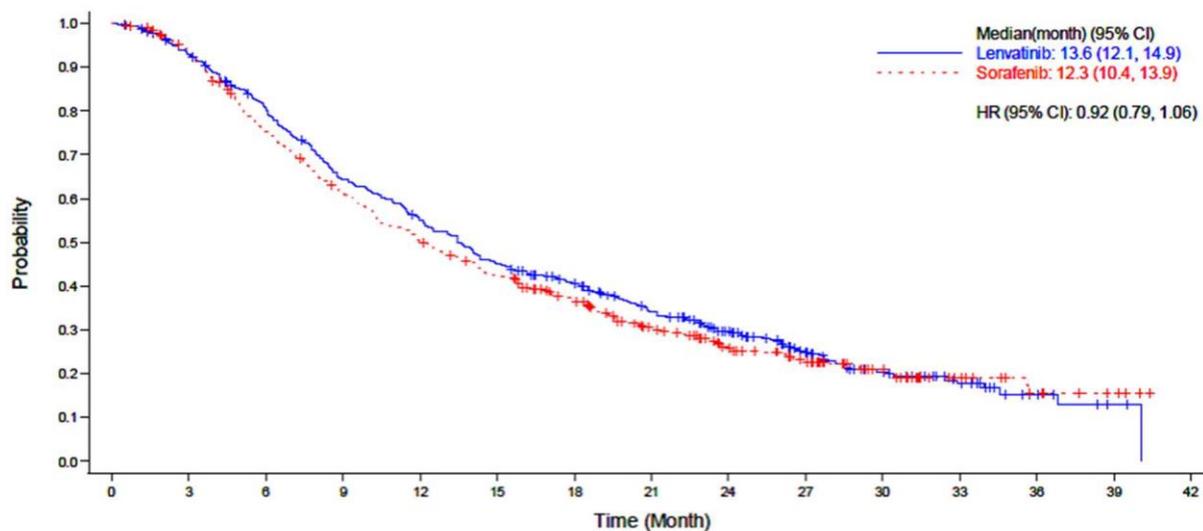
Tableau 8 Efficacité Résultats depuis le REFLÉTER étude dans CHC				
Efficacité paramètre	Danger rapport^{a, b} (95 % CI)	P. valeur^d	Médian (95 % CI)^e	
			Lenvatinib (N=478)	Sorafénib (N=476)
Système d'exploitation	0,92 (0,79,1,06)	N / A	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
PFS ^g (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	<0,00001	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.7)
			Pourcentages (95 % CI)	
ORR ^{c, f, g} (mRECIST)	N / A	<0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Données couper date: 13 Nov 2016.

- a. Danger rapport (HEURE) est pour lenvatinib contre. le sorafénib, basé sur un Barreur modèle y compris traitementgroupe comme un facteur.
- b. Stratifié par région (Région 1 : Asie-Pacifique ; Région 2 : Ouest), veine porte macroscopique invasion ou extrahépatique propagé ou les deux (Oui, Non), ECOG PS (0, 1) et corps poids (<60 kg, ≥60 kg).
- c. Résultats sont basé sur confirmé et non confirmé réponses.
- d. P- valeur est pour le supériorité test de lenvatinib contre sorafénib.
- e. Les quartiles sont estimés par la méthode de Kaplan-Meier et les IC à 95 % sont estimés avec un généralisé Brookmeyer et Crowley méthode
- f. Réponse taux (complet ou partiel réponse)
- g. Selon une analyse rétrospective indépendante de la revue radiologique. La durée médiane de l'objectif la réponse a été de 7,3 (IC à 95 % : 5,6 ; 7,4) mois dans le bras lenvatinib et de 6,2 (IC à 95 % : 3,7 ; 11,2) mois dans le sorafénib bras.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Chiffre 2 Kaplan-Meier Courbe de Dans l'ensemble Survie - CHC



Number of subjects at risk:

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

1. Données couper date = 13 Nov 2016.
2. Non-infériorité marge pour danger rapport (HEURE: lenvatinib contre sorafénib = 1.08).
3. La médiane a été estimée avec la méthode de Kaplan-Meier et l'intervalle de confiance à 95 % a été construit avec un généralisé Brookmeyer et Crowley méthode.
4. La FC a été estimée à partir du modèle à risque proportionnel de Cox avec le traitement comme variable indépendante et stratifié par Stratification IxRS facteurs. Le Éfron méthode était utilisé pour cravates.
5. + = censuré observations.

Dans les analyses de sous-groupes par facteurs de stratification (présence ou absence de MPVI ou EHS ou les deux, ECOG PS 0 ou 1, poids corporel <60 kg ou ≥60 kg et région), le HR a systématiquement favorisé le lenvatinib par rapport au sorafenib, avec le exception de Occidental région [HEURE de 1.08 (95 % CI 0,82, 1,42)], les patients sans EHS [HEURE de 1,01 (IC à 95 % 0,78 ; 1,30)] et les patients sans MPVI, EHS ou les deux [HR de 1,05 (0,79 ; 1,40)]. Les résultats de sous-groupe analyses devrait être interprété avec prudence.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Le médian durée de traitement était 5.7 mois (T1 : 2.9, T3 : 11.1) dans le lenvatinib bras et

3.7 mois (T1 : 1.8, T3 : 7.4) dans le sorafénib bras.

Dans les deux groupes de traitement de l'étude REFLECT, la SG médiane était d'environ 9 mois plus longue sujets ayant reçu un traitement anticancéreux post-traitement que chez ceux qui n'en ont pas reçu. Dans le lenvatinib dans le bras, la SG médiane était de 19,5 mois (IC à 95 % : 15,7 ; 23,0) pour les sujets ayant reçu un traitement post-traitement. traitement anticancéreux (43 %) et 10,5 mois (IC 95 % : 8,6, 12,2) pour ceux qui ne l'ont pas fait. Dans le sorafénib dans le bras, la SG médiane était de 17,0 mois (IC à 95 % : 14,2 ; 18,8) pour les sujets ayant reçu un post-traitement traitement anticancéreux (51 %) et 7,9 mois (IC à 95 % : 6,6, 9,7) pour ceux qui ne l'ont pas fait. La SG médiane était plus long d'environ 2,5 mois dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib dans les deux sous-groupes de sujets (avec ou sans après traitement anticancéreux thérapie).

Endomètre carcinome

L'efficacité du lenvatinib en association avec le pembrolizumab a été étudiée dans l'étude 309, une étude randomisée, multicentrique, ouverte et contrôlée par actif menée chez des patients atteints de CE avancée qui avaient déjà été traités avec au moins un schéma de chimiothérapie à base de platine dans n'importe quel contexte compris dans les contextes néoadjuvant et adjuvant. Les participants peuvent avoir reçu jusqu'à 2 thérapies contenant du platine au total, à condition qu'elles soient administrées sous forme néoadjuvante ou

adjuvante cadre de traitement. L'étude a exclu les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre (y compris un carcinosarcome), ou des patients qui souffraient d'une maladie auto-immune active ou d'un problème médical nécessitant immunosuppression. La randomisation a été stratifiée selon le statut de réparation des mésappariements (MMR) (dMMR ou pMMR [pas dMMR]) en utilisant un validé IHC test. Le pMMR strate était plus loin stratifié par ECOG état de performance, région géographique et antécédents de radiothérapie pelvienne. Les patients ont été randomisés (1:1) à un de le suivant traitement bras:

- lenvatinib 20 mg par voie orale une fois par jour en association avec pembrolizumab 200 mg par voie intraveineuse chaque 3 semaines.
- les enquêteurs choix qui consiste de soit doxorubicine 60 mg/ m^2 chaque 3 semaines, ou paclitaxel 80 mg/ m^2 donné hebdomadaire, 3 semaines le 1 semaine désactivé.

Le traitement par le lenvatinib et le pembrolizumab s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie définie par RECIST v1.1. maladie telle que vérifiée par Blinded Independent Central Review (BICR), toxicité inacceptable, ou pour pembrolizumab, un maximum de 24 mois. L'administration du traitement à l'étude était autorisée au-delà Progression de la maladie définie par RECIST si l'investigateur traitant considérait que le patient dérivait bénéfice clinique et le traitement a été toléré. Un total de 121/411 (29 %) du lenvatinib et Les patients traités par pembrolizumab ont continué le traitement à l'étude au-delà de la maladie définie par RECIST. progression. La durée médiane du traitement post-progression était de 2,8 mois. Évaluation de la tumeur statut était effectué chaque 8 semaines.

UN total de 827 les patients étaient inscrit et randomisé à lenvatinib dans combinaison avec pembrolizumab (n = 411) ou choix de l'investigateur entre doxorubicine (n = 306) ou paclitaxel (n = 110). Le les caractéristiques de base de ces patients étaient : âge médian de 65 ans (plage de 30 à 86 ans), 50 % avaient 65 ans ou plus vieux; 61 % de Blancs, 21 % d'Asiatiques et 4 % de Noirs ; PS ECOG de 0 (59 %) ou 1 (41 %) et 84 % avec pMMRstatut tumoral et 16 % avec un statut tumoral dMMR. Les sous-types histologiques étaient endométrioïdes carcinome (60 %), séreux (26 %), carcinome à cellules claires (6 %), mixte (5 %) et autre (3 %). Les 827 de ces les patients reçu avant systémique thérapie pour CE : 69% avait un, 28% avait deux, et 3% avait trois ou plusieurs thérapies systémiques antérieures. Trente-sept pour cent des patients n'ont reçu auparavant qu'un traitement néoadjuvant ou adjuvant thérapie.

La durée médiane du traitement à l'étude était de 7,6 mois (plage de 1 jour à 26.8 mois). La médiane durée de exposition à lenvatinib était 6.9 mois

The primary efficacy outcome measures were OS and PFS (as assessed by BICR using RECIST 1.1). Secondary efficacy outcome measures included ORR, as assessed by BICR using RECIST 1.1. At the pre-specified interim analysis, with a median follow-up time of 11.4 months (range: 0.3 to 26.9 months), the study demonstrated a statistically significant improvement in OS and PFS in the all-comer population.

Efficacy results by MMR subgroups were consistent with overall study results.

The pre-specified final OS analysis with approximately 16 months of additional follow-up duration from the interim analysis (overall median follow-up time of 14.7 months [range: 0.3 to 43.0 months]) was performed without multiplicity adjustment. The efficacy results in the all-comer population are summarised in Table 9. Kaplan-Meier curves for final OS and interim PFS analyses are shown in Figures 3 and 4, respectively.

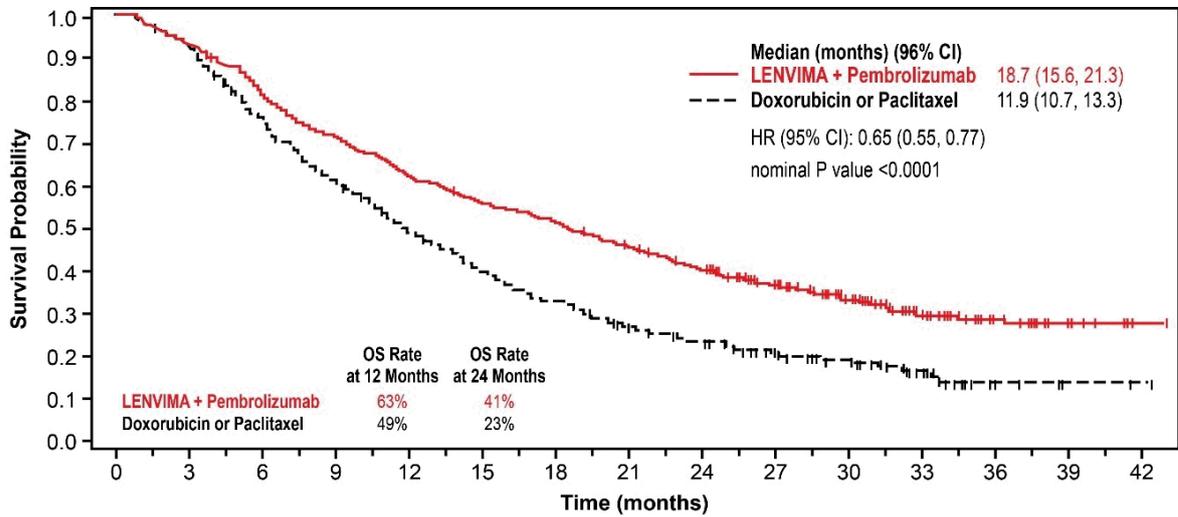
Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Tableau 9 Efficacité Résultats dans Endomètre Carcinome dans Étude 309		
Point de terminaison	LENFRA avec pembrolizum abN=411	Doxorubicine ou Paclitaxel N=416
Système d'exploitation		
Nombre (%) de les patients avec événement	276 (67%)	329 (79%)
Médian dans mois (95 % CI)	18.7 (15.6, 21.3)	11.9 (10.7, 13.3)
Danger rapport ^a (95 % CI)	0,65 (0,55, 0,77)	
P. valeur ^b	<0,0001	
PFSD -		
Nombre (%) de les patients avec événement	281 (68%)	286 (69%)
Médian dans mois (95 % CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)
Rapport de risque ^a (IC à 95 %)	0,56 (0,47, 0,66)	

Tableau 9 Efficacité Résultats dans Endomètre Carcinome dans Étude 309		
Point de terminaison	LENFRA avec pembrolizumab N=411	Doxorubicine ou Paclitaxel N=416
P. valeur ^c	<0,0001	
ORR ^d		
ORR ^e (95 % CI)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Complet réponse	7%	3%
Partiel réponse	25%	12%
P. valeur ^f	<0,0001	
Durée de Réponse ^d		
Médian dans mois ^g (gamme)	14.4 (1,6+, 23,7+)	5.7 (0,0+, 24,2+)
^{une}	base sur le stratifié Barreur régression modèle	
^b	Valeur p nominale unilatérale basée sur un test de log-rank stratifié (analyse finale). Au analyse intermédiaire prédéfinie de la SG avec un temps de suivi médian de 11,4 mois (plage : 0,3 à 26,9 mois), une supériorité statistiquement significative a été obtenue pour la SG comparant l'association du lenvatinib et du pembrolizumab à la doxorubicine ou paclitaxel (HEURE: 0,62 [IC95% : 0,51, 0,75] Valeur p <0,0001).	
^c	Unilatéral Valeur p basé sur stratifié log-rank test	
^d	À pré-spécifié intérimaire analyse	
^e	Réponse : meilleure réponse objective sous forme de réponse complète ou partielle confirmée. réponse	
^f	Basé sur la méthode Miettinen et Nurminen stratifiée par statut de performance ECOG, géographique région, et histoire de pelvien radiation.	
^g	Basé sur sur Kaplan-Meier estimation	

Chiffre 3 Kaplan-Meier Courbes pour Dans l'ensemble Survie en étude 309*

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

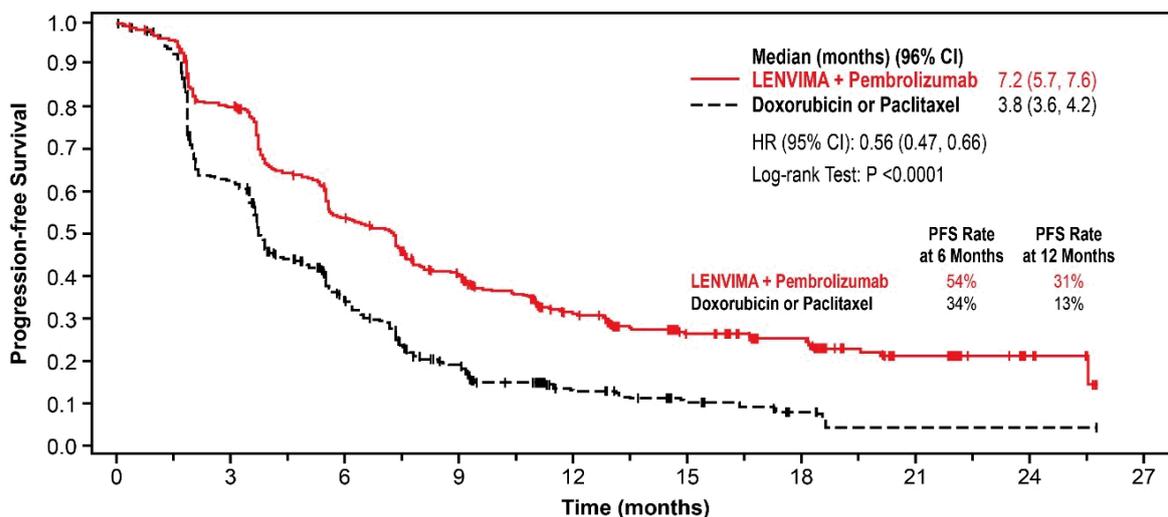


Number of subjects at risk:

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

*Basé sur le spécifié par le protocole final analyse

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Chiffre 4 Kaplan-Meier Courbes pour Sans progression Survie dans Étude 309**Number of subjects at risk:**

LENVIMA + Pembrolizumab	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Doxorubicin or Paclitaxel	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

QT intervalle prolongement

Une dose unique de 32 mg de lenvatinib n'a pas prolongé l'intervalle QT/QTc d'après les résultats d'une étude approfondie de l'intervalle QT chez des volontaires sains ; cependant, un allongement de l'intervalle QT/QTc a été rapporté à une incidence plus élevée chez les patients traités par lenvatinib que chez les patients traités par placebo (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pédiatrique population

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec lenvatinib dans un ou plus sous-ensembles de la pédiatrique population dans le traitement de réfractaire à l'iode radioactif différencié thyroïde cancer, hépatocellulaire carcinome (CHC) et endomètre

carcinome (CE).

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Pharmacocinétique paramètres de lenvatinib avoir a été étudié dans en bonne santé adulte sujets, adulte sujetsavec hépatique déficience, rénal déficience, et solide tumeurs.

Absorption

Le lenvatinib est rapidement absorbé après administration orale, le t_{max} étant généralement observé entre 1 et 4 heures. post-dose. La nourriture n'affecte pas le degré d'absorption, mais ralentit le taux d'absorption. Quand administré avec nourriture à en bonne santé sujets, culminer plasma concentration sont retardé par 2 heures. Absolula biodisponibilité n'a pas été déterminée chez l'homme ; cependant, les données d'une étude de bilan massique suggèrent qu'il est de l'ordre de 85 %. Le lenvatinib a montré une bonne biodisponibilité orale chez le chien (70,4 %) et singes (78,4%).

Distribution

in vitro du lenvatinib aux protéines plasmatiques humaines est élevée et varie de 98 % à 99 % (0,3 - 30 µg/mL, mésilate). Cette liaison concernait principalement l'albumine avec une liaison mineure à l'acide α 1glycoprotéine et γ -globuline.

In vitro, le rapport des concentrations sanguines/plasmatiques du

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

lenvatinib variait entre 0,589 et 0,608. (0,1 – dix µg/mL, mésilate).

Le lenvatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Le lenvatinib n'est pas un substrat de l'OAT1, de l'OAT3, OATP1B1, OATP1B3, 1er octobre, 2OCT, MATE1, MATE2-K ou le bile sel exporter pompe BSEP.

Chez les patients, le volume de distribution apparent médian (V_z/F) de la première dose variait de 50,5 L à 92 L et était généralement constant dans tous les groupes de dose de 3,2 mg à 32 mg. L'analogue le volume de distribution apparent médian à l'état d'équilibre (V_z/F_{ss}) était également généralement cohérent et à distance depuis 43.2 L à 121 L.

Biotransformation

In vitro, le cytochrome P450 3A4 s'est avéré être l'isoforme prédominante (> 80 %) impliquée dans la Métabolisme du lenvatinib médié par P450.

Cependant, les données *in vivo* ont indiqué que des effets non médiés par le P450 Ces voies ont contribué à une part importante du métabolisme global du lenvatinib. Par conséquent, *dansvivant*, inducteurs et inhibiteurs de CAP 3A4 avait un minimal effet sur lenvatinib exposition (voir section 4.5).

Dans les microsomes hépatiques humains, la forme déméthylée du lenvatinib (M2) a été identifiée comme la principale métabolite. M2' et M3', les principaux métabolites présents dans les selles humaines, ont été formés à partir de M2 et le lenvatinib, respectivement, par aldéhyde oxydase.

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

Dans les échantillons de plasma prélevés jusqu'à 24 heures après l'administration, le lenvatinib représentait 97 % des radioactivité dans les radiochromatogrammes plasmatiques, tandis que le métabolite M2 représentait une part supplémentaire 2,5%. Sur la base de l'ASC_(0 – inf), le lenvatinib représentait 60 % et 64 % de la radioactivité totale dans le plasma et sang, respectivement.

Les données d'une étude sur le bilan de masse/l'excrétion humaine indiquent que le lenvatinib est largement métabolisé dans humains. Les principales voies métaboliques chez l'homme ont été identifiées comme l'oxydation par l'aldéhyde oxydase, déméthylation via CYP3A4, conjugaison au glutathion avec élimination du groupe O-aryle (fragment chlorophényle) et des combinaisons de ces voies suivies par d'autres biotransformations (par exemple, glucuronidation, hydrolyse du fragment glutathion, dégradation du fragment cystéine et réarrangement intramoléculaire des conjugués cystéinylglycine et cystéine avec dimérisation). Ceux-ci *in vivo* les voies métaboliques correspondent aux données fournies dans les études *in vitro* utilisant humain biomatériaux.

Dans vitro transporteur études

Pour les transporteurs suivants, OAT1, OAT3, OATP1B1, OCT1, OCT2 et BSEP, cliniquement pertinents inhibition était exclu basé sur un couper de $CI_{50} > 50 \times C_{\max, \text{non lié}}$.

Le lenvatinib n'a montré que peu ou pas d'activités inhibitrices sur le cancer du sein et le cancer du sein médiés par la P-gp. activités de

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

transport médiées par les protéines de résistance (BCRP). De même, aucune induction de l'ARNm de la P-gpexpression était observé .

Lénavatinib montré minimal ou Non inhibiteur effet sur OATP1B3 et MATE2-K. Lénavatinib faiblement inhibe MATE1. Dans humain foie cytosol, lenvatinib a fait pas inhiber aldéhyde oxydase activité.

Élimination

Plasma concentration déclin bi-exponentiellement suivant C_{max} . Le signifier Terminal exponentiel moitié- vie de lenvatinib est environ 28 heures.

Après administration de lenvatinib radiomarké à 6 patients atteints de tumeurs solides, environ les deux tiers et le quart du radiomarqueur ont été éliminés respectivement dans les fèces et l'urine. Le Le métabolite M3 était l'analyte prédominant dans les excréments (~ 17 % de la dose), suivi du M2' (~ 11 % de la dose).le dose) et M2 (~4,4 de le dose).

Linéarité/non-linéarité

Dose proportionnalité et accumulation

Chez les patients atteints de tumeurs solides ayant reçu des doses uniques et multiples de lenvatinib une fois par jour, l'exposition au lenvatinib (C_{max} et ASC) a augmenté en proportion directe avec la dose administrée au cours de la périodegamme de 3.2 à 32 mg une fois par jour.

Le lenvatinib présente une accumulation minime à l'état d'équilibre. Sur cette

plage, l'accumulation médiane l'indice (Rac) variait de 0,96 (20 mg) à 1,54 (6,4 mg). Le Rac chez les sujets HCC atteints de formes légères et modéré foie déficience était similaire à que signalé pour autre solide tumeurs.

Spécial populations

Hépatique déficience

La pharmacocinétique du lenvatinib après une dose unique de 10 mg a été évaluée chez 6 sujets chacun. avec une insuffisance hépatique légère et modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B, respectivement). Un 5 mg La dose a été évaluée chez 6 sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Huit en bonne santé, des sujets démographiquement appariés ont servi de témoins et ont reçu une dose de 10 mg. Exposition au lenvatinib, sur la base des données d'ASC_{0-t} et d'ASC_{0-inf} ajustées en fonction de la dose, était de 119 %, 107 % et 180 % de la normale pour les sujets. avec une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, respectivement. Il a été déterminé que le plasma la liaison aux protéines dans le plasma des sujets atteints d'insuffisance hépatique était similaire à celle des protéines correspondantes. sujets sains et aucune dépendance à la concentration n'a été observée. Voir rubrique 4.2 pour la posologie recommandation.

Il n'existe pas de données suffisantes pour les patients atteints d'un CHC avec Child-Pugh B (insuffisance hépatique modérée, 3 patients traités avec le lenvatinib dans l'essai pivot) et aucune donnée disponible dans Child-Pugh C CHC patients (insuffisance hépatique sévère). Le lenvatinib est principalement éliminé par le foie et une exposition pourrait être augmenté dans ces patient

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

populations.

La demi-vie médiane était comparable chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. Comme ceux avec normale hépatique fonction et à distance depuis 26 heures à 31 heures. Le pourcentage de la dose de lenvatinib excrété dans urine était faible dans tous cohortes (<2,16% à travers traitement cohortes).

Rénal déficience

La pharmacocinétique du lenvatinib après une dose unique de 24 mg a été évaluée chez 6 sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, et comparé à 8 personnes en bonne santé, démographiquement assorti sujets. Sujets avec étape finale rénal maladie étaient pas étudié.

Lenvatinib exposition, basé sur ASCO-inf données, était 101%, 90%, et 122% de normale pour sujets avec insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement. Il a été déterminé que les protéines plasmatiques la liaison dans le plasma de sujets atteints d'insuffisance rénale était similaire à celle des sujets sains correspondants respectifs sujets et Non concentration dépendance était observé. Voir section 4.2 pour dosage recommandation.

Âge, sexe, poids, course

Basé sur une analyse pharmacocinétique de population de patients recevant jusqu'à 24 mg de lenvatinib une fois quotidien, l'âge, le sexe, le poids et la race (Japonais contre autres, Caucasiens contre autres) n'avaient aucune

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

pertinence clinique. effets sur autorisation (voir section 4.2).

Pédiatrique Population

Pédiatrique les patients avoir pas a été étudié.

5.3 Préclinique sécurité données

Dans les études de toxicité à doses répétées (jusqu'à 39 semaines), le lenvatinib a provoqué des modifications toxicologiques divers organes et tissus liés aux effets pharmacologiques attendus du lenvatinib, notamment glomérulopathie, hypocellularité testiculaire, atrésie folliculaire ovarienne, modifications gastro-intestinales, os modifications, modifications des surrénales (rats et chiens) et artérielles (nécrose fibrinoïde artérielle, médiale dégénérescence ou hémorragie) chez le rat, le chien et le singe cynomolgus. Transaminases élevées les niveaux associé avec panneaux de hépatotoxicité, étaient aussi observé dans les rats, chiens et singes.

La réversibilité des changements toxicologiques a été observée à la fin d'une période de récupération de 4 semaines chez tous les patients. animal espèces enquêté.

Génotoxicité

Lenvatinib était pas génotoxique.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée

avec le lenvatinib. Reproducteur et du

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

développement toxicité

Aucune étude spécifique avec le lenvatinib n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet sur la fertilité. Cependant, des modifications testiculaires (hypocellularité de l'épithélium séminifère) et ovariennes (folliculaires) atrésie) étaient observé dans à dose répétée toxicité études dans animaux à expositions 11 à 15 fois (rat) ou 0,6 à 7 fois (singe) l'exposition clinique anticipée (basée sur l'ASC) au maximum toléréhumain dose. Ces résultats étaient réversible à le fin de un 4 semaines récupération période.

L'administration de lenvatinib au cours de l'organogenèse a entraîné une embryolétalité et une tératogénicité chez rats (anomalies externes et squelettiques fœtales) à des expositions inférieures à l'exposition clinique (basée sur l'ASC) à la dose maximale tolérée chez l'humain et chez le lapin (anomalies fœtales externes, viscérales ou squelettiques) basé sur la surface corporelle ; mg/m^2 à la dose humaine maximale tolérée . Ces résultats indiquent que le lenvatinib a un potentiel tératogène, probablement lié à l'activité pharmacologique du lenvatinib en tant que antiangiogénique agent.

Le lenvatinib et ses métabolites sont

excrétés dans le lait de rat. Juvenile animal

toxicité études

La mortalité était la toxicité dose-limitante chez les rats juvéniles chez lesquels

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

le traitement avait commencé le jour postnatal.(PND) 7 ou PND21 et a été observé à des expositions respectivement 125 ou 12 fois inférieures par rapport à l'exposition à laquelle la mortalité a été observée chez les rats adultes, ce qui suggère une augmentation sensibilité à la toxicité avec l'âge. La mortalité peut donc être attribuée à des complications liés à des lésions duodénales primaires avec une contribution possible de toxicités supplémentaires chez les individus immatures cible organes.

La toxicité du lenvatinib était plus importante chez les rats plus jeunes (administration initiée au PND7) que chez avec ceux dont le traitement a été initié au PND21 et la mortalité et certaines toxicités ont été observées plus tôt dans les rats juvéniles à 10 mg/kg par rapport aux rats adultes ayant reçu la même dose. Croissance retard, retard secondaire du développement physique et lésions attribuables à des facteurs pharmacologiques des effets (incisives, fémur [plaque de croissance épiphysaire], reins, surrénales et duodénum) ont également été observés. observé dans juvénile les rats.

6. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

6.1 Liste de excipients

Capsule Contenu

Carbonate de
calcium Mannitol La
cellulose
microcristalline
Hydroxypropylcellul
ose
Hydroxypropylcellulose faiblement

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

substituée Talc

Enveloppe

de la

capsule

Hypromell

ose

Dioxyde de titane

(E171) Oxyde de

fer jaune (E172)

Rouge fer oxyde

(E172)

Encre à

imprimer

Gomme

laque

Oxyde de fer noir

(E172)

L'hydroxyde de

potassium

Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

6.3 Étagère vie

4 années.

6.4 Spécial précautions pour stockage

Faire pas magasin au-dessus de 25°C. Magasin dans le original cloque dans commande à protéger depuis humidité.

6.5 Spécial précautions pour élimination et autre manutention

Les soignants ne doivent pas ouvrir la capsule afin d'éviter une exposition répétée au contenu du capsule.

Préparation et administration de suspension:

- La suspension peut être préparée avec de l'eau, du jus de pomme ou du lait. Si administré via une alimentation tube, alors le suspension devrait être préparé en utilisant eau.

- Placer la ou les gélules correspondant à la dose prescrite (jusqu'à 5 gélules) dans un petit récipient (capacité d'environ 20 ml (4 c. à thé)) ou une seringue orale (20 ml); ne cassez pas et n'écrasez pas le gélules.

- Ajoutez 3 ml de liquide dans le récipient ou la seringue orale. Attendez 10 minutes pour que l'enveloppe de la capsule (extérieure surface) pour se désintégrer, puis remuez ou secouez le mélange pendant 3 minutes jusqu'à ce que les capsules soient complètement désintégrés.
 - Si vous utilisez une seringue orale, bouchez la seringue, retirez le piston et utilisez une deuxième seringue ou compte-gouttes

Lenvatinib 4 mg & Lenvatinib 10 mg

calibré pour ajouter le liquide dans la première seringue, puis replacer le piston avant de mélange.

- Administrer tout le contenu du récipient ou de la seringue orale. La suspension peut être administré à partir du récipient directement dans la bouche ou à partir de la seringue orale directement dans le bouche ou via alimentation tube.
- Ensuite, ajoutez 2 ml supplémentaires de liquide dans le récipient ou dans la seringue orale à l'aide d'une deuxième seringue ou compte-gouttes, agiter ou agiter et administrer. Répétez cette étape au moins deux fois et jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de visible résidu à assurer tous de le médicament est pris.

Remarque : La compatibilité a été confirmée pour les seringues en polypropylène et pour les sondes d'alimentation d'au moins 5 Diamètre français (tube en polychlorure de vinyle ou polyuréthane), au moins 6 diamètre français (tube en silicone) et en haut à 16 Français diamètre pour polyvinyle chlorure, polyuréthane, ou silicone tubes.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.